

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

RAPPRESENTATIVITÀ DEI SOGGETTI ANZIANI NEI TRIAL CLINICI: BARRIERE E SOLUZIONI

ARE OLDER ADULTS INSUFFICIENTLY INCLUDED IN CLINICAL TRIALS?-AN UMBRELLA REVIEW

Florisson S, Kørschen Aagesen E, Bertelsen AS, et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021; 128: 213-223

Introduzione

Gli anziani costituiscono la fascia d'età in più rapida crescita a livello globale. Dal 55 al 95% degli anziani è classificato come paziente con multimorbilità, e la prevalenza aumenta con l'età. Pertanto, gli anziani tendono a ricevere più cure mediche rispetto alla popolazione più giovane. Le linee guida dei trattamenti si basano principalmente su dati provenienti dai trial clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT), che tendono in una certa misura a escludere i soggetti anziani. Ciò si riflette in una validità esterna più bassa negli RCT in cui l'età media, il livello di funzionalità, la prevalenza di comorbilità e il numero di farmaci prescritti non rispecchiano la popolazione di interesse. L'uso dei dati provenienti dagli RCT che non includono un numero sufficiente di pazienti anziani è problematico, poiché non vengono considerati i cambiamenti fisiologici legati all'età. Per esempio, vi sono evidenze che sostengono che l'inibizione dei fattori della coagulazione data da warfarin, a parità di concentrazione plasmatica, sia più efficace negli anziani rispetto che nei giovani. Le linee guida di trattamento si basano spesso sull'età anagrafica, ma i cambiamenti fisiologici, ovvero farmacodinamici e farmacocinetici, non sono uniformi all'interno delle fasce d'età. Tali cambiamenti determinano eterogeneità tra le classi d'età e complicano il trattamento terapeutico. Facendo una sintesi della letteratura esistente, si è voluto:

- calcolare la percentuale di RCT e altri studi clinici (*clinical studies*, CT) che non hanno incluso in modo adeguato gli anziani;
- identificare le principali barriere a motivo di questa 'non inclusione';
- identificare proposte per un più ampio inserimento di soggetti anziani negli RCT o in altri CT.

Metodi

Per questa *umbrella review*, è stata condotta una ricerca di letteratura su Embase e PubMed e sono stati identificati 2701 documenti. Dal conseguente *screening* sono emersi 22 articoli. Il *'Critical Appraisal Skills Program'* è stato utilizzato come strumento di valutazione della qualità.

Gli anziani sono stati definiti come soggetti di età uguale o superiore di 65 anni.

Risultati e Discussione

La propensione a usare limiti d'età come criterio di esclusione negli studi clinici ha subito un leggero decremento nel tempo, ma non è stata osservata finora una tendenza netta ad aumentare l'età media. A partire dal 1993, le linee guida internazionali hanno raccomandato di non escludere pazienti basandosi unicamente su un limite di età. Ciò nonostante, il limite anagrafico è stato ampiamente utilizzato fino al 2005-2010, anche se la soglia massima utilizzata è lievemente aumentata nel tempo. Tuttavia, secondo diversi articoli, l'età media negli studi clinici è risultata essere indipendente dall'età usata come criterio di esclusione. Di conseguenza, altri fattori che, in modo simile, comportano una riduzione dell'età media dei soggetti inclusi negli studi possono risultare determinanti. In effetti, i criteri di esclusione applicati più frequentemente erano i seguenti: comorbilità, malattie geriatriche severe, e diminuito livello di funzionalità nelle attività quotidiane. Questi criteri avrebbero escluso una percentuale di anziani non nota, ma presumibilmente elevata.

La maggior parte delle barriere identificate a supporto di questa 'non inclusione' è legata alle procedure, al declino cognitivo negli anziani e alle risorse economiche limitate. Altre barriere sono in gran parte riconducibili ad aspetti etici per ricercatori e medici. La sfida etica si focalizza sul desiderio di raggiungere la più alta validità esterna ottenibile, includendo quanti più individui possibili, ma garantendo allo stesso tempo un'opportuna esclusione di individui anziani e fragili. La considerazione etica richiede quindi l'esclusione dei pazienti più vulnerabili, nel caso in cui l'esito atteso del paziente si riveli peggiore di una mancata partecipazione.

