



# LA PERSISTENTE ESCLUSIONE DEI SOGGETTI ANZIANI DAI TRIAL CLINICI IN CORSO SULLO SCOMPENSO CARDIACO

*T. Mariani, J. Oristrell, X. Pla, C. Ruggiero, R. Ferretti, A. Longo, B.  
Gasperini, E. Zengarini, A. Elmo, Germán Diestre, A. Cherubini*



# LO SCOMPENSO CARDIACO

---

Lo scompenso cardiaco è oggi una condizione molto comune nella popolazione anziana con un'incidenza e prevalenza che aumentano progressivamente con l'avanzare dell'età in relazione a:

- ✓ alta prevalenza delle malattie cardiovascolari in età avanzata;
- ✓ aumentata sopravvivenza dei soggetti anziani con patologie cardiovascolari.

*(Masoudi FA et al., Heart Failure Rev., 2002)*

# LO SCOMPENSO CARDIACO

## Congestive Heart Failure

### Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure

Frederick A. Masoudi, MD, MSPH,<sup>a,b,c</sup> Edward P. Havranek, MD,<sup>a,b,c</sup> Pam Wolfe, MA, MS,<sup>c</sup> Cary P. Gross, MD,<sup>d</sup> Saif S. Rathore, MPH,<sup>e</sup> John F. Steiner, MD, MPH,<sup>b</sup> Diana L. Ordlin, MD, MPH,<sup>c</sup> and Harlan M. Krumholz, MD<sup>d</sup>  
*Denver and Aurora, Colo, New Haven, Conn, and Boston, Mass*

**Background** Although it is widely accepted that clinical trials in heart failure may not apply to older populations, the magnitude of the discrepancy between trial populations and patients seen in community-based practice are not known. Our objective was to determine the proportion of older persons meeting enrollment criteria of randomized controlled trials of agents that prolong life in heart failure.

**Methods** We conducted a cross-sectional study of Medicare beneficiaries >64 years old with the principal diagnosis of heart failure who were discharged from acute care hospitals in the United States between April 1998 and March 1999. Enrollment criteria of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), Metoprolol CR/LX Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), and Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) trials were applied to the population, and the proportions meeting the criteria were determined by subgroups of age and sex.

**Results** Of the 20,388 patients studied, 18%, 13%, and 25% met the enrollment criteria of the SOLVD, MERIT-HF, and RALES trials, respectively. Although trial eligibility was less than a third for any sex or age group, significantly fewer women than men met trial criteria (13% vs 23% for SOLVD, 11% vs 17% for MERIT-HF, and 21% vs 32% for RALES,  $P < .0001$  for all). The oldest patients were also less likely to fulfill enrollment criteria. The proportion of all patients not included because of preserved left ventricular systolic function was twice as large as the proportion meeting the inclusion criteria for any trial.

**Conclusions** A minority of hospitalized older persons with heart failure fit the profile of populations of clinical trials. There is an urgent need for research in heart failure for typical heart failure patients, including the very old, women, and patients with preserved left ventricular systolic function. [Am Heart J 2003;146:250-7.]

## LO SCOMPENSO CARDIACO

---

- I trial clinici finora condotti hanno incluso solo una piccola fetta della popolazione anziana affetta da scompenso cardiaco: circa il 30% ha escluso i soggetti anziani e solo il 15% ha incluso gli ultraottantenni (*Heiat A et al., Archives of Internal Medicine, 2002*).
- La marcata discrepanza osservata negli Stati Uniti tra i pazienti “reali” e quelli inclusi nei trial sullo scompenso cardiaco inficia la generalizzabilità stessa degli RCT, considerati finora il gold standard per valutare l'efficacia clinica.

# JAMA®

Online article and related content  
current as of March 20, 2009.

## Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review

Harriette G. C. Van Spall; Andrew Toren; Alex Kiss; et al.

JAMA. 2007;297(11):1238-1240 (doi:10.1001/jama.297.11.1238)

**Sintesi dei dati:**...”common medical conditions formed the basis for exclusion in 81% of trials. Patients were excluded due to age in 72% (38,5% in older age). Individuals receiving commonly prescribed medications were excluded in 54%... Of all exclusion criteria only 47% were justified...Industry sponsored trials and multicenter trials were more likely to exclude...”

**Conclusioni:**...”women, children, the elderly and those with common medical conditions are frequently escluded from RCTs.”



## **PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ELDerly In Clinical Trials)**

---

Il progetto **PREDICT** vuole identificare, affrontare e risolvere i problemi correlati all'esclusione degli anziani dai trial clinici

7° Programma QUADRO: HEALTH-F4-2008-201917

- \* WP1.1 – Revisione sistematica della letteratura
- \* **WP1.2 – Revisione dei TC attualmente in corso**
- \* WP2 - Opinione dei professionisti
- \* WP3 - Opinioni dei pazienti e di chi li assiste (focus group)
- \* WP4 - Carta dei diritti del Paziente anziano
- \* WP5 - Disseminazione

## OBIETTIVO DELLO STUDIO WP1.2

---

Valutare se i soggetti anziani continuano ad essere esclusi dagli studi clinici in corso sullo scompenso cardiaco



**Increasing the PaRticipation of  
the ElDerly In Clinical Trials**

# MATERIALI E METODI

---

- ✓ Inizialmente era stato deciso di analizzare database di trial clinici in corso (TC) registrati in due Paesi partecipanti al PREDICT ma l'unico database disponibile era quello dell'Agenzia Italiana sui Farmaci (AIFA).
- ✓ Pertanto si è pensato di valutare il registro EUDRA-CT (European Clinical Trials Database) mantenuto dall'EMA ma quando è stato effettuato lo studio non era accessibile.

