



55° Congresso Nazionale SIGG
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Firenze, 3 Dicembre 2010



**IL PROGETTO PREDICT (www.predicteu.org)
(Increasing the Participation of the Elderly in
Clinical Trials): MIGLIORARE STATO DI SALUTE
E QUALITÀ DI VITA DEGLI ANZIANI**



Antonio Cherubini
Università degli Studi di Perugia
Azienda Ospedaliera di Perugia



Storia dei trial clinici

- La maggior parte delle conoscenze mediche in campo terapeutico sono state a lungo basate sull'osservazione e sull'esperienza
- 1025 Avicenna nel "Canone clinico" formula le regole per valutare l'efficacia di un farmaco
- 1747 James Lindt dimostra che l'acido citrico cura lo scorbuto
- 1948 Sir Austin Bradford Hill introduce la randomizzazione [i](#)
- 1972 Archie Cochrane scrive *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services* considerato come la nascita della Evidence Based Medicine [ii](#)



BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heaf, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tytler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:

Trial clinici: aspetti bioetici

In seguito agli esperimenti medici condotti sui prigionieri dei campi di concentramento nazisti viene elaborato



Codice di Nuremberg sui principi etici della ricerca:

10 principi (1948)

- Il consenso informato è obbligatorio e deve poter essere esercitato liberamente
- Gli esperimenti devono evitare ogni sofferenza fisica e mentale non strettamente necessaria



Trial clinici: aspetti bioetici

Tuttavia ben presto divenne evidente come fosse necessaria una maggiore protezione dei cittadini:

-Talidomide (1962)

Negli USA l'emendamento di *Kefauver-Harris* :
introduce l'obbligo di dimostrare efficacia e
sicurezza dei nuovi farmaci e di riportare nella
pubblicità gli effetti indesiderati

In Europa si introduce l'obbligo di autorizzazione
pubblica prima dell'immissione di un farmaco sul
mercato



Trial clinici: aspetti bioetici

- **Dichiarazione di Helsinki (WMA, 1964, con 6 revisioni):**
 - Enfasi sul consenso informato e sulla valutazione del rapporto rischi/benefici della ricerca medica
 - La ricerca dovrebbe essere valutata da Comitati etici indipendenti (1975)
 - Popolazioni sotto-rappresentate dovrebbero avere il diritto di partecipare alla ricerca
 - Ci sono popolazioni vulnerabili che hanno diritto ad una speciale protezione



Trial clinici: normative

-1993 NIH Revitalization Act:

donne e minoranze devono essere rappresentate in numero adeguato

-1993: ICH Topic E7: geriatria

- *Popolazione geriatrica: >65 anni*
- *...i pazienti nei trial clinici dovrebbero essere ragionevolmente rappresentativi della popolazione che sarà trattata*
- *Gli studi di farmacocinetica sulla popolazione anziana non sono obbligatori nei trial clinici su nuovi farmaci in fase I-II*
- *Trial clinici in fase III: un n° >100 pazienti dovrebbe rivelare le differenze clinicamente importanti negli anziani*



Trial clinici: validità esterna

I trial clinici randomizzati sono considerati come il gold standard per la valutazione dell'efficacia di nuovi interventi, farmaci o procedure.

Tuttavia, il loro disegno sperimentale ed i loro criteri di eleggibilità spesso altamente restrittivi possono portare alla scarsa generalizzabilità, o validità esterna, dei risultati.



Elegibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journal

Risultati:...la comorbidità rappresenta motivo di esclusione nell'81% dei trial, l'età nel 72% (38,5% l'età avanzata), i farmaci nel 54%...i trial sponsorizzati più frequentemente escludono soggetti...

Conclusioni:...donne, bambini, anziani e pazienti con comorbidità e polifarmacoterapia sono frequentemente esclusi dai RCT. Alcune esclusioni possono ostacolare la generalizzabilità dei risultati.

Van Spall HG, JAMA 2007

Conseguenze dell'esclusione degli anziani dai trial clinici

- Efficacia di farmaci e trattamenti non farmacologici non ben conosciuta nell'anziano
- Sicurezza dei farmaci e trattamenti non farmacologici non ben conosciuta nell'anziano
- Rischio di prescrizione inappropriata o di sottotrattamento

Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials

- Il progetto PREDICT vuole identificare, affrontare e contribuire a risolvere i problemi correlati all'esclusione degli anziani dagli studi clinici (TC)
- 7° PROGRAMMA QUADRO: HEALTH-F4-2008-201917
 - * WP1.1 – Revisione sistematica della letteratura scientifica
 - * 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



Centri partecipanti

MERCS (Medical Economics and Research Centre). Sheffield. Gran Bretagna: Coordinatore

MRC. Medical Research Council. Gran Bretagna.

Istituto di Gerontologia e Geriatria. Univ. Perugia. Italia.

Università di Keele. Gran Bretagna.

Dipartimento di Medicina interna e geriatria. Sabadell. Spagna
University Medical Centre Amsterdam. Olanda.

Istituto di Sanità Pubblica. Jagiellonian University. Krakow. Polonia.
Kaunas University of Medicine. Lituania.

Ana Aslan National Institute of Geriatrics. Romania.

Soroka Hospital. Ben-Gurion University Beer-sheva. Israele.

Dipart. di Geriatria. Charles University, Praga. Repubblica Ceca.