La ritrosia dei medici ad includere i soggetti più anziani nei CT costituisce una barriera per il reclutamento degli anziani stessi. Tale esitazione deriva dall'atteggiamento soggettivo dei medici verso la salute degli anziani, il che determina se possano o meno essere invitati a partecipare agli studi. In questo modo, gli individui anziani, che potrebbero risultare idonei a partecipare secondo il protocollo, non vengono comunque inclusi. Probabilmente, questo è dovuto al fatto che i medici sentono la responsabilità di 'risparmiare' i soggetti più anziani e fragili dal reclutamento, compito che, invece, teoricamente spetterebbe al ricercatore e dovrebbe essere stabilito a priori da un protocollo ben formulato. Un esempio di questo atteggiamento si osserva nella pratica clinica riguardante il trattamento antitrombotico. Bajorek et al. hanno studiato il trattamento antitrombotico nei pazienti con fibrillazione atriale e hanno osservato che gli adulti di 80 anni o più avevano meno probabilità di ricevere un adeguato trattamento con warfarin rispetto a soggetti di età minore. La ragione principale era la titubanza dei medici dovuta all'età. Nel lavoro di Pugh et al., studiando l'atteggiamento dei medici verso la terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale,

si è riscontrata un'esitazione al trattamento antitrombotico negli anziani, nonostante ci siano evidenze circa un effetto favorevole di questa terapia.

Un aspetto che richiede un ulteriore chiarimento è la motivazione per cui gli anziani invitati ai trial clinici si rifiutano di partecipare. Petty e collaboratori hanno analizzato questo aspetto e hanno osservato diverse spiegazioni, che includono: confusione o mancanza di comprensione del trial clinico, il non sentirsi abbastanza in salute per partecipare – questo potrebbe portare a un *bias* di selezione basato sullo stato di salute, diffidenza e atteggiamento negativo verso il sistema sanitario, e/o il fatto di non considerare la propria malattia rilevante a un punto tale da essere oggetto di studio.

Le possibili soluzioni a queste problematiche sono in generale interventi specifici mirati a superare le stesse barriere precedentemente descritte. Sono per lo più legate al ricercatore e a un uso più esplicito dei criteri di inclusione ed esclusione. Altre soluzioni pongono in risalto il fatto che gli anziani si debbano sentire più al sicuro prima, durante e dopo aver partecipato al trial. L'uso dell'età anagrafica è stato criticato in diversi articoli. Questi propongono come alternativa l'introduzione di uno strumento per il monitoraggio dei soggetti più anziani. Questo dovrebbe dividere l'eterogenea popolazione di anziani in gruppi più omogenei e non solo basati sull'età anagrafica. Tuttavia, tali gruppi potrebbero comprendere un numero minore di soggetti, e quindi la probabilità di ottenere risultati statisticamente significativi potrebbe essere ridotta. Un altro approccio potrebbe essere l'uso di analisi per sottogruppi. Così facendo, i risultati dai trial clinici potrebbero essere traslabili su specifici gruppi di anziani. A sua volta, ciò migliorerebbe la validità esterna e contribuirebbe a migliorare la qualità delle linee guida cliniche. Sono inoltre state suggerite diverse soluzioni per migliorare il reclutamento, ma la maggior parte non è di facile applicazione. Adams e colleghi hanno osservato che il metodo più efficace per coinvolgere gli anziani nei trial clinici era mediante suggerimenti e consigli da parte dei loro familiari e medici. Due articoli accennavano proprio al rapporto e alla fiducia che gli anziani nutrono nei confronti del proprio medico. In questo ambito, è importante che i medici considerino gli aspetti etici, dal momento che hanno il dovere di offrire ai propri pazienti il miglior trattamento possibile, che potrebbe non essere sempre perseguibile attraverso la partecipazione agli studi clinici.