**Il Registro Internazionale dei Trial Clinici dell'OMS (WHO-ICTRP) è stato identificato come la fonte più adatta dei dati sui trial clinici in corso (<http://apps.who.int/trialsearch/>).**

# MATERIALI E METODI

---

Il Registro Internazionale dei Trial Clinici dell'OMS (WHO-ICTRP) include differenti database registrati in:

- ClinicalTrials.gov, della Food and Drug Administration (FDA) che colleziona trial clinici, di supporto sia pubblico che privato, condotti negli Stati Uniti;
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTR);
- International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN) di studi condotti in Inghilterra;
- Netherlands Trials Registry;
- Chinese Registry.

# MATERIALI E METODI

---

La ricerca dei trial clinici in corso dello scompenso cardiaco, registrati nella banca dati dell'OMS è stata eseguita attraverso l'uso delle seguenti parole "chiave":

1. condition field: **HEART FAILURE;**
2. register field: **ALL;**
3. recruitment status field: **RECRUITING;**
4. field of the countries of recruitment: **ALL;**
5. results were sorted by "**DATE OF REGISTRATION**".

# MATERIALI E METODI

---

Per valutare l'abilità dei due gruppi di lavoro (italiano e spagnolo), in modo tale da ottenere un'uniformità dei dati estrapolati dai database in studio, è stata condotta un'analisi preliminare di 54 trial clinici in corso sullo scompenso cardiaco nei Paesi del progetto PREDICT

# MATERIALI E METODI

---

## Variabili

✓ Le principali informazioni sono state estrapolate dal protocollo di studio di ogni TC.

Numero di riferimento

Titolo

Registro

Sponsor (pubblico o privato)

Numero dei centri coinvolti

Paesi coinvolti

Tipo di intervento (farmacologico, EBL, di monitoraggio, dispositivo,..)

Numerosità del campione

Durata del trial

Randomizzazione

Sesso

# MATERIALI E METODI:

---

## Criteri di esclusione

- ✓ Sono stati identificati i potenziali criteri di esclusione dei soggetti anziani e distinti in:
  - 1 criterio **diretto** (secondo un'esplicita esclusione in relazione ad un valore limite superiore di età);
  - i criteri **indiretti**.

# MATERIALI E METODI:

## Criteri di esclusione

Esclusione dei partecipanti elegibili in base al **LIMITE SUPERIORE D'ETÀ**

✓ Sono stati identificati i potenziali criteri di esclusione dei soggetti anziani e distinti in:

Esclusione dei partecipanti elegibili in base a **COMORBILITÀ GENERICA**

Esclusione dei partecipanti elegibili in base a **COMORBILITÀ SPECIFICA**

Esclusione dei partecipanti elegibili in base alla **RIDOTTA ASPETTATIVA DI VITA**

Esclusione dei pazienti con **DETERIORAMENTO COGNITIVO**

Esclusione dei pazienti con **DISABILITÀ FISICA** (in relazione al valore limite superiore di età);

Esclusione dei pazienti **INCAPACI A PRESENTARSI ALLE VISITE DI FOLLOW-UP**

Esclusione dei pazienti con **LIMITAZIONI VISIVE ED UDITIVE**

Esclusione dei pazienti con **BARRIERE DI COMUNICAZIONE O LINGUISTICHE**

Esclusione dei partecipanti eligibili in base a **SPECIFICO TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Esclusione dei pazienti in base a **POLIFARMACOTERAPIA**

# MATERIALI E METODI:

---

## Giustificazione dei criteri di esclusione

- Limite d'età superiore **Ingiustificato**
- Ridotta aspettativa di vita **Giustificato**
- Polifarmacoterapia o assunzione di specifici farmaci:
  - della stessa categoria del farmaco sperimentale; **Giustificato**
  - per possibili interazioni col farmaco sperimentale;
  - fattore confondente l'interpretazione dell'efficacia del farmaco sperimentale.
- Incapacità a presentarsi alle visite di follow-up: **Giustificato**