WP1.1 Revisione sistematica della letteratura

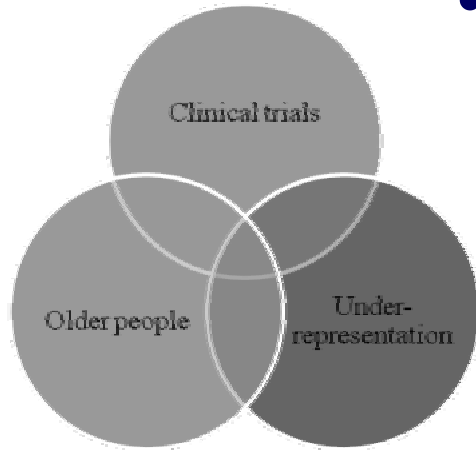


What evidence is there that the elderly have been excluded from clinical trials?



Andrew Beswick

Metodi: strategia di ricerca



- Database elettronici

- MEDLINE (1966 - Feb 2008)
- EMBASE (1980 - Feb 2008)
- ISI Web of Science (1900 - Feb 2008)
- CINAHL (1982 - Feb 2008)
- PsycINFO (1887 - Feb 2008)
- ASSIA (1987 - Feb 2008)
- Cochrane Methodology Register
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- HTA database su *The Cochrane Library*
- Bibliografia degli articoli

WP1.1 Risultati

Scompenso cardiaco (SC):

- l'età media dei pazienti in 27 trial, n=53859, è 63 aa
- l'età media della popolazione clinica è 75 aa

(Badano et al. Italian Heart J 2003)

- Eleggibilità della popolazione con SC ospedalizzata con più di 65 aa nei trial:

SOLVD (ACE in), MERIT-HF (β bloccanti),

RALES (spironolattone): 13-25%

(Masoudi et al. Am Heart J 2003)



WP1.1 Risultati

Ipertensione:

- il 44% dei pazienti con prima diagnosi di ipertensione hanno più di 70 aa
- l'età media dei pz nei trial è 63.5 aa

Trattamento con statine nella cardiopatia ischemica:

- i soggetti con 65+ aa rappresentano circa 2/3 della popolazione da trattare, ma appena 1/5 del campione nei trial



WP1.1 Risultati

Malattia di Alzheimer:

- l'età media dei pz in 14 trial, n=8299, è 74 aa
- la prevalenza della malattia aumenta notevolmente dopo i 75 aa

Depressione:

- sottorappresentazione della popolazione anziana

Cancro colonrettale:

- l'età media dei pz in 94 trial, n=29148, è 62 aa
- l'età media dal registro dei tumori è 69 aa

(Jennens et al. Intern Med J 2006)



WP1.2 Trial in corso

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

GRUPPO ITALIANO :

Prof. Antonio Cherubini

Dr.^{ssa} Carmelinda Ruggiero

Dr.^{ssa} Roberta Ferretti

GRUPPO SPAGNOLO:

Prof. Joaquim Oristrell Salvà

Dr. Germán Diestre

Dr. Xavier Pla



WP1.2 Metodi

- ✓ Sono stati ricercati i trial clinici in corso relativi al trattamento farmacologico e non sullo scompenso cardiaco nel

WHO International Clinical Trials Registry

(www.who.int/trialsearch/AdvSearch.asp)

Registri inclusi (dic 2008):

ACTR

ISRCTN

Clinicaltrials.gov (87%)

