

# L'exclusió de la gent gran dels assaigs clínics: proposta d'un decàleg per a la recerca clínica en gent gran

Joaquim Oristrell<sup>1</sup>, Xavier Pla<sup>2</sup>, Albert Farré<sup>3</sup>, Germán Diestre<sup>2</sup>, Antonio Nogueras<sup>2</sup>, Margarida Pla<sup>3</sup> i el Grup d'Estudi PREDICT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servei de Medicina Interna. Corporació Parc Taulí. Sabadell; <sup>2</sup>Unitat Geriàtrica d'Aguts. Sociosanitari Albada. Sabadell; <sup>3</sup>Càtedra de Recerca Qualitativa. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra; <sup>4</sup>Per veure el llistat d'investigadors de l'estudi PREDICT podeu consultar la versió web d'aquest article a: [http://www.acmcb.es/publicacions/annals\\_medicina/\\_cipSNN1ejmfUuN-OltvgbsJH8KwzAL3QzG-4NrQFDKY](http://www.acmcb.es/publicacions/annals_medicina/_cipSNN1ejmfUuN-OltvgbsJH8KwzAL3QzG-4NrQFDKY)

## Resum

La gent gran participa poc en assaigs clínics (AC), fet que condiciona la validesa externa de molts assaigs i dificulta el maneig clínic d'una població cada cop més envellida i amb pluripatologia.

Presentem un breu resum de l'estudi PREDICT, un projecte finançat per la Unió Europea que, amb una òptica multidisciplinària, ha estudiat el problema de l'exclusió de la gent gran dels AC i ha conclòs, recentment, amb la redacció d'un decàleg per a promoure la recerca amb gent gran.

## Introducció

La gent gran és el grup de població que augmenta més ràpidament a Europa i als països desenvolupats; constitueix també el grup de població amb major prevalença de malalties cròniques i polimediació.

Malgrat aquest fet, és coneguda l'escassa inclusió de gent gran en els assaigs clínics (AC), amb les repercussions que això representa per a garantir l'efectivitat i seguretat dels medicaments que s'apliquen en aquest segment de la població<sup>1</sup>.

L'estudi PREDICT (*Increasing the PaRticipation of the EldErly In Clinical Trials*) ([www.predicteu.org](http://www.predicteu.org)) és un projecte finançat per la Unió Europea (UE) (FP7, HEALTH-F4-2008-201917) que té com objectiu identificar des d'una òptica multidisciplinària les raons per a

l'escassa inclusió de la gent gran en AC i proposar una carta de drets que n'eviti la seva exclusió injustificada. En aquest manuscrit s'exposa un resum de la metodologia i resultats d'aquest estudi, que ha conclòs amb l'elaboració d'un decàleg per a la recerca clínica en gent gran.

## Mètodes

El projecte PREDICT s'ha dut a terme amb la col·laboració d'investigadors de diferents disciplines de centres d'investigació geriàtrica de la República Txeca, Israel, Itàlia, Lituània, Holanda, Polònia, Romania, Espanya i el Regne Unit, coordinats pel *Medical Economics and Research Centre* (MERCs) del Regne Unit. L'estudi s'ha dut a terme en cinc fases durant el període comprès entre febrer de 2008 i febrer de 2010.

En primer lloc es va efectuar una revisió sistemàtica sobre la participació de la gent gran en AC. Mitjançant cerques bibliogràfiques a les bases de dades MEDLINE, EMBASE, ISI *Web of Science*, CINAHL, PsycINFO, ASSIA i *Cochrane Database of Systematic Reviews* es van examinar les revisions publicades en qualsevol llengua en el període 1966 - febrer de 2008 que estudiaven la representació de la gent gran en els assaigs, així com les barreres i factors facilitadors de la inclusió de la gent gran en els AC.

En una segona fase, per tal de conèixer si encara es produeix l'exclusió de la gent gran dels AC, es varen analitzar els assaigs que actualment estan en marxa en l'àmbit de la insuficiència cardíaca mitjançant el registre d'AC d'accés obert de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ([www.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx](http://www.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)).

En tercer lloc, es va efectuar una enquesta a professionals sanitaris per conèixer la seva opinió sobre la participació de la gent gran en els assaigs, les dificultats o barreres a la seva inclusió i els factors que podrien promoure la seva participació. El qüestionari fou distribuït a 540 professionals (geriatres, metges de família, infermeres, investigadors d'assaigs clínics, professionals de la

Correspondència: Dr. Joaquim Oristrell  
Servei de Medicina Interna  
Corporació Parc Taulí  
Parc Taulí, 1  
08208 Sabadell  
Tel. 937 231 010  
Adreça electrònica: [joristrell@tauli.cat](mailto:joristrell@tauli.cat)

indústria farmacèutica i experts en ètica) dels nou països participants. Els temes tractats incloïen preguntes generals sobre la infrarepresentació de la gent gran en els assaigs, preguntes sobre barreres i factors motivadors de la participació de la gent gran en els AC i preguntes sobre la regulació dels AC.

