

Trial clinici e EBM nell'anziano complesso



Antonio Cherubini
Geriatria ed Accettazione geriatrica d'urgenza
IRCCS-INRCA, Ancona



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



FONDAZIONE
Alfredo, Aurelio e Leonida
ALITTI

IL PROGETTO PREDICT (www.predicteu.org) **(Increasing the Participation of the Elderly in Clinical Trials)**

Risultati

- ✓ **Scompenso cardiaco**
- ✓ **Ipertensione arteriosa**
- ✓ **Cardiopatía ischemica**
- ✓ **Malattia di Alzheimer**
- ✓ **Depressione**
- ✓ **Cancro colonrettale**

The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure

Antonio Cherubini, MD, PhD; Joaquim Oristrell, MD, PhD; Xavier Pla, MD; Carmelinda Ruggiero, MD, PhD; Roberta Ferretti, MD; Germán Diestre, MD; A. Mark Clarfield, MD, FRCPC; Peter Crome, MD, DSc; Cees Hertogh, MD, PhD; Vita Lesauskaite, MD, PhD; Gabriel-Ioan Prada, MD, PhD; Katarzyna Szczerbinska, MD, PhD; Eva Topinkova, MD, PhD; Judith Sinclair-Cohen, BSD; David Edbrooke, MD, FRCA; Gary H. Mills, MD, PhD

Background: Much clinical research of relevance to elderly patients examines individuals who are younger than those who have the disease in question. A good example is heart failure. Therefore, we investigated the extent of exclusion of older individuals in ongoing clinical trials regarding heart failure.

Methods: In the context of the Increasing the PaRticipation of the ElDerly in Clinical Trials (PREDICT) study, data from ongoing clinical trials regarding heart failure were extracted from the World Health Organization Clinical Trials Registry Platform on December 1, 2008. Main outcome measures were the proportion of trials excluding patients by an arbitrary upper age limit or by other exclusion criteria that might indirectly cause limited recruitment of older individuals. We classified exclusion criteria into 2 categories: justified or poorly justified.

Results: Among 251 trials investigating treatments for heart failure, 64 (25.5%) excluded patients by an arbitrary upper age limit. Such exclusion was significantly more common in trials conducted in the European Union than in the United States (31/96 [32.3%] vs 17/105 [16.2%]; $P = .007$) and in drug trials sponsored by public institutions vs those by private entities (21/59 [35.6%] vs 5/36 [13.9%]; $P = .02$). Overall, 109 trials (43.4%) on heart failure had 1 or more poorly justified exclusion criteria that could limit the inclusion of older individuals. A similar proportion of clinical trials with poorly justified exclusion criteria was found in pharmacologic and nonpharmacologic trials.

Conclusion: Despite the recommendations of national and international regulatory agencies, exclusion of older individuals from ongoing trials regarding heart failure continues to be widespread.

Criteria di esclusione

- Esplicito

LIMITE SUPERIORE DI ETÀ

- Impliciti

COMORBILITA' GENERICA

COMORBILITA' SPECIFICA

RIDOTTA ASPETTATIVA DI VITA

DETERIORAMENTO COGNITIVO

DISABILITA'

IMPOSSIBILITA' A PARTECIPARE AL FOLLOW-UP

DEFICIT VISIVI O Uditivi

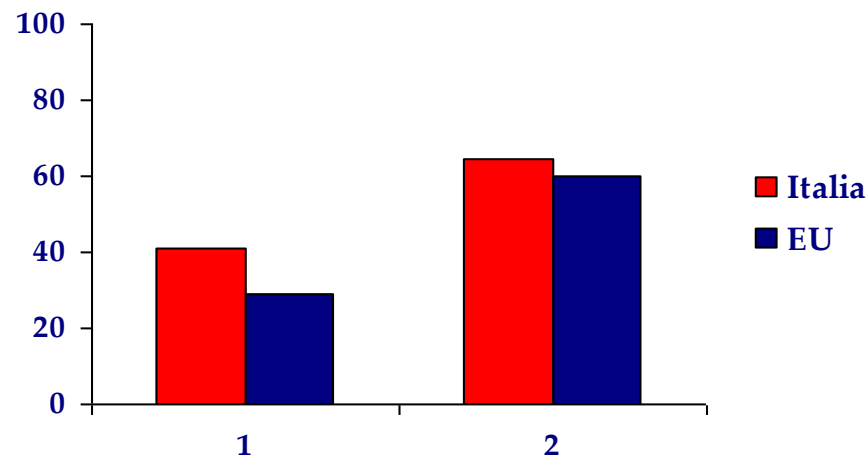
BARRIERE DELLA COMUNICAZIONE

ASSUNZIONE DI FARMACI SPECIFICI

POLIFARMACOTERAPIA

Inclusione degli anziani nei Trial Clinici (TC): normative

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





57° Congresso Nazionale SIGG
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Milano, 22 novembre 2012