# MATERIALI E METODI:

---

## Giustificazione dei criteri di esclusione

### ■ Deterioramento cognitivo

- in trial educazionali

**Giustificato**

- demenza di Alzheimer in fase avanzata

**Giustificato**

- trial di monitoraggio ed intervento a domicilio

**Ingiustificato**

### ■ Disabilità fisica

- in trial che valutano un programma di esercizio fisico

**Giustificato**

- esclusione per impossibilità a deambulare

**Ingiustificato**

■ Barriere comunicative: solo per problemi idiomatici

**Giustificato**

■ Deficit neurosensoriali: solo per motivi di sicurezza

**Giustificato**

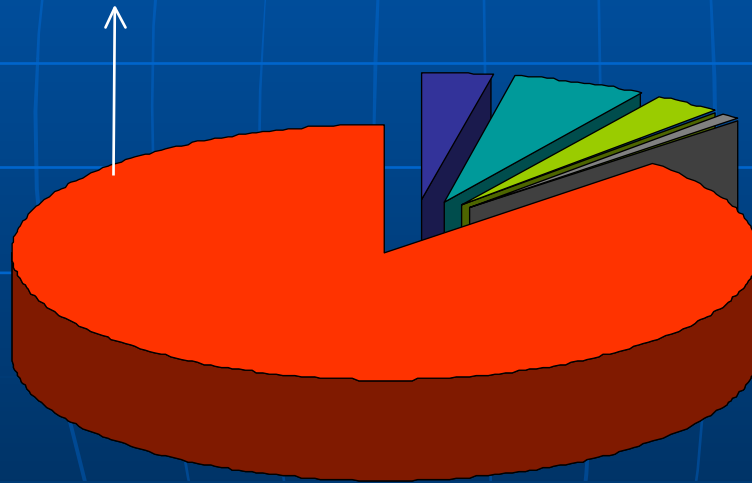
# PREDICT



# RISULTATI: Registri

---

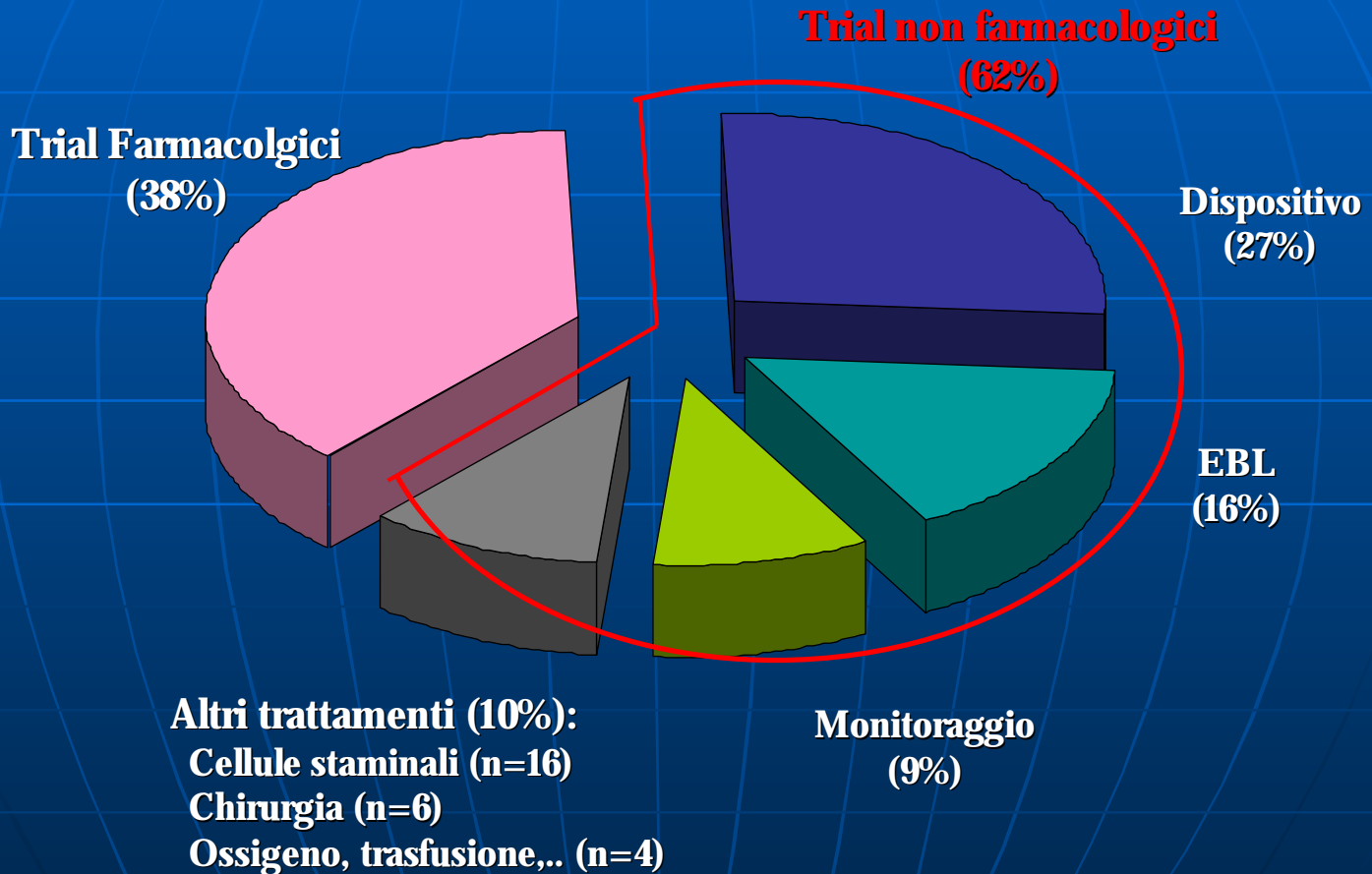
87,3% Clinicaltrials.gov