Per tal de conèixer la visió dels pacients grans i dels seus cuidadors sobre la participació en AC es van efectuar també 42 sessions de grups focals amb diferents tipologies de pacients i de cuidadors. El protocol fou aprovat pels comitès d'ètica dels centres participants i es va obtenir, en tots els casos, el consentiment informat dels subjectes que van participar en l'estudi. Un cop finalitzades les diferents sessions de grups focals, es van transcriure les gravacions, es van analitzar mitjançant un programari d'anàlisi de dades qualitatives, es van traduir a l'anglès i es van remetre al centre de la Universitat de Keele (Gran Bretanya), que va actuar com a coordinador d'aquesta fase.

Finalment, amb les dades obtingudes de les diferents fases de l'estudi, es va elaborar un decàleg per a promoure la recerca clínica amb gent gran. Aquest decàleg es va construir en fases successives, sota la coordinació de MERCS, i es va incorporar l'opinió dels diferents grups d'investigadors de cada país, la de grups transnacionals de geriatres i especialistes en ètica i la de membres de diferents associacions nacionals de pacients. El decàleg, traduït a les diferents llengües dels països participants, fou discutit i aprovat el proppassat 1 de febrer de 2010 a Londres, a la seu de la *British Medical Association*.

## Resultats

### Revisió sistemàtica de la literatura

La revisió sistemàtica de les bases de dades va permetre objectivar que les revistes mèdiques publiquen sovint AC que exclouen la gent gran sense una justificació raonable. La raó principal que es va donar per a justificar les exclusions fou el major risc d'efectes adversos, la selecció de mostres homogènies de pacients i l'exclusió dels pacients que potencialment es podien perdre durant el seguiment.

En l'anàlisi de les publicacions sobre diverses patologies prevalents en gent gran es va observar que l'edat mitjana dels pacients en 27 assaigs ( $n = 53.859$ ) sobre insuficiència cardíaca fou de 63 anys, en comparació als 75 anys d'edat de la insuficiència cardíaca en la pràctica clínica habitual. Resultats similars es van observar en els assaigs sobre hipertensió, estatines en cardiopatia isquèmica, malaltia d'Alzheimer o càncer de colòn, en què els pacients inclosos en els assaigs eren força més joves que la mitjana d'edat dels pacients amb aquests diagnòstics a la població general.

### Anàlisi dels assaigs en insuficiència cardíaca actualment en curs

El 25,5% dels 251 assaigs en insuficiència cardíaca registrats a la base de dades d'AC de l'OMS limitava la inclusió de gent gran basant-se en un llinar arbitrari d'edat màxima. L'exclusió per motiu d'edat fou més habitual en els assaigs farmacològics amb patrocini públic, i també fou més freqüent en els AC europeus que en els desenvolupats als EUA.

Moltes de les exclusions per comorbiditat, presents en el 80% dels assaigs, no estaven clarament justificades i podien constituir un motiu indirecte d'exclusió de la gent gran.

### Resultats de les enquestes als professionals

Es va obtenir resposta de 507 professionals. Més de tres quartes parts dels enquestats estava d'acord amb l'afirmació que la gent gran està infrarepresentada en els assaigs clínics i opinava que aquest fet generava problemes en el maneig dels pacients.

La majoria d'enquestats considerava injustificada l'exclusió de la gent gran per motius únicament d'edat i opinava que patir una discapacitat física era sovint també un motiu injustificat d'exclusió dels assaigs.

Es van observar importants diferències de criteri entre els geriatres i els professionals de la indústria farmacèutica pel que fa a la justificació de les exclusions per comorbiditat o per polimediació (els darrers professionals les consideraven motius justificats d'exclusió en els AC).

Entre els factors facilitadors per a incloure gent gran en els assaigs es van assenyalar el desenvolupament de normatives per obligar a la inclusió d'un determinat nombre de gent gran, el suport financer per fer front a les despeses extres que suposa incloure gent gran o fer possible que els assaigs facilitin el seguiment dels pacients grans a domicili.

La majoria d'enquestats considerava que les normatives actuals per a la regulació dels assaigs clínics en gent gran no eren satisfactòries i que caldria modificar-les.

### Opinió de pacients i cuidadors amb relació a la participació de la gent gran en els assaigs clínics

Com ja s'ha explicat en l'apartat Mètodes, l'opinió de pacients i cuidadors es va obtenir a través de mètodes de recerca qualitativa amb grups focals.