LO SCENARIO DOPO IL PROGETTO PREDICT

Editorial: Towards tailored assessment for older onco-hematological patients

Camporesi S., McVie J., Cherubini A.

European Geriatric Medicine 2 (2011) 199–200



Available online at
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

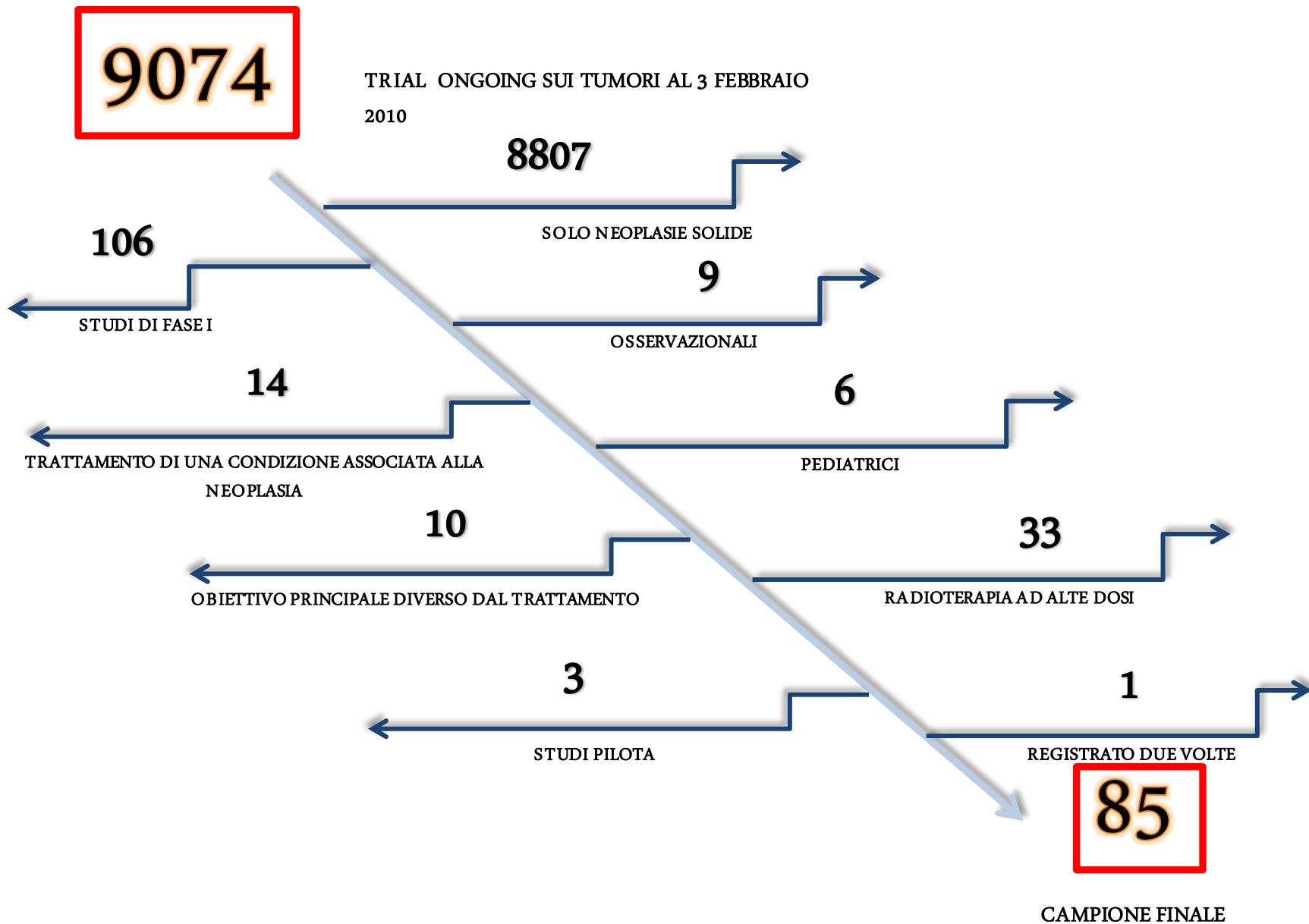
Elsevier Masson France

www.em-consulte.com/en

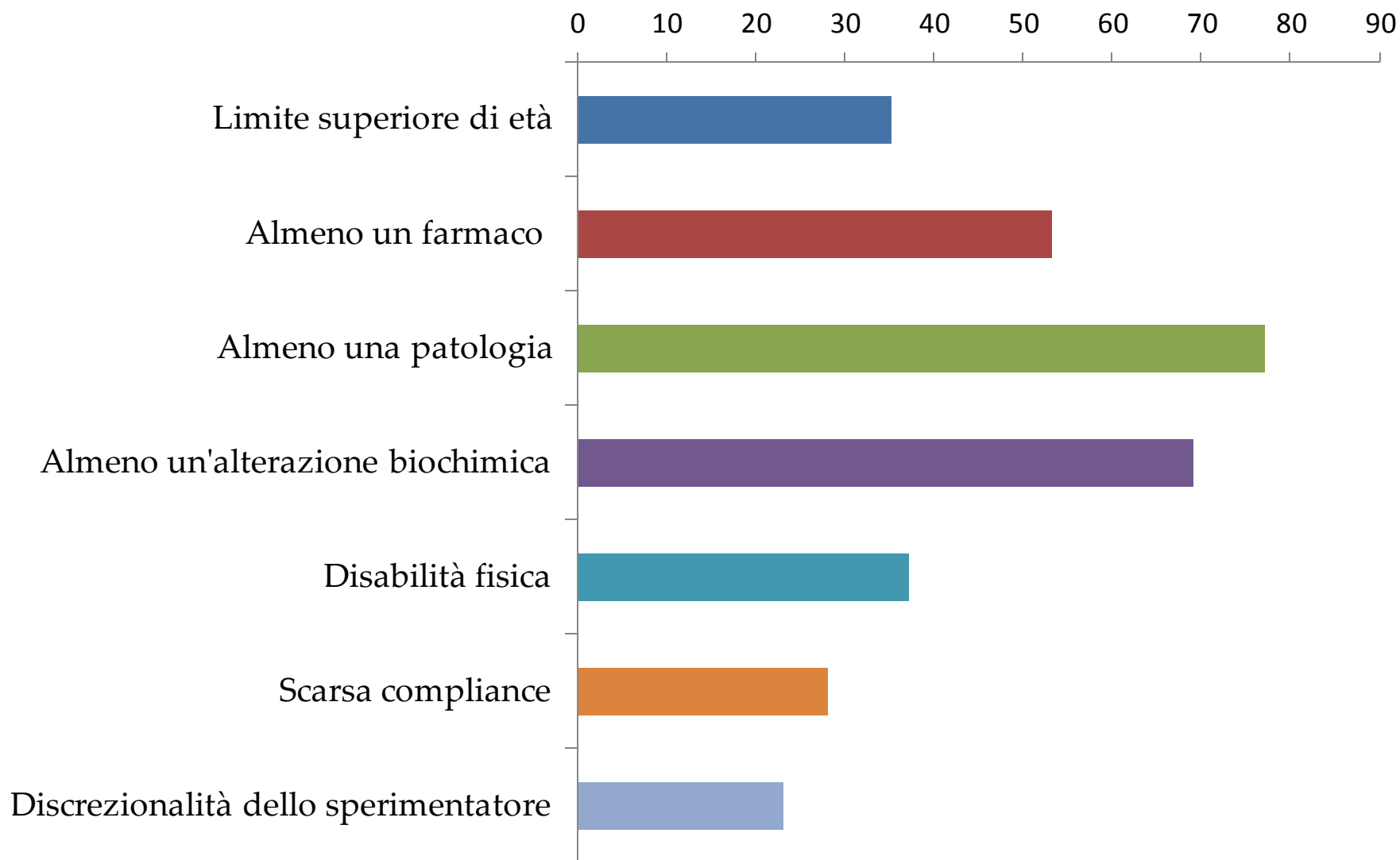


Inclusione dei pazienti anziani
nei trial in corso sulle neoplasie
ematologiche