-  Clinicaltrials.gov
-  ACTR
-  ISRC TN
-  NTR
-  Chi-CTR

# RISULTATI: Tipo di trattamento

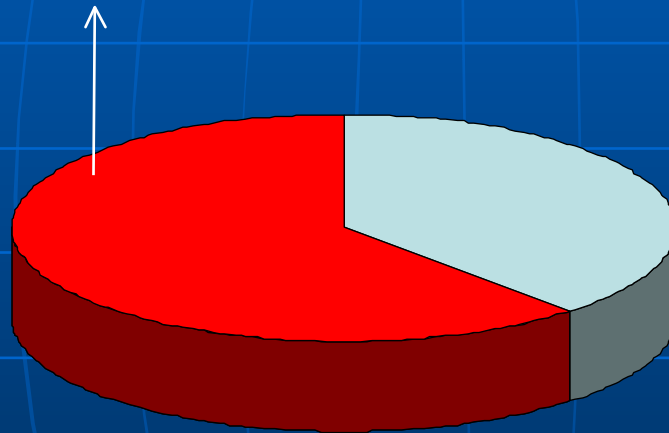
---



# RISULTATI: Sponsor

---

62% (n 155) Istituzioni pubbliche

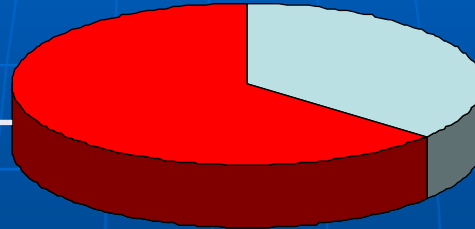


■ Istituzioni pubbliche

■ Privati

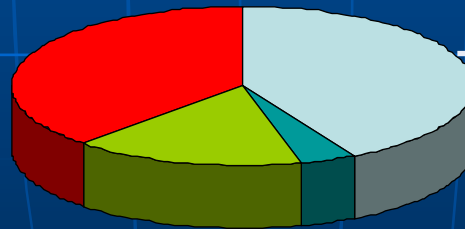
# RISULTATI: Setting

Unicentrico 64%



- Unicentrico
- Multicentrico

EU 38%



US 42%



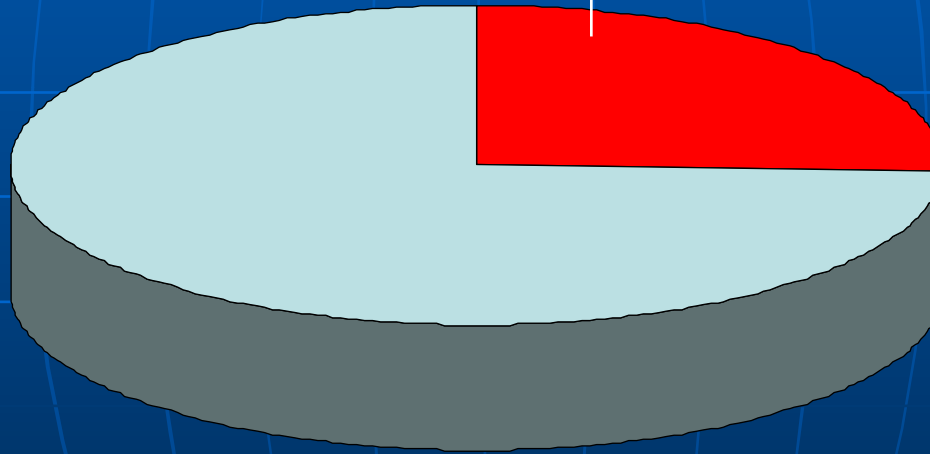
Altri 16%

- EU +/- altri
- US +/- altri
- EU + US +/- altri
- Altri

## Esclusione in base ad un limite superiore d'età

---

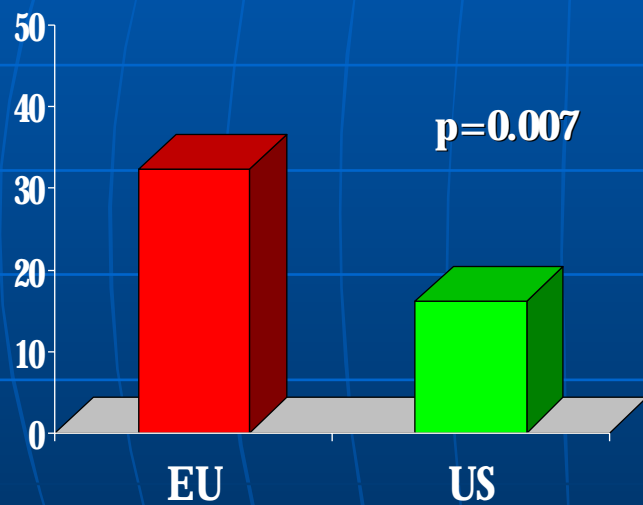
25,5% Limite superiore d'età



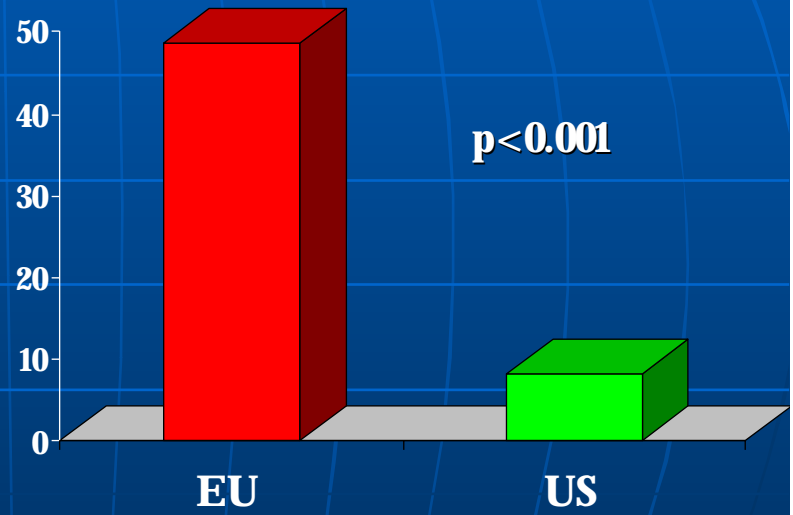
- Limite superiore d'età esplicito
- Nessun limite superiore d'età

