

Metodologia degli studi clinici nel paziente anziano

Carlo Tomino
IRCCS San Raffaele, Roma

Premessa

La sperimentazione su soggetti oltre una certa soglia d'età è stata tradizionalmente ritenuta poco interessante per le ricadute considerate finora limitate in campo terapeutico.

Ciò denuncia però una palese contraddizione con l'età media della popolazione che si è innalzata notevolmente e che include tra i pazienti più bisognosi di terapie proprio gli anziani affetti da polipatologie, con una prospettiva di vita impensabile fino a qualche decennio fa e con una conseguente richiesta di qualità della vita.

È noto come l'azione di un farmaco vari anche a seconda dell'età del soggetto che lo assume: da ciò dipenderà la propensione ad una maggiore efficacia della terapia, o la predisposizione al manifestarsi di eventi avversi.

Eppure, i trials clinici includono pazienti in una fascia di età che non supera quasi mai i 60/65 anni, anche per quei farmaci destinati alle patologie tipiche dell'invecchiamento.

Ne deriva che i risultati di tali studi sono spesso poco significativi non solo per un corretto utilizzo dei farmaci, ma anche per il progresso della conoscenza sui processi di invecchiamento.

Esempio

Danno Epatico Farmaco-Indotto

In US il Danno Epatico Farmaco Indotto è la principale causa di morte per insufficienza epatica acuta negli adulti e negli anziani.

A causa di cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento, i farmaci ad elevata lipofilia, con elevato effetto di primo passaggio, quelli sottoposti ad escrezione biliare o che causano danno autoimmune, possono più comunemente causare epatotossicità negli anziani.

Esempio

Danno epatico farmaco-indotto (DEFI)

Gli studi clinici, a causa delle loro (limitata) numerosità, difficilmente mettono in evidenza tali variazioni nel cluster della popolazione anziana.

Utilizzando grandi Banche Dati (es. VigiBase, 8 Milioni di rapporti di sicurezza post-marketing in tutte le classi di età) si è riusciti a stratificare per classi di età e identificare gli eventi correlati con esse.



Principi generali contenuti nelle norme primarie che regolano la sperimentazione clinica

Direttiva 2001/20/CE e D.Lvo 211/2003 (art. 3)

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

b) il soggetto (o il RL) abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

b) il soggetto (o il RL) abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.

Primo bias



Criteri di Inclusione ed Esclusione

Spesso si escludono gli over 65 (e poi i maggiori assuntori di farmaco sono gli over 75!!!!)

Spesso si escludono le donne (oggi un po' meno) o comunque la % delle donne arruolata nei trials è sempre modesta (ed invece assumono farmaci in modo equiparabile ai maschi)

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

*b) il soggetto (o il RL) abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, **i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata**, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.*

Secondo bias

Frequenza delle visite di Follow up

Frequenza di prelievi

Frequenza di esami diagnostici invasivi



Una sperimentazione che estenda l'età di inclusione dovrà avere un rigoroso disegno scientifico ed un'inflessibile attenzione agli aspetti etici, valutando anche nuove procedure e nuovi metodi di somministrazione del farmaco sia in ospedale che a domicilio.

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

*b) il soggetto (o il RL) abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, **e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.***

In molti casi è veramente difficile essere certi che il consenso sia realmente %~~da~~ informato+e %~~da~~ compreso+nelle sue informazioni generali.

Tuttavia, la maggior parte delle persone anziane è in grado di prendere le proprie decisioni con libertà e consapevolezza e può partecipare ad una sperimentazione dopo aver avuto il tempo di consultarsi con i propri familiari o il proprio medico di fiducia e dopo aver espresso un valido e responsabile consenso.

Terzo bias

Consenso Informato

- ” Comprensibilità
- ” Chiarezza
- ” Semplicità
- ” Brevità



In questi casi, soprattutto, sarebbe molto meglio dividere il reale CI (che riporta le informazioni studio specifiche) dalle informazioni generali per gli studi (privacy, aspetti assicurativi, assistenza anche in caso di ritiro dallo studio, ecc.)

Ruolo del Comitato etico



Il Comitato etico competente sarà chiamato a valutare soprattutto questi ultimi aspetti, in una interazione attiva con il promotore e con lo sperimentatore per suggerire, ove opportuno, integrazioni e rendere meno pesante anche psicologicamente la partecipazione delle persone anziane allo studio clinico.



Le regole (future) della sperimentazione clinica

Regolamento UE n.536/2014
(operativo a partire dal 26 maggio 2016)



1. Il consenso informato è scritto, datato e firmato dalla persona che tiene il colloquio di cui al paragrafo 2, lettera c), e dal soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, dal suo rappresentante legalmente designato, dopo essere stato debitamente informato conformemente al paragrafo 2. Se il soggetto non è in grado di scrivere, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi, alla presenza di almeno un testimone imparziale. In tal caso il testimone appone la propria firma e la data sul documento del consenso informato.

Il Consenso Informato Í facilitatoÎ

- 1. Qualora una sperimentazione clinica sia condotta esclusivamente in uno Stato membro, lo stesso Stato membro, fatto salvo l'articolo 35 e in deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere b), c) e g), all'articolo 29, paragrafo 1, all'articolo 29, paragrafo 2, lettera c), all'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a), b) e c), e all'articolo 32, paragrafo 1, lettere a), b) e c), può consentire allo sperimentatore di ottenere il consenso informato mediante le modalità semplificate di cui al paragrafo 2 del presente articolo, purché siano rispettate tutte le condizioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo.**

2. Per le sperimentazioni cliniche che soddisfano le condizioni di cui al paragrafo 3, si ritiene che il consenso informato sia stato ottenuto se:
 - a) le informazioni richieste a norma dell'articolo 29, paragrafo 2, lettere a), b), d) ed e), sono fornite conformemente a quanto stabilito nel protocollo prima dell'inclusione del soggetto nella sperimentazione clinica e tali informazioni precisano, in particolare, che il soggetto può rifiutarsi di partecipare alla sperimentazione clinica, o ritirarsi in qualsiasi momento dalla stessa, senza alcun conseguente detrimento;
 - b) il potenziale soggetto, dopo essere stato informato, non oppone obiezioni alla sua partecipazione alla sperimentazione clinica.