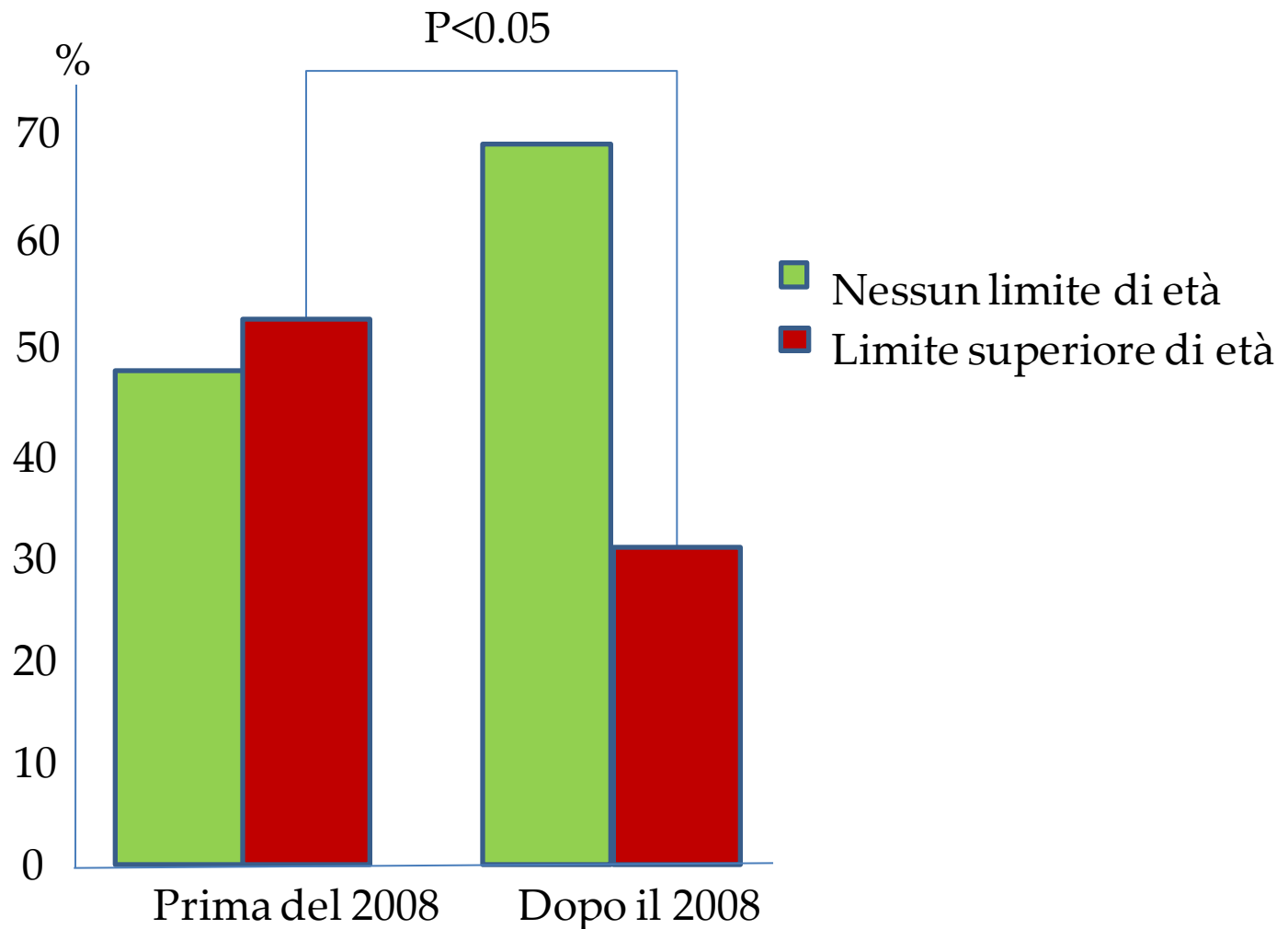
Risultati



CRITERI DI ESCLUSIONE



Esclusione per limite di età prima e dopo il 2008





57° Congresso Nazionale SIGG
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Milano, 22 novembre 2012