Podríem resumir els resultats dient que la gent gran considera que és important que se la convidi a participar en els AC, opina que la informació que s'ofereix hauria de ser clara i comprensible i creu que la recerca s'hauria de limitar a les persones competents per poder donar el seu consentiment informat. També considera que l'edat cronològica no hauria de ser un criteri d'exclusió en els AC i, amb relació als resultats dels assaigs, valora més la qualitat de vida que no només un allargament en la supervivència.

## Elaboració del decàleg per a promoure la recerca en gent gran

Com s'ha comentat en l'apartat Mètodes, a partir de les dades obtingudes de les diferents fases de l'estudi i l'opinió de diferents grups de professionals i de representants de pacients es va construir un decàleg de drets per a promoure la recerca en gent gran. El decàleg, la versió definitiva del qual s'exposa a la Taula 1, fou presentat el proppassat 1 de febrer de 2010 a la seu de la *British Medical Association*.

## Discussió

Els AC són el mètode d'estudi que permet conèixer amb més objectivitat l'eficàcia dels nous fàrmacs o procediments terapèutics.

Tradicionalment s'ha atorgat molta importància als aspectes metodològics dels assaigs (procediment d'aleatorització, càlcul de la mostra, anàlisi estadística) per tal de garantir la validesa dels resultats observats. No obstant això, s'ha donat menys rellevància a la seva validesa externa, limitada sovint per l'ús de criteris d'inclusió restrictius que dificulten l'extrapolació dels resultats a una població cada cop més envellida i amb pluripatologia.

Existeix doncs, creiem, un potent argument clínic per justificar un canvi de rumb en l'autorització d'AC sobre malalties que afecten de forma significativa la gent gran. La validesa externa de molts dels assaigs que s'estan efectuant és sovint baixa. Així, en el cas de la insuficiència cardíaca, un estudi recent va comprovar que només del 13% al 25% dels pacients grans donats d'alta dels hospitals públics dels EUA amb el diagnòstic d'insuficiència cardíaca compleixen criteris d'inclusió de tres dels assaigs clínics aleatoritzats més importants en aquesta patologia<sup>2</sup>.

Però també existeix un poderós argument bioètic per modificar l'*statu quo* actual. La gent gran és una població cada cop més nombrosa amb un accés limitat al coneixement que aporta la recerca mèdica. Els conceptes bioètics d'equitat o justícia social en la recerca foren posats de relleu ja fa més de 30 anys a l'Informe Belmont<sup>3</sup>. Els EUA és el país que més ha legislat per evitar que grups socials

desfavorits (dones, minories ètniques) quedin exclosos de la recerca mèdica. Tot i que no s'ha produït una legislació similar per protegir els drets de la gent gran, la sensibilitat per garantir un accés equitatiu a la recerca als EUA podria explicar la tendència, també observada per altres autors<sup>1</sup>, a una menor exclusió per motius d'edat en els AC americans en relació als europeus.

El decàleg PREDICT per promoure la recerca clínica en gent gran que hem construït conté recomanacions dirigides als organismes reguladors internacionals, als promotors, als comitès d'ètica i als investigadors. Els punts que podríem considerar més nous d'aquest decàleg serien: l'èmfasi en garantir la inclusió de la gent gran; la necessitat de revisar críticament les exclusions per motius d'edat, comorbiditat, discapacitat o tractaments concomitants; la importància d'involucrar a pacients i cuidadors en la definició de les fites rellevants; la necessitat d'adaptar els consentiments informats per la gent gran; la necessitat de formació específica per als investigadors en AC amb gent gran; i la necessitat de proporcionar més recursos (temps i facilitats) per a dur a terme la recerca en gent gran.

El decàleg PREDICT presenta com a punts forts la seva òptica multidisciplinària i internacional (incorpora també països de l'est d'Europa) i la implicació de pacients i cuidadors en la seva elaboració. Les seves principals limitacions són, probablement, la manca de punts d'acord específics sobre els AC en persones fràgils o amb demència i la manca d'unes recomanacions específiques sobre com resoldre que els AC en gent gran siguin prou segurs.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, Davey P, Bachmann M, Egger M, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-168.
2. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J.* 2003;146:250-7.
3. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Office of the Secretary. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. April 18, 1979. Disponible a: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>. Accés el 29 de març de 2010.

TAULA 1. Decàleg de drets de l'estudi PREDICT per a la recerca en gent gran

**1. La gent gran té dret a tenir accés a tractaments basats en l'evidència.**

- 1.1.1. La gent gran mereix que els fàrmacs i altres tractaments que se'ls ofereix hagin estat avaluats en assaigs clínics i hagin demostrat eficàcia en persones d'edat avançada.