# Esclusione in base ad un limite superiore d'età

---



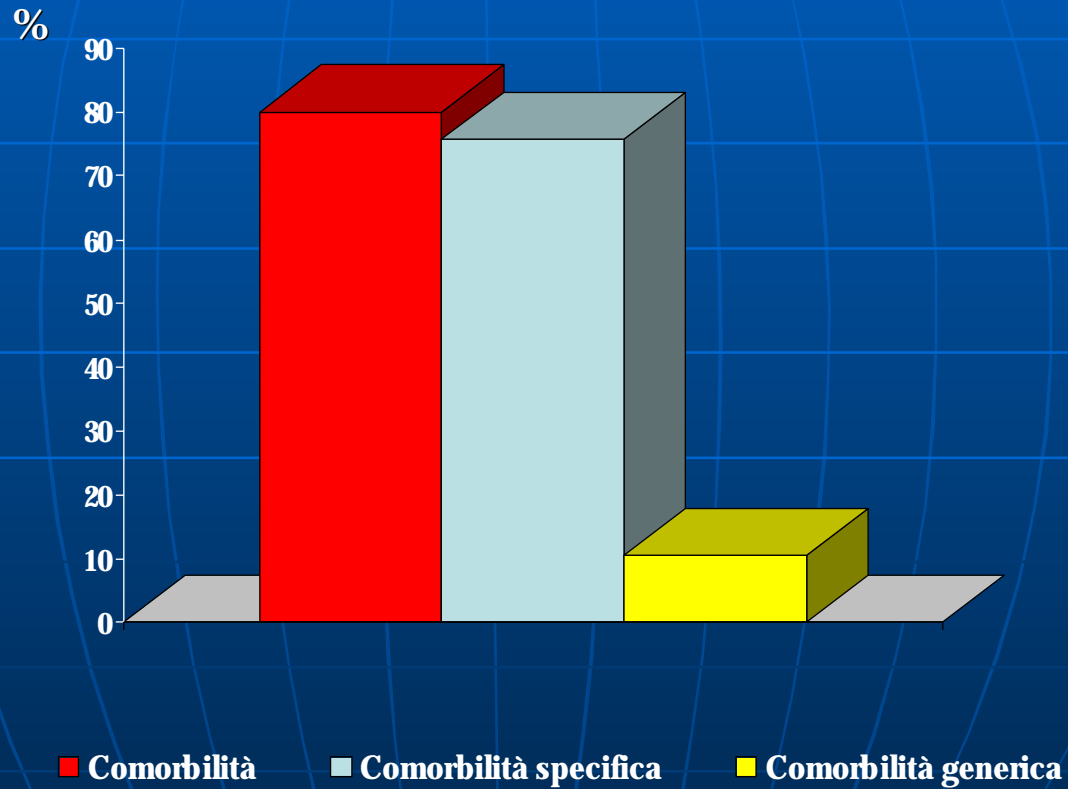
**Trial**



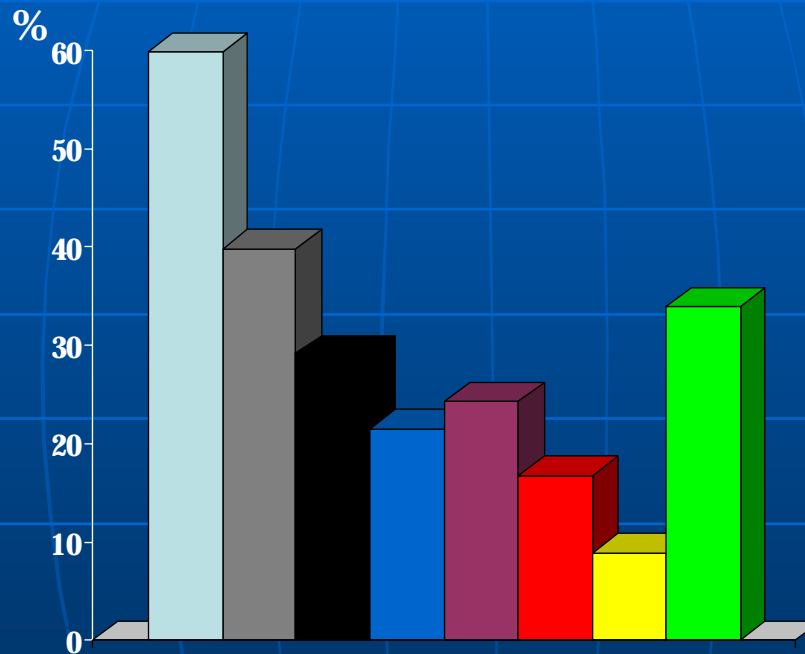
**Trial Farmacologici**

# Esclusione in base alla comorbidità

---



# Esclusione in base alla comorbidità



■ **Cardiopatia specifica**

■ **Insufficienza renale**

■ **Patologia neurologica**

■ **Epatopatia**

■ **Patologia polmonare**

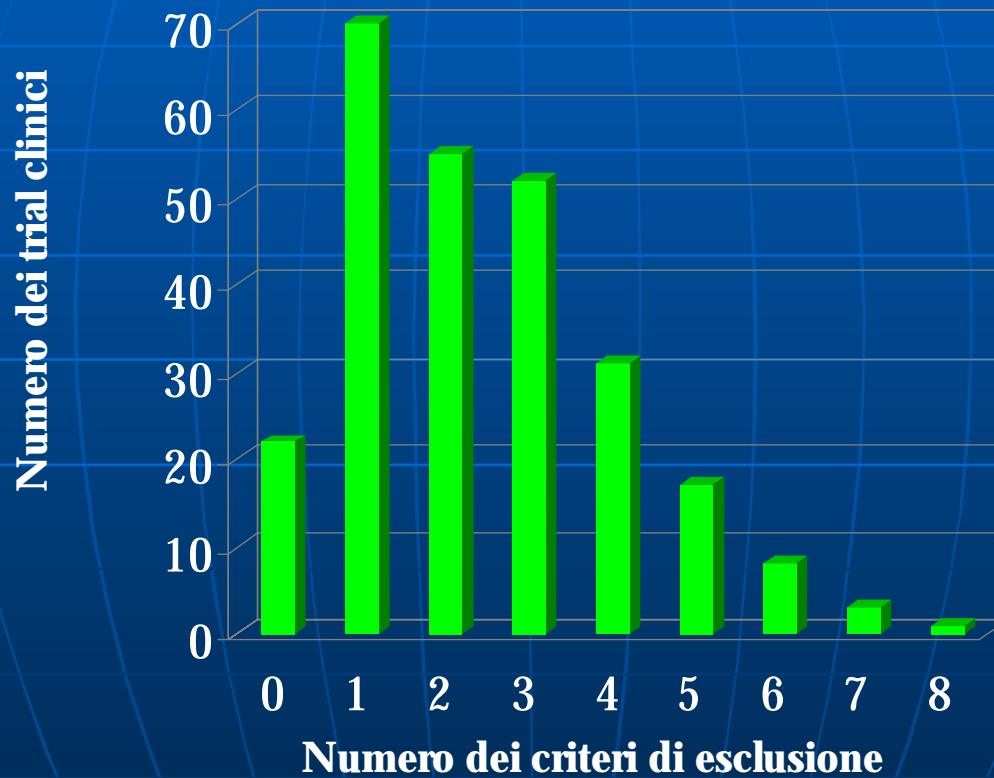
■ **Tumore**

■ **Patologia psichiatrica**

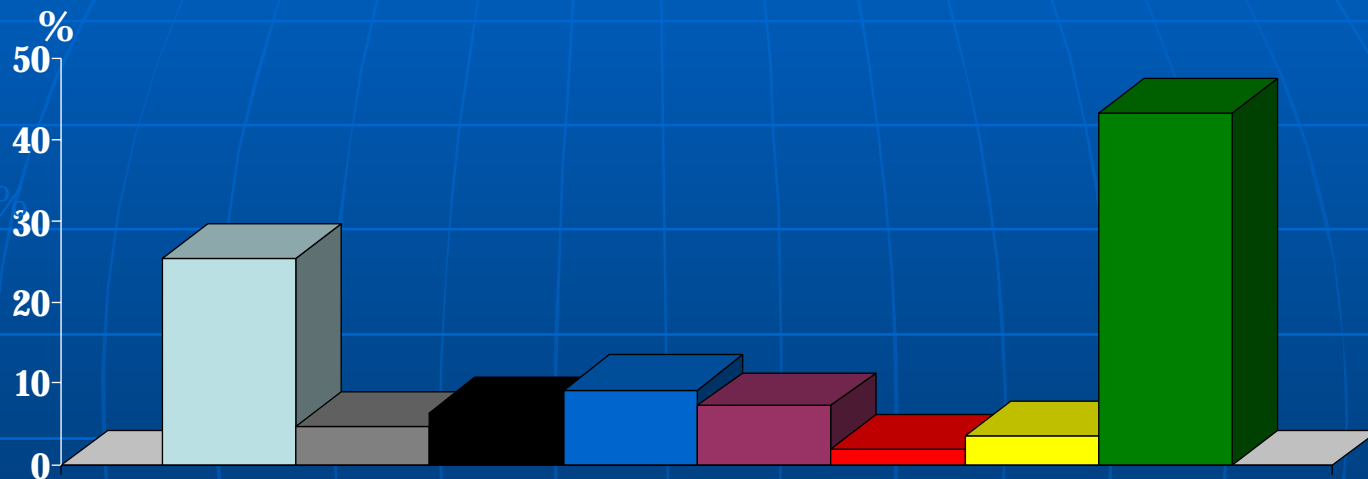
■ **Altre patologie**

# Numero dei criteri di esclusione nei trial

---



# Esclusione degli anziani non giustificata



■ Esclusione per limite superiore d'età

■ Ingiustificata esclusione per generica comorbidità

■ Ingiustificata esclusione per polifarmacoterapia

■ Ingiustificata esclusione dei deficit neurosensoriali

■ Ingiustificata esclusione per deterioramento cognitivo

■ Ingiustificata esclusione per disabilità fisica

■ Ingiustificata esclusione per barriere linguistiche

■ Almeno un criterio d'esclusione ingiustificato

# CONCLUSIONI

---

**Nei trial in corso sullo scompenso cardiaco:**

✓ **il 25% esclude i pazienti in base ad un limite superiore d'età;**

❖ **I trial farmacologici finanziati da istituzioni pubbliche risultano quelli che hanno maggiormente presentato nel loro protocollo un limite superiore d'età come criterio d'esclusione.**

❖ **Gli studi condotti in Europa hanno escluso gli anziani in maniera più significativa dei trial statunitensi in base ad un limite superiore d'età.**