Novità dalle Agenzie Regolatorie


Medical licensing for older people

R. Martin ^{a,*}, A Cherubini ^b, D. O'Neill ^a

...un questionario è stato inviato a 31 agenzie regolatorie del farmaco di paesi europei nel 2009 e di nuovo nel 2010, 21 hanno risposto. Mentre 6 hanno dichiarato di avere una commissione per la valutazione dei farmaci nel bambino e 11 delle politiche specifiche per i farmaci pediatrici, solo 2 le avevano nell'anziano...6 agenzie avevano geriatri all'interno di organi consultivi, 10 in tutto avevano accesso a esperti geriatri se necessario. Solo 5 avevano politiche relative all'esclusione di pazienti in base all'età.

European Geriatric Medicine 2 (2011) 319–321

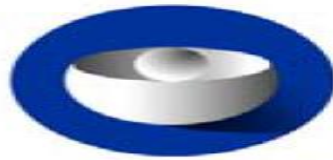


Available online at
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com/en



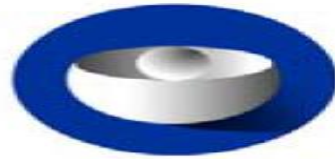


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Geriatric Medicine Strategy

Obiettivo prioritario è assicurare che i medicinali utilizzati dai pazienti geriatrici siano di elevata qualità e siano stati valutati in maniera adeguata, lungo l'intero ciclo di vita del prodotto, per l'impiego in questa popolazione.

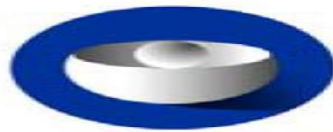
17 February 2011
EMA/CHMP/137793/2011



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

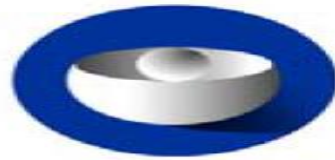
- Processo di sviluppo dei farmaci: suggerimenti scientifici alle aziende farmaceutiche
- Identificazione di strumenti validati (es. per screening fragilità)
- Linee guida: inclusione di parametri di efficacia e sicurezza specifici per il paziente geriatrico

17 February 2011
EMA/CHMP/137793/2011



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

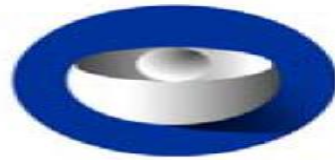
- Valutazione interna dei farmaci: attenzione alle informazioni disponibili su efficacia e sicurezza dei farmaci negli anziani
- Fase post-marketing: valutazione della necessità di acquisizione di specifici dati nel paziente anziano, in particolare quello con comorbidità
- Creazione di un Geriatric Expert Group



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Geriatric Expert Group:

- Fornire il punto di vista geriatrico sulle linee guida;
- Fornire indicazioni su aspetti di rilevanza geriatrica in merito allo sviluppo, valutazione di efficacia e sicurezza dei farmaci;
- Fonte di competenze geriatriche per tutte le attività dell'EMA.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Workshop on medicines in older people (22-23 March. 2012)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2011/10/event_detail_000542.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

Why the exclusion of older people from clinical research must stop

Age bias in clinical research leads to uncertainty about risks and benefits of new treatments for older people. **Geoff Watts** looks at the barriers to recruitment

Drug Policy for an Aging Population — The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy

Francesca Cerreta, Pharm.D., Hans-Georg Eichler, M.D., and Guido Rasi, M.D.

First, the strategy recognizes that older people are the main users of medications — not a minority or special population (a fundamental difference between the geriatric and pediatric populations). Therefore, legislative and regulatory frameworks must be designed to ensure that the use of newly approved medicines in the intended population is supported by relevant data on the benefit–risk balance.

Clinical trials in older adults

Editors

- Cherubini A.
- Bernabei R.
- Ferrucci L.
- Marchionni N.
- Studenski S.
- Vellas B.