**2. Cal promoure la inclusió de gent gran en els assaigs clínics i evitar la discriminació.**

2.1. *La gent gran no s'hauria de discriminar en la fase de reclutament dels assaigs clínics.*

- 2.1.1. S'ha d'informar i convidar la gent gran a participar en els assaigs clínics de tractaments que es pretengui fer servir en gent gran.
- 2.1.2. Els organismes reguladors nacionals i internacionals han de vetllar perquè s'inclougi la gent gran en els assaigs clínics sense discriminació d'edat, sexe, raça o classe social.
- 2.1.3. Els comitès d'ètica d'investigació clínica, els promotors i els organismes reguladors han de revisar críticament tots els estudis per tal de detectar exclusions no justificades per motius d'edat, comorbiditat o discapacitat o per l'ús concomitant d'altres fàrmacs. Totes aquestes exclusions s'han de justificar.
- 2.2. *S'ha de promoure la participació de persones amb múltiples patologies en els assaigs clínics.*
- 2.2.1. Els organismes reguladors nacionals i internacionals han de vetllar perquè els assaigs clínics amb fàrmacs o altres tractaments destinats a la gent gran incloquin persones amb múltiples patologies freqüents en edats avançades.
- 2.2.2. Els organismes reguladors nacionals i internacionals han de vetllar perquè els assaigs clínics amb fàrmacs o altres tractaments destinats a la gent gran incloquin persones d'edat avançada que prenguin altres fàrmacs d'ús comú en aquesta edat.

**3. Els assaigs clínics s'han de dissenyar per tal que puguin ser fets amb la participació de gent gran.**

3.1. *Els assaigs clínics s'han de dissenyar de manera que la gent gran hi pugui participar fàcilment.*

- 3.1.1. La gent gran ha de rebre informació sobre els assaigs clínics per tal d'ajudar-la a prendre una decisió sobre la seva participació. El procés del consentiment informat s'ha d'adaptar a les necessitats específiques de la gent gran, tenint en compte el seu nivell d'estudis, els seus possibles dèficits sensorials i implicant els familiars o cuidadors si és necessari.
- 3.1.2. És necessària una formació específica per portar a terme assaigs clínics en gent gran. Els investigadors haurien de formar-se per dirigir assaigs clínics en persones amb problemes de comunicació, sensorials o de mobilitat o amb dèficits cognitius.
- 3.1.3. Els investigadors han d'estar disposats a dedicar més temps a la gent gran inclosa en assaigs per tal de donar suport a la seva participació i mantenir la seva adherència.
- 3.1.4. Els promotors dels assaigs clínics han de reconèixer que la gent gran pot necessitar ajudes extraordinàries per tal de participar en els assaigs. Els promotors dels assaigs haurien de donar suport per augmentar la inclusió i adherència de la gent gran, en particular, si pateixen problemes de mobilitat i comunicació o si tenen responsabilitats en la cura de terceres persones.
- 3.1.5. Els organismes reguladors nacionals i internacionals haurien d'encoratjar la realització d'assaigs clínics amb dissenys que facilitin la participació de la gent gran.

**4. Seguretat dels assaigs clínics en gent gran.**

4.1. *Els assaigs clínics en gent gran han de ser el més segurs possibles.*

- 4.1.1. Els investigadors haurien d'avaluar els beneficis i riscos de la participació de la gent gran en els assaigs clínics.

**5. Les variables de resultat dels assaigs haurien de ser rellevants per a la gent gran.**

5.1. *Els assaigs clínics en malalties que afecten sovint la gent gran haurien d'analitzar variables rellevants per a la gent gran.*

- 5.1.1. Els investigadors, els promotors d'assaigs clínics i els organismes reguladors haurien de garantir que els assaigs clínics en malalties que afecten sovint la gent gran analitzin variables que siguin importants per a la gent gran, variables de qualitat de vida incloses.
- 5.1.2. Els promotors dels assaigs clínics haurien d'implicar la gent gran i els seus cuidadors en el disseny dels assaigs clínics, així com en l'elecció de les variables a analitzar en els assaigs clínics en malalties comunes en la gent gran.

**6. S'han de respectar els valors de la gent gran que participa en assaigs clínics.**

6.1. *S'han de respectar els valors individuals de les persones grans que participen en un assaig clínic.*

- 6.1.1. Els investigadors haurien de respectar els valors de cada persona gran com a individu.
- 6.1.2. Les persones grans s'haurien de poder retirar dels assaigs clínics sense perjudici de rebre altres tractaments ni del seu maneig global.