Conclusione

Da quanto emerge dalla letteratura esaminata, è chiaro che gli anziani non vengano inclusi a sufficienza nei CT. Non si evidenzia inoltre una tendenza al miglioramento di questo problema. Questo si riflette, per esempio, nella differenza dell'età media tra la popolazione oggetto degli studi e la popolazione target, nonostante l'utilizzo del limite di età come criterio di esclusione stia diminuendo. Inoltre, i criteri di esclusione che potrebbero causare un non coinvolgimento degli anziani in maniera sproporzionata sono ancora parte del problema.

Le barriere all'inclusione degli anziani possono essere ascrivibili a tre categorie:

- a) il protocollo di ricerca, con i relativi criteri di esclusione;
- b) i medici, che non invitano a sufficienza gli anziani;
- c) gli anziani, che rifiutano di partecipare ai CT.

Alla base di ogni problematica, in parte risiedono risorse economiche limitate e difficoltà logistiche. Questo studio ha identificato alcune possibili soluzioni, tra cui criteri di inclusione più espliciti, criteri di esclusione meno restrittivi e maggiori risorse economiche. Inoltre, una miglior comunicazione tra pazienti anziani e clinici potrebbe essere un modo per limitare timori e incertezze verso la partecipazione agli studi.

IL VALORE DELLA POLIPILLOLA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: CONSENSUS PANEL ITALIANO

THE VALUE OF THE POLYPILL IN CARDIOVASCULAR DISEASE: AN ITALIAN MULTIDISCIPLINARY DELPHI PANEL CONSENSUS

Perrone-Filardi P, Minghetti P, Menditto E, et al.
J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2021; 22: 246-258

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) rappresentano un'epidemia globale e sono la principale causa di morte nel mondo associata a malattie non trasmissibili. Si stima che nel 2016 siano morte per CVD 17,9 milioni di persone (il 31% delle morti totali globali). La maggior parte delle CVD possono essere prevenute attraverso comportamenti adeguati rispetto a fattori di rischio come l'uso di tabacco, una scorretta alimentazione, l'obesità, la sedentarietà e l'uso eccessivo di alcol, impiegando delle strategie a livello di popolazione. Le persone con CVD o con un alto rischio cardiovascolare necessitano di una diagnosi precoce e di una gestione attraverso la consulenza e le terapie farmacologiche, a seconda dei casi.

Nonostante studi clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT) su larga scala abbiano riportato l'evidenza di una sostanziale riduzione degli eventi cardiovascolari con approcci terapeutici che comprendono antiipertensivi, farmaci che riducono la pressione sanguigna (*blood pressure*, BP), e farmaci per ridurre il colesterolo tra i pazienti con CVD accertata o con un rischio CV elevato, le esigenze cliniche insoddisfatte in questo gruppo di pazienti sono molte. Nei Paesi ad alto reddito la maggior parte dei pazienti in prevenzione secondaria è trattata con le terapie raccomandate, tuttavia molti presentano una bassa aderenza al trattamento nel lungo termine. D'altra parte, la maggior parte dei pazienti con CVD provenienti dai Paesi a basso o medio reddito non ricevono le terapie necessarie o, se trattati, spesso anch'essi presentano una scarsa aderenza alla terapia nel lungo termine.

Una strategia potenziale proposta per superare queste barriere nella prevenzione delle CVD è rappresentata dalla combinazione di più farmaci generici a basso costo appartenenti a classi terapeutiche diverse in un'unica unità posologica, definita "polipillola".

Ci sono ancora diverse incertezze sul valore della polipillola nella prevenzione cardiovascolare in diversi gruppi di pazienti, nei diversi sistemi sanitari (in cui l'assistenza ordinaria può variare considerabilmente) e in base ai livelli di co-pagamento dei farmaci. Inoltre, ci sono rischi teorici associati a questo tipo di trattamento, inclusa la possibilità di un peggioramento degli esiti clinici nei pazienti che passano a polipillole contenenti farmaci fuori brevetto, oltre a una maggiore trascuratezza dei fattori di stile di vita durante l'assunzione della pillola.

L'obiettivo di questo lavoro era di raggiungere il consenso di un panel italiano multidisciplinare sul valore della polipillola nelle malattie cardiovascolari, rispetto alle dimensioni clinica, tecnologica, economica e organizzativa.