Netherlands Clinical Trial Registry

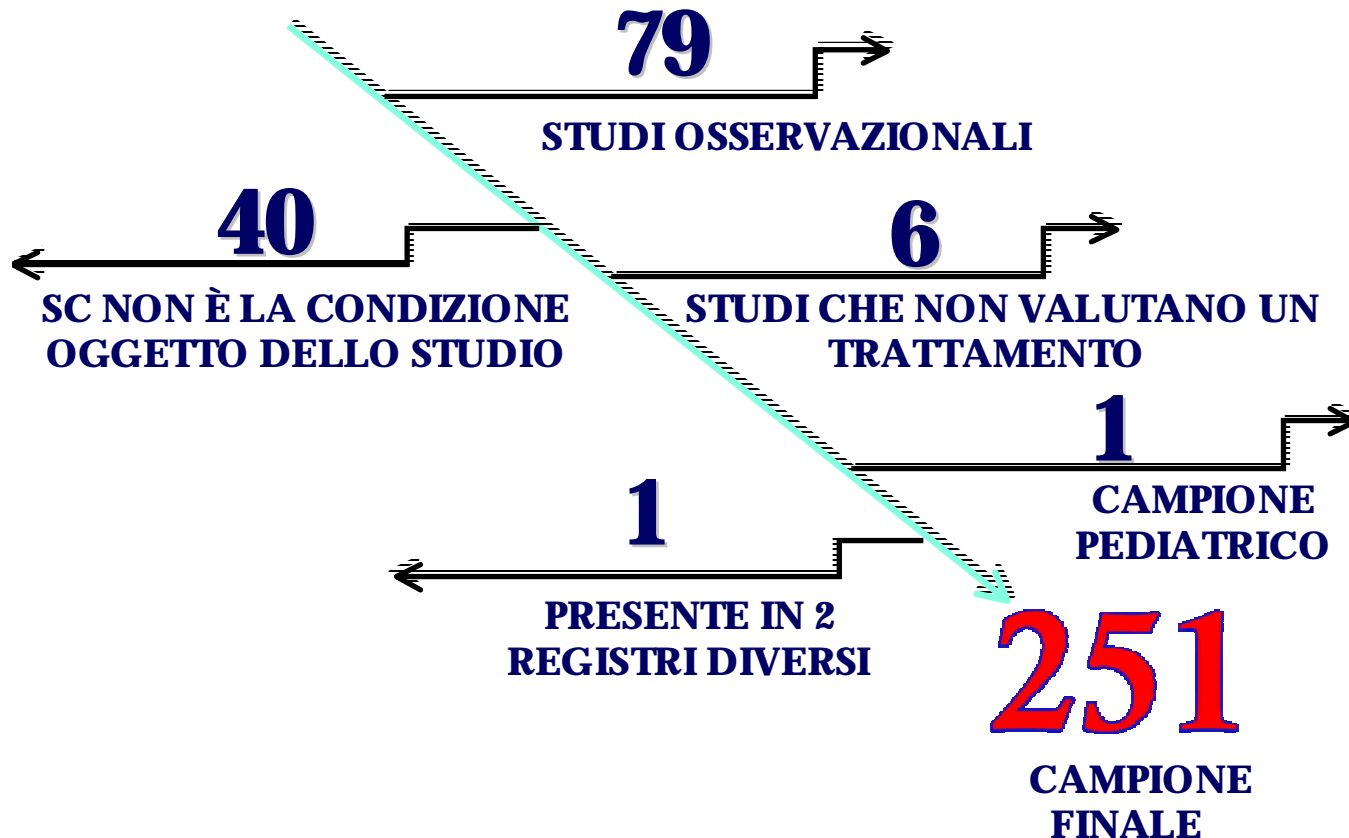
Chinese Clinical Trial Registry

- ✓ EUDRA-CT non era accessibile nel 2008!



PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDeRly In Clinical Trials)

378 TC in corso su SC al 1° DICEMBRE 2008



WP1.2 Metodi: criteri di esclusione

- Esplicito

LIMITE SUPERIORE DI ETÀ

- Impliciti

COMORBILITA' GENERICA

COMORBILITA' SPECIFICA

RIDOTTA ASPETTATIVA DI VITA

DETERIORAMENTO COGNITIVO

DISABILITA'

RIDOTTA ASPETTATIVA DI VITA

IMPOSSIBILITA' A PARTECIPARE AL FOLLOW-UP

DEFICIT VISIVI O UDITIVI

BARRIERE DELLA COMUNICAZIONE

ASSUNZIONE DI FARMACI SPECIFICI

POLIFARMACOTERAPIA



WP1.2 Giustificazione delle esclusioni

Criteria di van Spall modificati

Escl. in base ad un limite superiore di età: *ingiustificato*

Escl. in base a ridotta aspettativa di vita: *giustificato*

Escl. in base all'incapacità a partecipare al follow-up: *giustificato*

Escl. in base alla polifarmacoterapia o all'assunzione di farmaci specifici:

giustificato: farmaci dello stesso gruppo farmacologico
farmaci con possibilità di interazioni
farmaci che potrebbero mascherare l'efficacia

Escl. in base a deterioramento cognitivo o disabilità:

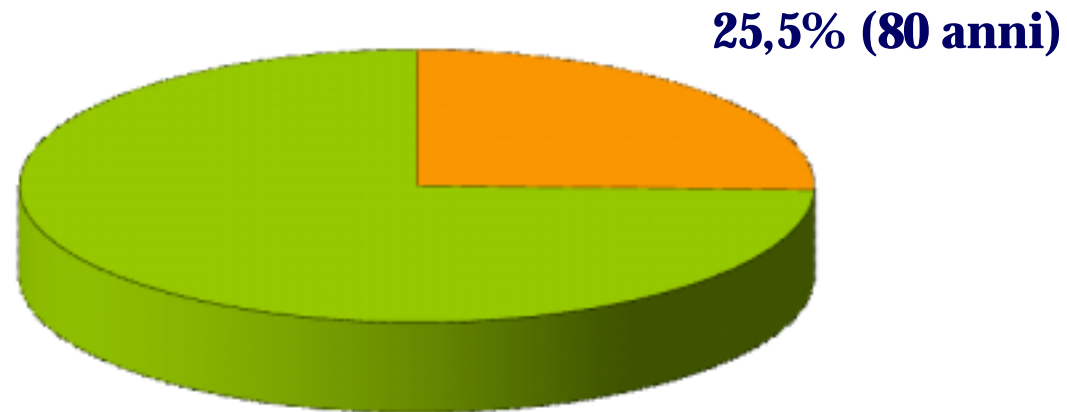
giustificato: trial basati sulla formazione, demenza severa

ingiustificato: interventi basati sul monitoraggio o dispositivi, deficit sensoriali o di linguaggio