3. Il consenso informato può essere ottenuto mediante le modalità semplificate se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- a) le modalità semplificate per l'acquisizione del consenso informato non sono in contraddizione con il diritto nazionale dello Stato membro interessato;
- b) la metodologia della sperimentazione clinica presuppone, nell'ambito dello studio, la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti singoli per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali;

- c) la sperimentazione clinica appartiene alla categoria delle *sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento* e i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- d) non vi sono interventi diversi dal trattamento standard dei soggetti interessati;
- e) il protocollo giustifica i motivi per l'acquisizione del consenso informato secondo modalità semplificate

Sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento+

Permangono grossi dubbi sull'interpretazione della definizione data a livello Europeo



Quarto bias

Scarsa trasferibilità delle evidenze generate dai trial clinici a causa di:

- “ Comorbidità;
- “ Terapie concomitanti;
- “ Assunzioni dei farmaci (spesso) irregolari;
- “ PK e PD diversa nell'anziano.



Necessità quindi di **%studi di effectiveness+**

Che studiano l'efficacia di un farmaco nel
%Mondo Reale+

(Ben vengano quindi i registri di monitoraggio
post-marketing, con obiettivi e tempi definiti!)

Studi di effectiveness

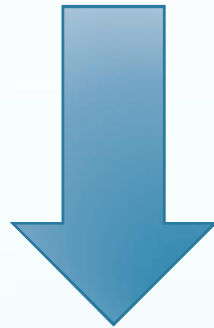
Richiesti, insieme alle altre tipologie di studio, sempre con più frequenza dalle Agenzie Regolatorie (EMA, FDA):

- “ PASS (Post Authorization Safety Study)
- “ PAES (Post-Authorization Efficacy Study)

Sarà poi necessario, una volta acquisite informazioni nel mondo reale, passare dalla gestione ospedaliera a quella territoriale, riconoscendo il ruolo imprescindibile del MMG.

Modelli possibili

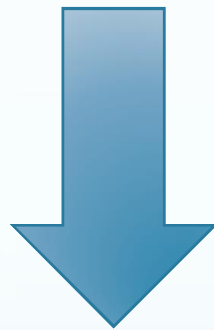
Pediatric Investigational Plan (PIP)



- + 175% Studi clinici nella popolazione pediatrica
- + 35% di farmaci registrati nella popolazione pediatrica

Modello per la popolazione anziana

Geriatric Investigational Plan (GIP)



- ++ Studi clinici nella popolazione geriatrica ???*
- + farmaci registrati nella popolazione geriatrica ???*

Intervento a livello legislativo (analogamente a quanto fatto per il PIP) prevedendo degli incentivi per le aziende che estendono i possibili utilizzi anche nella popolazione over 75)

Intervento a livello culturale/formativo/organizzativo (università; formazione specifica multidisciplinare; centri di riferimento che sappiano gestire e programmare studi nel paziente anziano

Studi di effectiveness

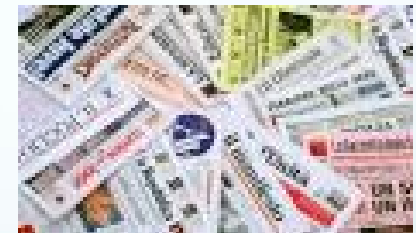
Richiesti, insieme alle altre tipologie di studio, sempre con più frequenza dalle Agenzie Regolatorie (EMA, FDA):

- “ PASS (Post Authorization Safety Study)
- “ PAES (Post-Authorization Efficacy Study)

Sarà poi necessario, una volta acquisite informazioni nel mondo reale, passare dalla gestione ospedaliera a quella territoriale, riconoscendo il ruolo imprescindibile del MMG.

Quinto (e forse ultimo) bias

*Correttezza e coerenza delle informazioni (media)
soprattutto per la popolazione anziana*



Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

Titoli del quotidiano - LE MONITEUR+



200 ANNI !!!!



Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

Titoli del quotidiano - *LE MONITEUR*



- 9 Marzo *LE MOSTRO* fugge dall'esilio+
- 10 Marzo *LE ORCO* della Corsica sbarca a Cap Juan +
- 11 Marzo *LA TIGRE* è in gabbia. Le truppe sono pronte ad arrestarlo. Il suo miserabile tentativo sta arrivando alla fine.+
- 12 Marzo *LE OPPRESSORE* è ora a Lione. Il terrore si diffonde nel Paese+
- 18 Marzo *LE USURPATORE* è solo a 60 ore da Parigi+

Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

Titoli del quotidiano - *LE MONITEUR*



- 19 Marzo *BONAPARTE può raggiungere Parigi*
- 20 Marzo *NAPOLEONE arriverà a Parigi domani*
- 21 Marzo *L'IMPERATORE è a Fontainebleau*
- 22 Marzo *SUA MAESTA' L'IMPERATORE è entrato a Tuileries. Il popolo celebra l'evento*

°Bisogna esigere un ostinato rigore anche nella creatività+
Leonardo da Vinci

Grazie per la vostra attenzione