Metodi

Per stabilire il consenso, è stato usato il metodo Delphi modificato a tre step. Al panel di esperti hanno partecipato undici persone qualificate nelle aree della cardiologia, tecnologia farmaceutica, medicina generale, farmacia ospedaliera, farmacologia ed economia sanitaria.

Per verificare le evidenze esistenti riguardo al valore della polipillola nella prevenzione cardiovascolare secondaria, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura secondo il *Preferred Reporting Items for Systematic reviews* e le *Meta-Analyses statement guidelines*.

Nella prima tornata, sono state distribuite ai membri del panel 22 dichiarazioni ed è stato chiesto loro di indicare se "d'accordo" o "in disaccordo" per ogni affermazione e di fornire eventuali commenti. Lo stesso metodo di valutazione è stato usato nella seconda tornata. Durante un incontro web finale con tutti i membri del panel, sono stati discussi i punti aperti del consenso.

Risultati

L'accordo è stato raggiunto per tutti i domini. In particolare, un accordo completo è stato ottenuto per il dominio economico (95,4%), tecnologico (86,3%) e clinico (88,5%). Un ampio accordo è stato raggiunto per il dominio organizzativo (77,2%).

L'analisi per singola affermazione ha mostrato che gli esperti erano d'accordo sul valore della polipillola in termini di:

- riduzione degli eventi cardiovascolari (90,9%);
- riduzione della BP e dei lipidi (83,6%);
- riduzione del rischio cardiovascolare (84,8%);
- miglioramento nell'aderenza terapeutica (90,9%);
- sicurezza e riduzione del peso della terapia (in termini di numero di pillole) (95,4%);
- nessuna differenza nella biodisponibilità tra farmaci somministrati in combinazioni libere o fisse (86,3%);
- profilo costo-efficacia favorevole rispetto alla cura usuale sia per i pazienti liberi da CVD che per quelli ad alto rischio (95,4%);
- alta accettabilità da parte dei clinici (77,2%).

Discussione

Questo è il primo studio che ha provato a definire un consenso da parte di un panel italiano multidisciplinare sul valore della polipillola nelle CVD relativamente alle dimensioni clinica, tecnologica, economica e organizzativa. Si è cercato di definire il *setting* operativo nel quale l'approccio con la polipillola può esprimere il maggior valore di investimento per tutti gli *stakeholder* coinvolti.

La polipillola è una strategia terapeutica valida, come sostenuto da questo panel. I membri erano d'accordo nel riconoscere che la polipillola è efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari, della BP, dei lipidi, del rischio cardiovascolare complessivo e del carico farmacologico. Il miglioramento dell'aderenza terapeutica, l'assenza di differenze nella biodisponibilità tra i farmaci somministrati in combinazione fisse o libere e il migliore profilo costo-efficacia rispetto alla cura standard sono stati riconosciuti dal panel come ulteriori valori della polipillola.

Nicholas Wald è stato il primo a considerare l'idea della

polipillola per le CVD. Questa idea si basava sulla combinazione degli effetti complementari delle statine, dei farmaci che riducono la pressione, dell'aspirina e dell'acido folico per prevenire un primo infarto o l'ictus. Wald ipotizzò che circa l'80% degli infarti e ictus potessero essere evitati se la polipillola da lui proposta venisse assunta dai soggetti di età uguale o superiore ai 55 anni e/o con CVD esistente.

Le formulazioni contengono un'ampia gamma di antipertensivi disponibili in combinazioni singole, doppie o triple con l'aggiunta di statine (atorvastatina o rosuvastatina). La molteplicità di versioni e combinazioni, sia come dosaggio che come componenti, consente un ottimo livello di flessibilità nella prescrizione e nell'utilizzo. Altre formulazioni dovrebbero entrare nel mercato a breve, aumentando così ulteriormente l'adattabilità della prescrizione allo specifico paziente. Tuttavia, le singole pillole con combinazioni a dose fissa di diversi farmaci non sono ad oggi comuni per il trattamento della CVD. Infatti, nonostante l'approvazione alla commercializzazione da parte di più di 40 Paesi in tutto il mondo, l'uso delle polipillole per le CVD è limitata.