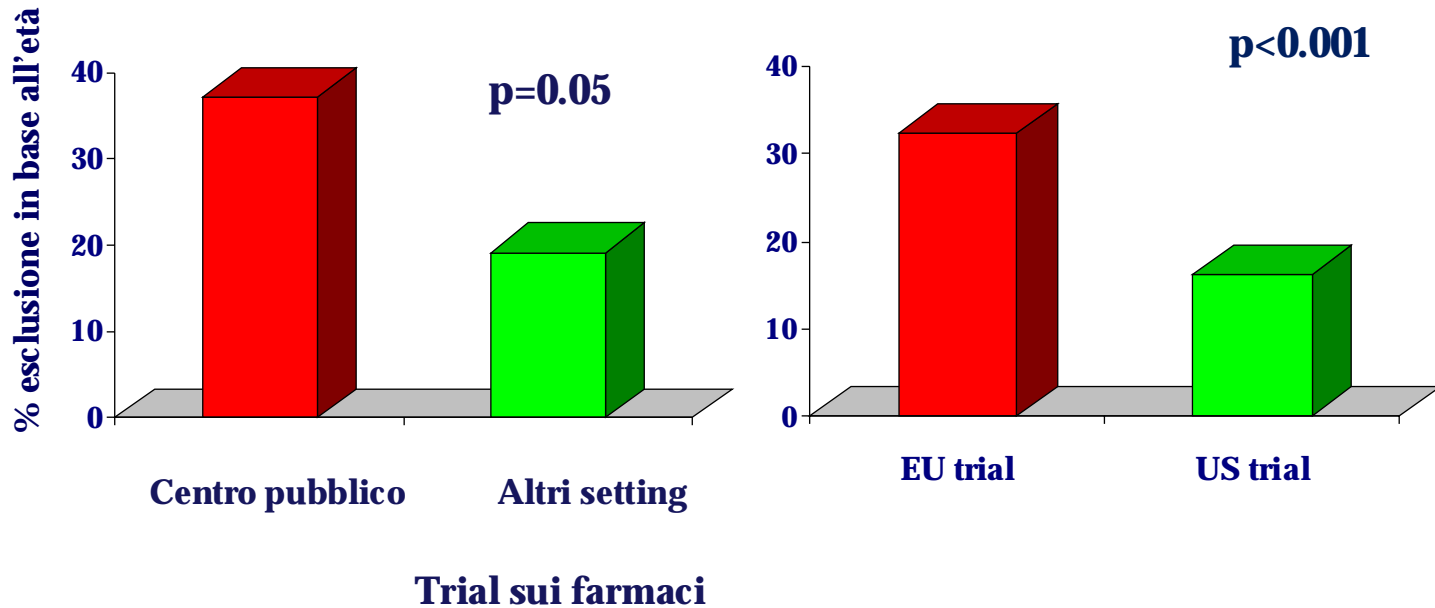
WP1.2 Risultati (38% farmaci)