# CONCLUSIONI

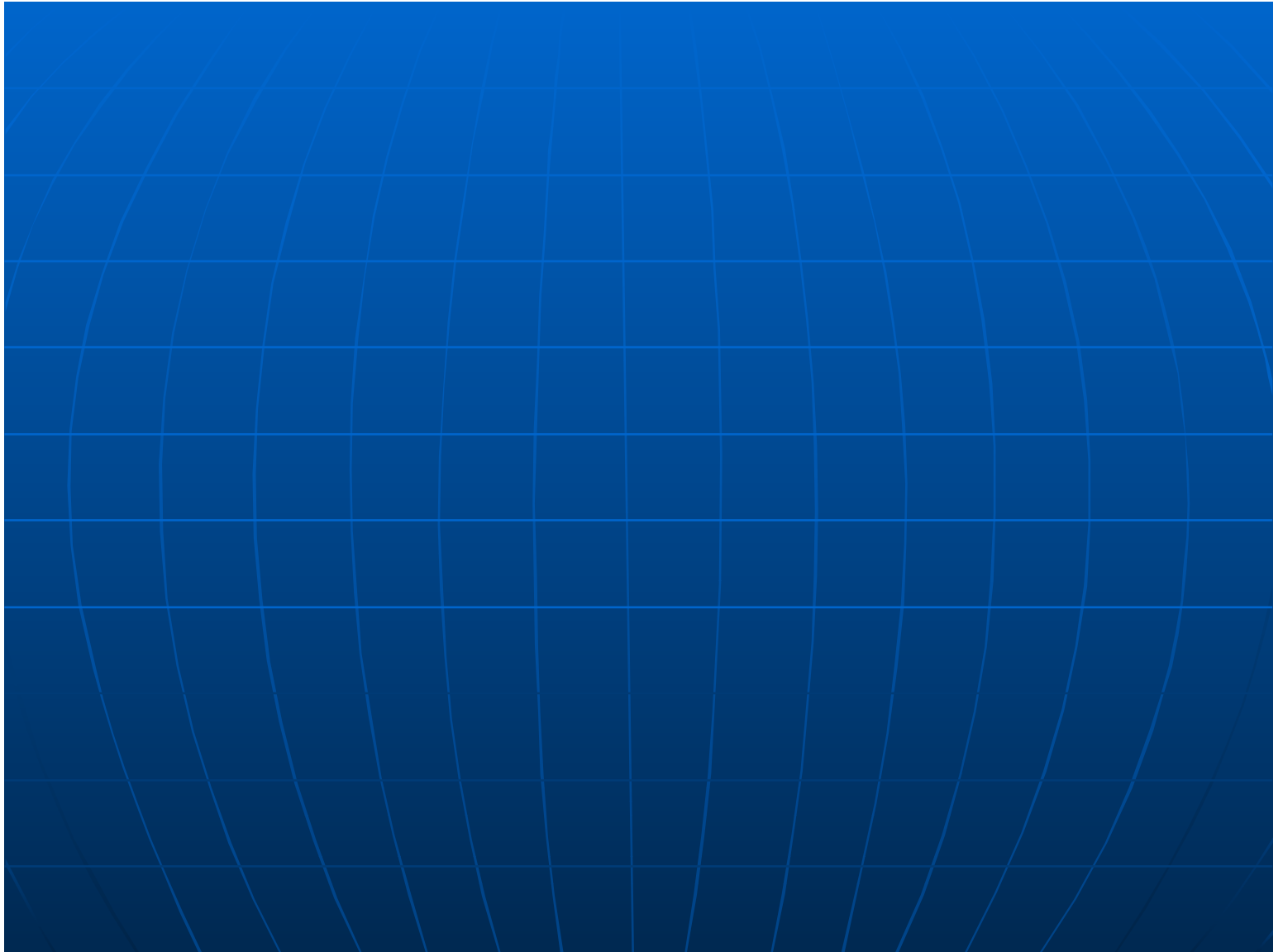
---

- ✓ Più dell'80% esclude i pazienti per comorbidità
- ✓ Più del 40% esclude i pazienti per un criterio non giustificato
  - ❖ I criteri di esclusione non giustificati sono più frequenti nei trial su interventi di formazione, comportamento e stile di vita e meno frequenti nei trial sui dispositivi.

# LIMITI DELLO STUDIO

---

- È stata analizzata una sola condizione clinica
- Il registro dell'OMS potrebbe non essere rappresentativo di tutti gli studi di ricerca clinica attualmente in corso
- Le informazioni di ciascuno studio registrate sul registro dell'OMS è comunque limitata
- È stato analizzato solo il protocollo di studio



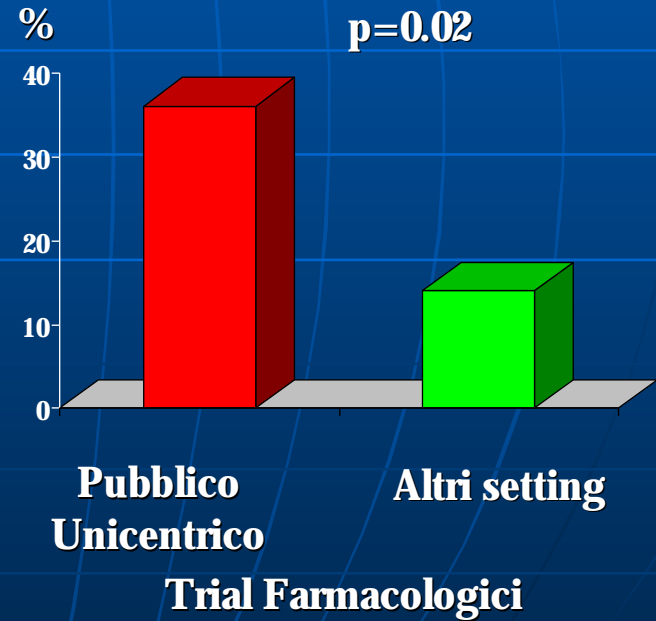
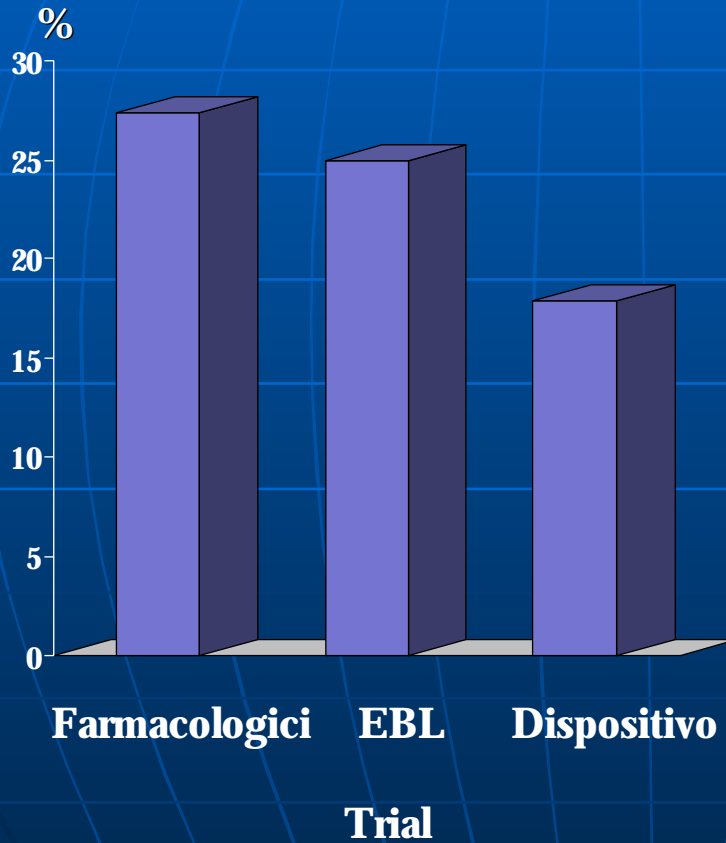
## Esclusione in base ad un limite superiore d'età