Ad oggi, l'elemento di scelta della polipillola nella prevenzione delle CVD risiede principalmente nella pratica clinica, che rappresenta il principale fattore decisionale anche quando le evidenze in letteratura possono sembrare incerte. Pertanto, gli esperti indicano la polipillola come una strategia terapeutica che potrebbe trovare un ampio utilizzo nei pazienti con un rischio cardiovascolare moderato/alto. Tali pazienti necessitano di un controllo simultaneo di più fattori di rischio, sono meno aderenti alla terapia, hanno una minor percezione del rischio cardiovascolare e una maggiore stabilità clinica.

La mancanza di un approccio globale al controllo dei fattori di rischio da parte dei medici caratterizza ancora l'attuale pratica clinica e rappresenta un limite all'utilizzo della polipillola. Ad oggi, la gestione del paziente a rischio cardiovascolare viene ancora effettuata considerando i fattori di rischio come singoli e non correlati tra loro. Le polipillole potrebbero aumentare sia l'efficacia del trattamento farmacologico che la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare attraverso l'aumento dell'aderenza alla terapia che deriva dalla semplificazione del trattamento stesso. Inoltre, la polipillola, soprattutto se usata nei pazienti con un rischio moderato/alto, darebbe l'opportunità di trattare più di un fattore di rischio simultaneamente ed essere, perciò, molto vantaggiosa in termini di vite salvate, data la maggior incidenza di eventi cardiovascolari in questa categoria di popolazione.

Una recente metanalisi di studi osservazionali in pazienti con CVD ha mostrato che la farmacoterapia combinata basata sull'evidenza potrebbe ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause di circa il 40% e gli eventi cardiovascolari del 25-30% rispetto a nessuna terapia o monoterapia. Inoltre, una metanalisi di RCT ha riportato che, nei pazienti con CVD conclamata, la probabilità di raggiungere tutti e tre gli obiettivi raccomandati dalle linee guida ESC (BP, colesterolo LDL e, in assenza di marcatori di efficacia dei farmaci antiplastrinici, una maggiore aderenza alla terapia antiplastrinica) era maggiore tra i pa-

zienti in terapia con polipillola rispetto a quelli con terapia standard (24 vs 19%).

Secondo questo panel, l'approccio dei decisori è spesso timoroso. Il panel riferisce che essi considerano erroneamente il miglioramento dell'aderenza terapeutica come l'unico valore della polipillola. Inoltre, preferiscono sensibilizzare e permettere la prescrizione di combinazioni libere piuttosto che fisse per la paura di ipermedicalizzare il paziente. Tuttavia, questo panel dimostra anche quale sia stato ritenuto il valore della polipillola nei diversi domini. In questo contesto, l'*health Technology Assessment* (HTA) dovrebbe essere accompagnata dalle evidenze scientifiche disponibili in letteratura per fornire un quadro del valore complessivo della polipillola nel trattamento dei pazienti a rischio cardiovascolare.

La gestione di un problema complesso richiede che tutti gli attori coinvolti siano ugualmente consapevoli dell'opportunità terapeutica. L'implementazione di programmi di formazione per i clinici, in particolare i medici di medicina generale (MMG) che gestiscono insieme allo specialista i pazienti a rischio cardiovascolare moderato/alto, potrebbe superare questi limiti e permettere un uso appropriato e razionale della polipillola. I MMG dovrebbero essere supportati dai farmacisti e da tutti gli operatori sanitari che devono essere coesi e coerenti nel supportare il paziente nel processo terapeutico fornendo informazioni chiare e non ambigue. Anche i pazienti, spesso scettici e poco fiduciosi, dovrebbero essere sottoposti a programmi di formazione e di educazione per ottimizzare il raggiungimento dei target della terapia.

Referenze di riferimento

- Ma TT, Wong ICK, Man KKC, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0210988.
- Selak V, Webster R, Stepien S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2019; 105: 42-48.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.