Esclusione dei pazienti in base ad un esplicito limite superiore di età

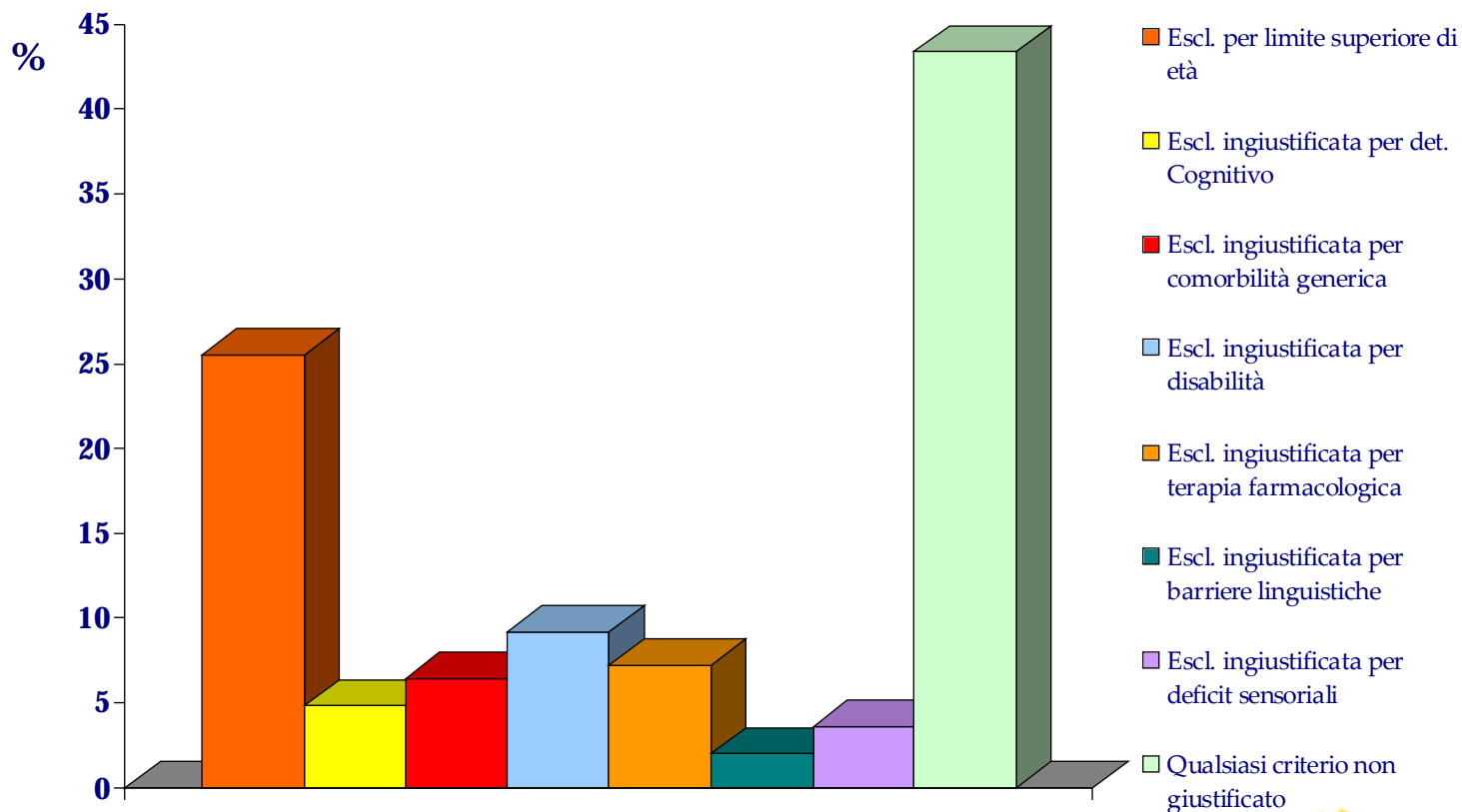


- Esplicito limite superiore di età
- Non esplicito limite superiore di età

WP1.2 Esclusione in base a limite superiore di età



WP1.2 Esclusioni non giustificate



Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials

WP2. PERCEZIONI DEI PROFESSINISTI



WP2 Metodi

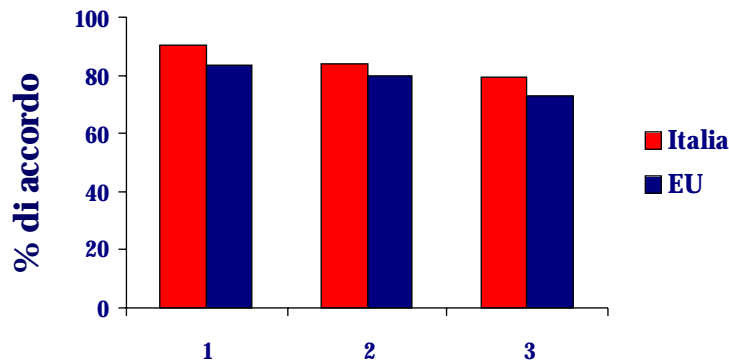
- **Obiettivo:** conoscere l'opinione di professionisti , medici e non, sul tema della partecipazione degli anziani ai TC
- **Questionario:** 43 domande chiuse (scala Lickert 1-6) e 4 domande aperte.
- **4 argomenti principali:**
 - 3 domande generali sulla sotto-rappresentazione degli anziani nei TC.
 - 22 domande sulle barriere alla partecipazione degli anziani ai TC.
 - 18 domande sui promotori alla partecipazione degli anziani ai TC.
 - 4 domande sulla regolazione dei TC e sui possibili miglioramenti.
- **60 professionisti della salute in ogni paese (n=540):**
 - 6 gruppi di professionisti:** geriatri, MMG, infermieri, esperti di etica o membri di comitati etici, dirigenti industria farmaceutica.



WP2. Sotto-rappresentazione della popolazione anziana

✓ 84% pensano che gli anziani sono sotto-rappresentati nei TC (1)

✓ La maggioranza pensa che la sotto-rappresentazione causi difficoltà sia per i medici (79%) (2) che per i pazienti (73%) (3)



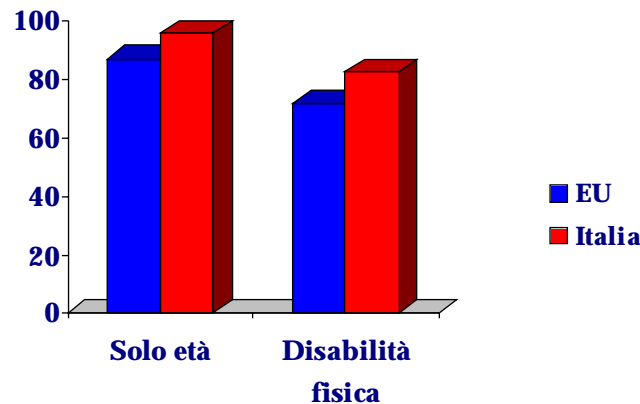
Maggiore accordo in:

- Europa occidentale
- Prescrittori abituali
- Geriatri



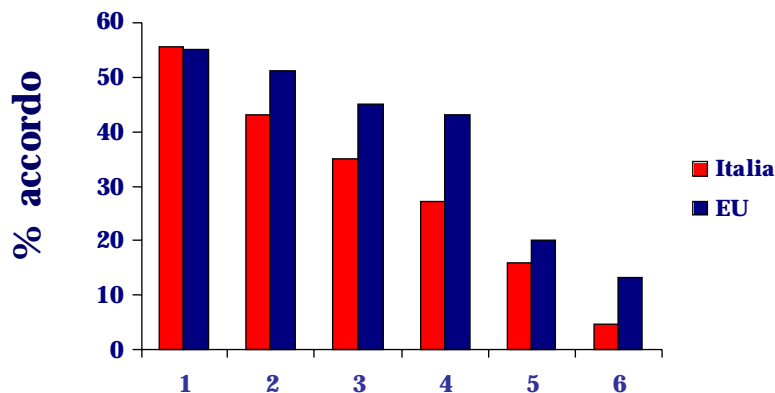
WP2. Barriere alla partecipazione ai TC

- ✓ La maggioranza (87%) pensa che l'esclusione per motivi di età sia ingiustificata
- ✓ Il 72% crede che le persone disabili non dovrebbero essere escluse dai protocolli



WP2. Barriere alla partecipazione ai TC

E' giustificato avere un limite massimo di età in fase di progettazione di una sperimentazione clinica, se..