16 chapters by
European and US
Authors

(in preparation)





57° Congresso Nazionale SIGG
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Milano, 22 novembre 2012

Il geriatra tra Evidence Biased Medicine e cura del paziente complesso

Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity

- ✓ Le linee guida (LG) sono focalizzate su una singola patologia mentre la maggior parte dei pazienti ha multiple patologie (multimorbidity)
- ✓ Le decisioni cliniche sono più difficili in questi pazienti, nei quali l'applicazione delle singole linee guida può essere impraticabile o addirittura nociva
- ✓ E' opportuno cercare di realizzare nuovi tipi di LG basandosi sulle evidenze disponibili, pur imperfette
- ✓ E' necessario aumentare le evidenze disponibili nei pz anziani

Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity

- ✓ Inserire nelle linee guida per una patologie collegamenti elettronici sistematici ed appropriati alle linee guida relative a condizioni frequentemente associate
- ✓ Creare applicazioni in grado di estrarre le raccomandazioni utili in un determinato paziente a partire da informazioni demografiche e cliniche su quel paziente

Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity

- ✓ Evidenziare entità del benefico atteso con ciascun trattamento, rischi di ogni trattamento, tempo necessario per ottenere un beneficio che superi i rischi (Payoff time) ed momento in cui è opportuno sospendere il trattamento
- ✓ Fornire stime sia relative (RRR) che assolute (es. NNT) appropriate per quel paziente in modo da consentire di confrontare i rischi e benefici di differenti trattamenti (Comparative effectiveness)

Table

Table 1 | Recommended medium to long term drug treatment for a 76 year old woman with hypertension, atrial fibrillation, osteoarthritis, and moderately severe depression

Condition	Recommended treatment	Example cross referencing/important drug interactions	Number needed to treat
Hypertension ¹¹	Target blood pressure (BP) <140/90 mm Hg: Calcium channel blocker	Medicine choice has to be aligned to treatment for atrial fibrillation	Compared with placebo, 50 people need to be treated with up to three antihypertensive drugs for 4.5 years to prevent one stroke (fatal or non-fatal), and 84 people need to be treated for 4.5 years to prevent one death from any cause ²³ No evidence for a tighter BP target ²⁴
	+ ACE inhibitor (if BP uncontrolled)		
	+ Thiazide-like diuretic (if BP uncontrolled)	Increased risk of digoxin toxicity if diuretic induced hypokalaemia	
	+ Spironolactone or other drugs (if BP uncontrolled)	Spironolactone increases digoxin plasma concentration Consider risk of falls from treatment ¹⁵	
Atrial fibrillation with high untreated ventricular rate ¹²	Rate control: β blocker or rate limiting calcium channel blocker	Medicine choice has to be aligned to hypertension treatment	Compared with placebo, 25 people need to be treated with an oral anticoagulant for one year to prevent one stroke (ischaemic stroke is reduced, haemorrhagic increased), and 59 people need to be treated for one year to prevent one death from any cause ²⁵
	+ Digoxin if rate remains uncontrolled	Increased bleeding risk of warfarin or aspirin in combination with NSAID or SSRI	
	Prevention of stroke: Oral anticoagulation		
	Aspirin if patient declines oral anticoagulation	Consider risk of falls from condition/rate control treatment ¹⁵	
Osteoarthritis in knees and hands with moderate pain and functional limitation ¹³	First line analgesia in conjunction with non-pharmacological treatments: Paracetamol	Increased bleeding risk of oral NSAID in combination with warfarin, aspirin or SSRI	Effectiveness can be judged by an individual's response to treatment
	Topical NSAID	Oral NSAID may worsen blood pressure control	
	Second line analgesia if first line ineffective: Oral NSAID + PPI	Oral NSAID carries renal risk in combination with ACE inhibitor and diuretic	
	Oral opiate	Drug interactions with warfarin (eg, tramadol, PPI) Increased risk of constipation from combination of opiates and calcium channel blockers Consider risk of falls from condition or opiates ¹⁵	
Persistent moderate depression ^{10 14}	If unresponsive to psychosocial interventions and supportive care treat with or SSRI or alternative antidepressant if patient has particular comorbidities or is prescribed particular other medicines	Bleeding risk of SSRIs in combination with warfarin (avoid) or aspirin (caution); consider adding gastroprotection with a proton pump inhibitor Hyponatraemia risk of SSRI in combination with diuretics	Effectiveness can be judged by an individual's response to treatment

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

- I pazienti anziani sono spesso affetti da multimorbidità, con aumentato rischio di eventi clinici avversi, disabilità, e mortalità
- Le LG, focalizzate su una singola condizione, sono spesso difficilmente implementabili, irrilevanti o perfino pericolose in questi pazienti
- Realizzare un approccio centrato sul paziente è difficile in anziani multimorbidi, con stato di salute instabile e frequente passaggi attraverso differenti setting di cura anche in relazione alle limitate evidenze disponibili ed all'attuale organizzazione sanitaria