---

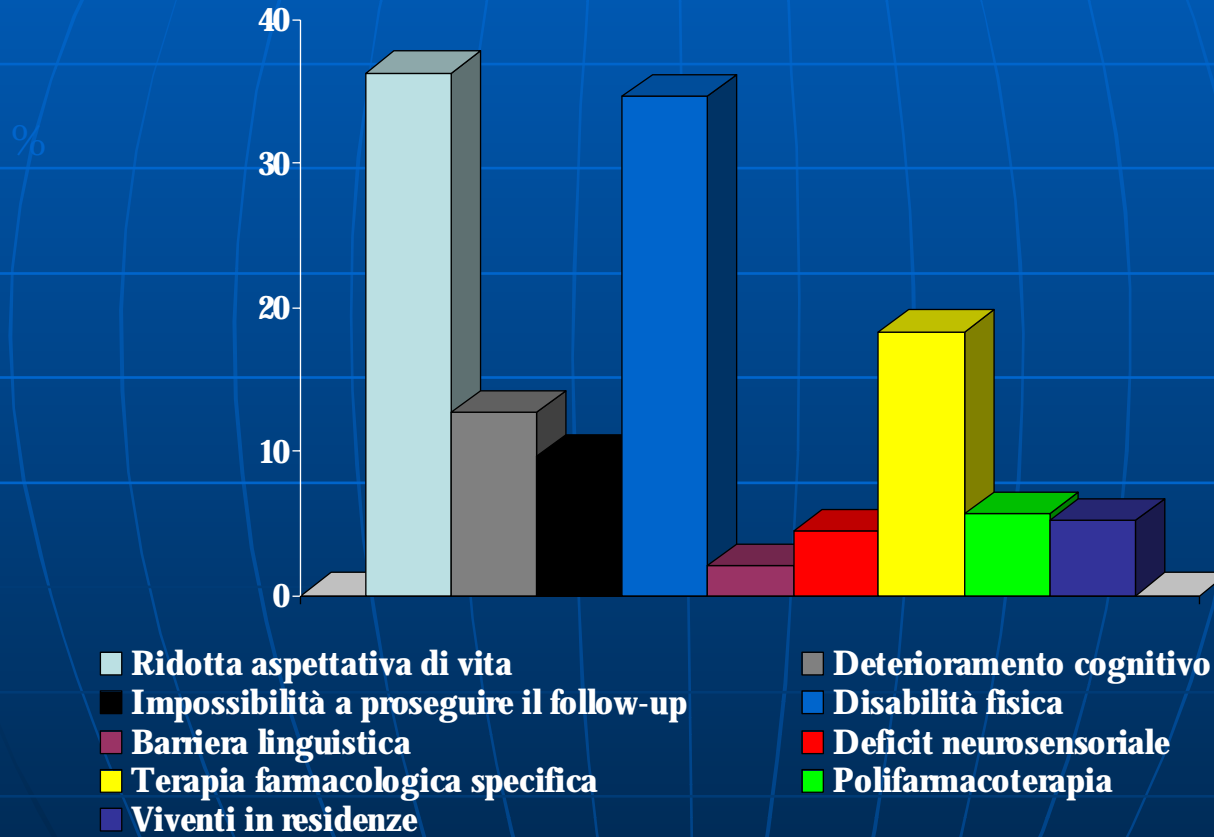
	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
<b>Trial</b> <b>EU vs US</b>	<b>12.7</b>	<b>0.85-200</b>	<b>0.06</b>

**Grazie per l'attenzione!**

# Esclusione in base ad un limite superiore d'età



# I criteri di esclusione



# Geriatric Conditions and Subsequent Mortality in Older Patients With Heart Failure

Sarwat I. Chaudhry, MD,\* Yongfei Wang, MS,†# Thomas M. Gill, MD,‡§  
Harlan M. Krumholz, MD, SM†§||¶#

*New Haven, Connecticut*

<b>Objectives</b>	This study was designed to develop models for short- (30-day) and long- (5-year) term mortality after heart failure (HF) hospitalization that include geriatric conditions, specifically mobility disability and dementia, to determine whether these conditions emerge as strong and independent risk factors.
<b>Background</b>	Although 80% of patients with HF are 65 years of age or older, no large studies have focused on the prognostic importance of geriatric conditions.
<b>Methods</b>	We analyzed medical record data from a national sample of Medicare beneficiaries hospitalized for HF. To identify independent predictors of mortality, we performed stepwise selection in multivariable logistic regression models. We used net reclassification improvement to assess the incremental benefit of adding geriatric conditions to a model containing traditional risk factors for mortality.
<b>Results</b>	The mean age of patients included in the analysis was 80 years; 59% were women, 13% were nonwhite, 10% had dementia, and 39% had mobility disability. Mortality rates were 9.8% at 30 days and 74.7% at 5 years. Twenty-one variables were considered for inclusion in the final multivariable model. <u>Dementia and mobility disability were among the top predictors of short- and long-term mortality, with among the top 6 largest absolute standardized estimates in the final model for 30-day mortality, and among the top 7 largest standardized estimates for 5-year mortality.</u> The net reclassification improvement when geriatric conditions were added to traditional factors was 5.1% at 30 days and 4.2% at 5 years.
<b>Conclusions</b>	Geriatric conditions are strongly and independently associated with short- and long-term mortality among older patients with HF. (J Am Coll Cardiol 2010;55:309–16) © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

# Criteri d'esclusione ingiustificati e disegno di studio

Disegno di studio	% CT con almeno un criterio d'esclusione ingiustificato
Sponsor privato	38,5
Sponsor pubblico	46,5
Multicentrico	45,6
Unicentrico	42,2
EU	41,7
USA	41,0
Farmacologico	44,2
Di monitoraggio	34,8
Dispositivo	29,9
Intervento EBL	57,5

# Criteria d'esclusione ingiustificati e disegno di studio

Disegno di studio	% CT con almeno un criterio d'esclusione ingiustificato
Sponsor privato	38,5
Sponsor pubblico	46,5
Multicentrico	45,6
Unicentrico	42,2
EU	41,7
USA	41,0
Farmacologico	44,2
Di monitoraggio	34,8
Dispositivo	29,9
Intervento EBL	57,5

Differenze  
non  
significative

# Criteri d'esclusione ingiustificati e disegno di studio

Disegno di studio	% CT con almeno un criterio d'esclusione ingiustificato
Sponsor privato	38,5
Sponsor pubblico	46,5
Multicentrico	45,6
Unicentrico	42,2
EU	41,7
USA	41,0
Farmacologico	44,2
Di monitoraggio	34,8
Dispositivo	29,9
Intervento EBL	57,5

Differenze  
non  
significative

57,5

## **MATERIALI E METODI: Analisi Statistica**

---

- L'associazione fra variabili categoriche è stata valutata tramite il test statistico del  $\chi^2$ .
- Per valutare l'associazione fra variabili categoriche e continue è stato utilizzato il test del T di Student.
- Per identificare le associazioni significative tenendo conto delle variabili confondenti è stata utilizzata l'analisi di regressione logistica.
- Le analisi sono state eseguite con l'utilizzo del programma statistico SPSS.