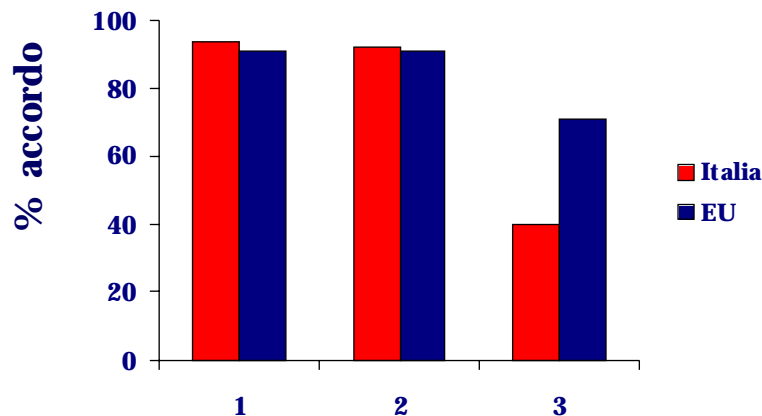


1. Polifarmacoterapia
3. Reazioni avverse molto comuni
5. Risultati estrapolati dalla popolazione giovane

2. Comorbilità
4. Deterioramento cognitivo
6. Solo per motivi di età

WP2. Promotori per l'inclusione nei TC. Sperimentatori.

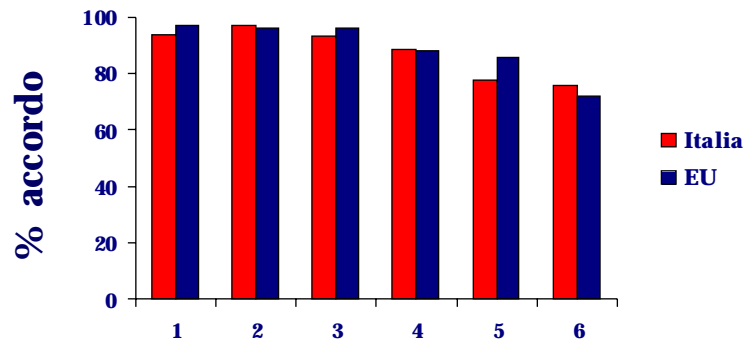
I medici sarebbero più inclini a reclutare gli anziani nei TC se..



- 1. Esistesse un obbligo specifico a reclutare persone anziane**
- 2. Esistessero specifici target di reclutamento di anziani**
- 3. I finanziatori riconoscessero i costi aggiuntivi dovuti al carico di lavoro extra**

WP2. Promotori per l'inclusione nei TC. Pazienti.

Gli anziani sarebbero più inclini a partecipare ai TC se..

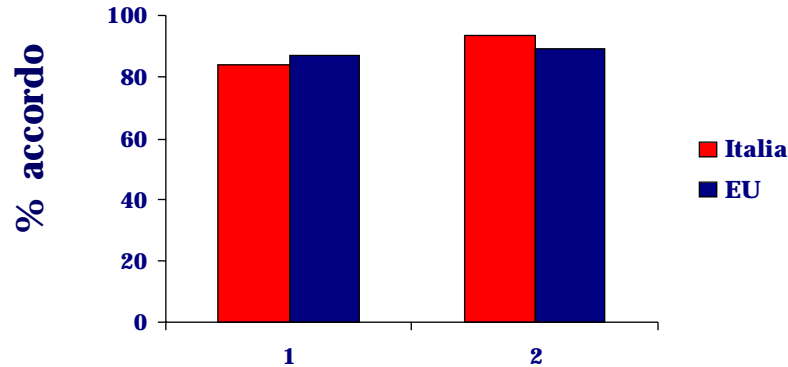


- 1. I follow-up fossero fatti a casa**
- 2. Percepissero benefici per la salute nel partecipare**
- 3. La partecipazione fosse incoraggiata dal medico**
- 3. La partecipazione fosse raccomandata dallo specialista**
- 4. Non dovessero pagare per il trattamento ed i follow-up**
- 5. Ritenessero che la loro partecipazione sia un gesto d'altruismo**



WP2. Promotori per l'inclusione nei TC. Sponsor.

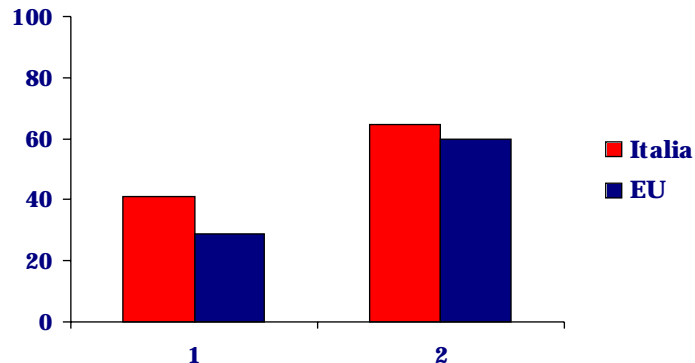
Gli sponsor sarebbero più inclini a reclutare anziani nei trial se..