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Domini da considerare

- **Preferenze del paziente**
- **Interpretazione dell'evidenza**
- **Prognosi**
- **Fattibilità clinica**
- **Ottimizzazione delle terapie e dei piani di cura**

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Fattori da considerare in ciascun dominio

- Principio guida
- Razionale
- Come applicarlo nella pratica clinica
- Controversie
- Proposte per la ricerca

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Preferenze del paziente

- *Principio guida*: è opportuno richiedere e considerare le preferenze del paziente nel formulare decisioni cliniche:
 1. Riconoscere quando il paziente anziano si trova di fronte ad una decisione che richiede l'espressione di una preferenza
 2. Assicurarsi che il paziente abbia informazioni adeguate su rischi e benefici e le abbia comprese
 3. Richiedere un'opinione solo dopo che il paziente è adeguatamente informato fornendo una cornice per la decisione (albero decisionale che evidenzia i possibili esiti o richiesta di fornire priorità soggettiva degli esiti, indipendentemente dalla condizione)

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Preferenze del paziente

Caveat

- La semplice preferenza non equivale necessariamente alla decisione di trattamento, che può essere ad es. condivisa con il medico o lasciata al medico oppure condivisa con i familiari (nei pazienti con deterioramento cognitivo viene suggerito di fare riferimento al caregiver);
- le preferenze, così come le condizioni cliniche, possono modificarsi e quindi vanno rivalutate nel tempo

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Interpretazione delle evidenze

Principio guida: pur riconoscendone le limitazioni, è opportuno interpretare ed applicare le evidenze ai pz con multimorbidity

- Qualità ed applicabilità al paziente con multimorbidity
- Scelta di esiti clinici rilevanti per questi pz
- Dati sui rischi, in particolare a lungo termine e in presenza di altre condizioni, così come sui costi e sulla complessità del trattamento
- Interazioni tra benefici e rischi di trattamenti differenti nello stesso pz
- Riferimento sia al RRR che al RRA o alla sua stima basata sul rischio di base (cioè in assenza del trattamento)
- Orizzonte temporale di comparsa dei benefici e dei rischi

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Valutazione della prognosi

Principio guida: è opportuno considerare rischi, benefici, oneri e prognosi nel formulare decisioni cliniche

- formulazione di un preciso quesito clinico
- scelta dell'esito di riferimento (aspettativa di vita, declino funzionale, qualità di vita)
- scelta dell'ambito temporale: 1, entro 5 o 5 e più anni
- stima della prognosi mediante strumenti validati
- integrazione di tutti questi dati nel processo decisionale

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Fattibilità clinica

Principio guida: è opportuno considerare sempre la complessità e la fattibilità di un trattamento

- La complessità dell'intervento è inversamente proporzionale all'aderenza e direttamente proporzionale al rischio di eventi avversi, di maggiori costi, di maggior carico di lavoro per il caregiver
- formazione del paziente e del caregiver, ripetuta
- valutazione della capacità di seguire un trattamento
- valutazione dell'aderenza
- interventi per migliorare l'aderenza (es. revisione periodica della terapia, uso di tecnologie)

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Ottimizzazione delle terapie e dei piani di trattamento

Principio guida: scegliere strategie che ottimizzano i benefici, minimizzano i rischi e migliorano la qualità della vita

- valutazione della appropriatezza di farmaci e terapie non farmacologiche
- rivalutazione frequente della necessità di intraprendere/interrompere dei trattamenti

Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*

Ostacoli

- Scarso coordinamento delle cure con inadeguato collegamento tra cure primarie e specialistiche
- Inadeguata formazione degli operatori
- Assenza di forme di rimborso per la cura di pazienti complessi
- Mancanza di evidenze in questa popolazione

Conclusioni

- I trial clinici tuttora escludono i pazienti complessi
- La consapevolezza della inadeguatezza della EBM in questi pazienti è presente sia nella comunità scientifica che nell'EMA
- E' opportuno sviluppare nuovi strumenti che incorporino tutte le evidenze disponibili in modo da coadiuvare i clinici nella gestione dei pazienti anziani complessi