- 1. Ricevessero appropriati compensi finanziari**
- 2. Esistesse un obbligo legale ad includere anziani**

WP2. Promotori per l'inclusione nei TC. Regolamento.

1. In generale, Lei crede che le attuali disposizioni per i TC relative a persone anziane siano soddisfacenti?
2. Crede che sia la normativa europea che quella nazionale dei TC abbia bisogno di cambiamenti?



Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials

WP3. PERCEZIONI DEI PAZIENTI E DEI CAREGIVER



WP3. Obiettivo

Conoscere l'opinione della popolazione anziana e dei caregiver in merito alla tematica del progetto ed in particolare:

- Se gli anziani devono essere inclusi nei TC e per quali motivi
- Il grado con cui la legislazione dovrebbe essere modificata per richiedere il reclutamento delle persone anziane e l'utilità di una Carta dei diritti



WP3. Risultati

Focus Group	nEU
Malattie cardiovascolari	6
Scompenso cardiaco	7
Cancro	7
Demenza	4
Diabete	1
Depressione	5
Malattie cerebrovascolari/caregiver	3
Demenza/caregiver	4
Caregiver	5
TOTALE	42

WP3. Risultati

Argomenti principali:

- Pertinenza
- Informazione e consenso
- Partecipazione:
 - criteri di eleggibilità
 - promotori e barriere
 - sicurezza
- Misure di outcome
- Regolamento



WP3. Risultati

Pertinenza:

- la ricerca e l'evidenza scientifica sono considerate importanti

Informazione e consenso:

- l'informazione chiara è considerata essenziale
- solo quelli in grado di dare il consenso informato dovrebbero essere invitati a partecipare



WP3. Risultati

Partecipazione

Criteri di eleggibilità:

- preoccupazione che venga considerata l'età cronologica, invece dell'età biologica
- nessuna discriminazione basata sull'età (ageismo)

Promotori:

- è importante essere invitati
- l'altruismo è una motivazione importante
- la fiducia nella persona che richiede la partecipazione è un fattore chiave

Barriere:

- è necessario un ulteriore supporto per consentire ad alcune persone anziane a partecipare ai TC (ad esempio mezzi di trasporto, accompagnatori,..)



WP3. Risultati

Sicurezza:

- la partecipazione ai TC pone dei rischi, ma utile in alcune circostanze, ad es. quando si ha una condizione con scarse possibilità di trattamento
- è necessario adottare cautela se la salute è compromessa o se la partecipazione potesse alterare i trattamenti in atto che sono efficaci
- i soggetti con deterioramento mentale si sono mostrati meno inclini alla partecipazione



WP3. Risultati

Misure di outcome:

- l'allungamento della vita non è visto come un obiettivo di per sé sufficiente. I TC sono necessari per migliorare la qualità della.

Regolamento dei trial clinici :

le risposte sono state eterogenee e piuttosto contrastanti tra i vari gruppi e paesi



WP4. Elaborazione di una Carta

I versione -1° luglio 2009-
(Comitato Direttivo, sulla base dei dati WP1, WP2 & WP3)



Imput dai gruppi nazionali

II versione -15 Settembre 2009 -



Imput dai gruppi nazionali + pazienti + esperti
in etica + geriatri + medici + farmacisti

III versione -31 ottobre 2009 -



Imput dai gruppi nazionali

IV versione -9 dicembre
2009 -

→ **Traduzione e lancio** -1°
febbraio 2010 Londra BMA -



CARTA PREDICT DEI DIRITTI DELL'ANZIANO A PARTECIPARE A STUDI CLINICI * ^

1. Le persone anziane hanno il diritto di ricevere cure basate sull'evidenza scientifica

Le persone anziane hanno il diritto di ricevere farmaci ed altri trattamenti che siano stati sottoposti ad un adeguato processo di valutazione nell'ambito di studi clinici e la cui efficacia sia stata dimostrata su persone della loro età.

*** adottata da AGS, GSA, BMA, BGS**

^ www.predicteu.org

2. Promuovere l'inclusione delle persone anziane negli studi clinici e prevenire la discriminazione.

2.1 Le persone anziane non dovrebbero essere discriminate nella fase di reclutamento negli studi clinici.

- Le persone anziane dovrebbero essere informate ed invitate a partecipare agli studi clinici.
- Gli Enti Regolatori nazionali ed internazionali dovrebbero fare in modo di garantire che le persone anziane vengano incluse negli studi clinici senza essere oggetto di discriminazione per motivi di età, sesso, origine etnica o classe sociale.
- I Comitati Etici, gli Sponsor, gli Enti Regolatori e i Direttori delle riviste mediche dovrebbero sottoporre a revisione critica tutti gli studi per individuare criteri di esclusione non giustificati basati sull'età, sulla presenza di altre malattie o disabilità e su un contemporaneo trattamento farmacologico.

2.2- Dovrebbe essere incoraggiata la partecipazione agli studi clinici di persone anziane affette da molteplici malattie.

- Gli Enti Regolatori, nazionali ed internazionali, dovrebbero richiedere che gli studi clinici relativi a farmaci o ad altri trattamenti destinati alle persone anziane prevedano l'inclusione delle persone anziane affette da più malattie, comuni in età avanzata.
- Gli Enti Regolatori, nazionali ed internazionali, dovrebbero richiedere che gli studi clinici relativi a farmaci o ad altri trattamenti destinati a persone di età avanzata includano persone anziane che assumono medicinali di uso comune.

3. Gli studi clinici dovrebbero essere il più possibile accessibili per le persone anziane.

3.1- Gli studi clinici dovrebbero essere concepiti in maniera tale da facilitare la partecipazione delle persone anziane

- Le persone anziane dovrebbero ricevere informazioni sugli studi clinici che le aiutino a prendere una decisione informata sull'eventuale partecipazione.

La procedura di consenso informato dovrebbe essere adattata alle esigenze specifiche delle persone anziane, prendendo in considerazione il loro livello di istruzione, la presenza di eventuali deficit sensoriali, e, se necessario, coinvolgendo anche i familiari o coloro che prestano assistenza.

- Per condurre studi clinici su persone anziane è necessaria una preparazione specifica.

I ricercatori dovrebbero ricevere una preparazione specifica a condurre studi clinici su pazienti con problemi di comunicazione, sensoriali, di mobilità o cognitivi.

- I ricercatori dovrebbero essere pronti a dedicare più tempo ai pazienti anziani che partecipano ad uno studio clinico, allo scopo di favorire la loro partecipazione ed la loro aderenza.
- Gli sponsor degli studi clinici dovrebbero essere consapevoli che le persone anziane potrebbero aver bisogno di un sostegno maggiore per partecipare a tali studi

Gli sponsor degli studi clinici dovrebbero offrire il sostegno necessario a promuovere l'inclusione e l'aderenza dei pazienti anziani, in particolar modo di quei pazienti con problemi di mobilità e di comunicazione e di quei pazienti che hanno la responsabilità di occuparsi di altre persone.

- Gli Enti Regolatori nazionali ed internazionali dovrebbero incoraggiare gli studi clinici progettati per facilitare la partecipazione delle persone anziane.

4. La sicurezza degli studi clinici nelle persone anziane

4.1 Gli studi clinici nelle persone anziane dovrebbero essere sicuri per quanto possibile.

I ricercatori dovrebbero valutare i benefici ed i rischi derivanti dalla partecipazione di persone anziane a studi clinici.

5. Gli indicatori di efficacia del trattamento utilizzati negli studi clinici dovrebbero essere importanti per le persone anziane.

5.1 Gli studi clinici relativi a malattie comuni nelle persone anziane dovrebbero utilizzare indicatori di efficacia rilevanti per le persone di età avanzata.

- I ricercatori, gli sponsor degli studi clinici e gli Enti regolatori dovrebbero garantire che negli studi clinici su malattie comuni nelle persone anziane vengano impiegati indicatori di efficacia rilevanti per le persone anziane, comprese misure di qualità della vita.

Gli sponsor degli studi clinici dovrebbero coinvolgere le persone anziane e chi le assiste nella progettazione degli studi stessi e nella scelta degli indicatori di efficacia da utilizzare negli studi clinici su malattie tipiche dell'età avanzata.

6. Si dovrebbero sempre rispettare i valori delle persone anziane che partecipano a studi clinici.

6.1 I valori individuali di ogni anziano che partecipi a studi clinici dovrebbero essere sempre rispettati.

- I ricercatori dovrebbero rispettare i valori di ciascuna persona anziana in quanto individuo
- Le persone anziane dovrebbero essere libere di ritirarsi da studi clinici senza che ciò pregiudichi altri trattamenti o la loro cura complessiva

Carta PREDICT – Quali novità?

Principio etico di Giustizia:

la Carta del PREDICT sollecita le autorità regolatorie a garantire l'inclusione degli anziani nei TC.

Ricercatori:

è necessario specifico training per condurre i TC negli anziani

Reclutamento:

i Comitati Etici, gli sponsor ed i regolatori devono rivedere gli studi in modo critico per le esclusioni ingiustificate in base all'età, comorbilità, disabilità e trattamento farmacologico già esistente



Carta PREDICT – Quali novità?

Consenso informato:

la Carta PREDICT riconosce la necessità di adeguamento della procedura del consenso informato

Misure di outcome:

La Carta PREDICT enfatizza l'importanza di coinvolgere pazienti e caregiver nella definizione di ciò che potrebbe essere una misura di outcome rilevante per la popolazione anziana.



SPECIAL ARTICLE

Fighting Against Age Discrimination in Clinical Trials

Antonio Cherubini, MD, PhD, Susanna Del Signore, MD,[†] Joe Ouslander, MD,[‡]
Todd Semla, MS, PharmD,^{§||} and Jean-Pierre Michel, MD[#]*



SEPTEMBER 2010-VOL. 58, NO. 9 JAGS

Ringraziamenti

Gruppo italiano

Dr. Carmelinda Ruggiero, Istituto di geriatria, Università di Perugia

Dr. Roberta Ferretti, Istituto di geriatria, Università di Perugia

Dr Annalisa Longo, Istituto di geriatria, Università di Perugia

Prof. Umberto Senin, Istituto di geriatria, Università di Perugia

Prof A Del Favero, Medicina interna e scienze oncologiche

Prof. Maria Luisa Di Pietro, bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Gruppo spagnolo (Dept. of Internal Medicine and Geriatrics Sabadell Hospital, Parc Taulí)

Dr. Joaquim Oristrell

Dr. Antonio Nogueras

Dr Germán Diestre Coordinatore comitato etico

Dr. Margarida Pla

Medici, infermieri, pazienti e caregiver che hanno contribuito allo studio

