

DIU - FIEC

Les essais thérapeutiques chez les
sujets âgés dans (et hors) les dossiers
d'AMM

PLAN

- Introduction : Pourquoi s'intéresser à la personne âgée ?
1. ICH TOPIC E7 : Studies in support of special population : geriatrics. 1994
 2. Quelques exemples spécifiques de «note for guidance».
 3. Informations RCP sujets âgés.

POURQUOI S'INTERESSER PARTICULIEREMENT AU SUJET AGÉ ?

La population âgée augmente en Europe, au Japon, aux USA.

En France, en 2005 :

≥ 65 ans : environ 10 Millions

POURQUOI S'INTERESSER PARTICULIEREMENT AU SUJET AGÉ ?

LA POPULATION ETUDIEE

- & Doit être représentative de la population susceptible d'être traitée,
- & > 65 ans ; > 75 ans ; > 80 ans (sans limite supérieure définie),
- & la population âgée = population particulière

POURQUOI S'INTERESSER PARTICULIEREMENT AU SUJET AGÉ ?

Avec l'augmentation de la population âgée, la prévalence des maladies «dégénératives» (ex. Cancer, maladie d'Alzheimer...) est en augmentation.

PRINCIPAUX CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES LIES A L'ÂGE

Pharmacocinétiques

Rein	-->	Excrétion
Muscle/Graisse	-->	Distribution
Tractus digestif	-->	Absorption

Pharmacodynamiques

Réponse modifiée
au niveau des tissus

- . Nombre de récepteurs
- . Sensibilité des récepteur

Modification de la
perméabilité de la barrière
hémato-encéphalique

Modifications pharmacologiques

Ajuster la dose si nécessaire en fonction de la sécurité, de l'efficacité, du profil du patient (poids, maladies associées, médicaments associés)

RECOMMANDATIONS DES AUTORITES REGLEMENTAIRES

PRECLINIQUE

Dossier toxicologique complet.

Pas de réalisation préalable
d'étude chez l'animal âgé.

Cependant, rat de 2 ans = animal
âgé.

RECOMMANDATIONS DES AUTORITES REGLEMENTAIRES

- ICH* Topic E7 : Note for guidance on studies in support of special populations : GERIATRICS, 1994

ICH : International Conference on Harmonization (Europe, Japon, USA)

ICH Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

Principes

- Les médicaments devraient être étudiés dans toutes les tranches d'âge, y compris les sujets âgés.
- Les patients qui participent aux études cliniques devraient être représentatifs de la population qui sera ultérieurement traitée par le médicament.

ICH Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

La population âgée : définition

- ≥ 65 (sans limite supérieure)
- Hommes et femmes
- L'inclusion de patients très âgés, dépend de la population qui est susceptible d'être traitée.

ICH-Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

Etude pharmacocinétique :

- *Formelle* : Sujet âgé volontaire ou malade (doses uniques, doses répétées, jusqu'à l'état d'équilibre).
- *De population* (quelques prélèvements y inclus à la « vallée » (juste avant la prise suivante pour un nombre suffisant de patients inclus dans la phase II ou III)).

Si il y a des différences : Etude de doses répétées avec nombre suffisant de patients pour permettre des comparaisons statistiques (âgé vs jeune à l'état d'équilibre).

ICH Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

Expérience clinique :

⇒ Phase III

⇒ Phase II

(selon le choix de la firme)

POPULATION ETUDIEE

⇒ Soit la pathologie concerne en particulier la personne âgée ex : Maladie d'Alzheimer.

⇒ Soit le médicament nécessite des études spécifiques chez la personne âgée :

ex : Produits sédatifs / hypnotiques, ou produits avec des effets sur SNC.

⇒ Soit les études incluent un nombre suffisant de personnes âgées (pathologie non exclusivement chez sujet âgé).

TAILLE DE LA POPULATION AGEE

Minimum théorique de 100 patients dans les études d'efficacité/tolérance pour une pathologie touchant non exclusivement la population âgée.

⇒ Détection des différences cliniques importantes en relation avec l'âge (efficacité, sécurité d'emploi, réponse en fonction de la dose).

- Imposent éventuellement des études supplémentaires (dose/efficacité, cinétique).

ICH Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

- **Pharmacocinétique chez les patients âgés**
 - L'atteinte rénale est associée aussi à l'âge.
Les médicaments (ou les métabolites actifs) excrétés par voie rénale doivent être étudiés en pharmacocinétique chez des patients jeunes et âgés ou chez des patients IR.

IMPORTANCE DES ETUDES D'INTERACTIONS

- polymédications,
- associations habituelles dans la pathologie concernée ou autre,
- produits avec marge thérapeutique étroite (ex. digoxine, anticoagulants).

IMPORTANCE DES ETUDES D'INTERACTION

➔ POUR PRODUITS AVEC METABOLISME HEPATIQUE
++

Etudier :

- {Effet des inducteurs enzymatiques,
(ex : phénobarbital)
- {Effet des inhibiteurs enzymatiques,
(ex : cimétidine)

➔ POUR PRODUITS METABOLISES PAR LES ENZYMES
DU CYT P-450

ex. CYP 2D6, CYP 3A4.

FORMES GALENIQUES ADAPTEES AU SUJET AGE

- ex : Forme à libération immédiate versus
Forme à libération prolongée (moins adaptée).
- ex : Taille du comprimé, conditionnement...

**QUELQUES EXEMPLES SUR
«SPECIFIC GUIDELINES ON CLINICAL
INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS
IN THE TREATMENT OF...»**

CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF HTA

CPMP/EWP/238/95 REV. 2

- POPULATION D'ETUDE :

Il existe un besoin particulier de données chez les patients âgés, incluant des études pharmacocinétiques, relation effet-dose, et données de sécurité.

Le nombre de patients > 60 ans doit être proportionnel à la fréquence des prescriptions.

Une attention particulière doit être portée aux patients de 70-90 ans.

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR TREATMENT OF NOCICEPTIVE PAIN (CPMP/EWP/612/00)

- Elderly

As a rule the results obtained in the general trial population can be extrapolated to the elderly patients provided appropriate pharmacokinetic studies are conducted. Special care should be paid to pain evaluation if aged patients are enrolled in clinical trials because this population sometimes misunderstands the pain questionnaires. The NPS or VAS are probably more appropriate.

Particular attention should be given to the safety pattern in elderly subjects as they have greater respiratory sensitivity to opioids on both pharmacokinetic and pharmacodynamic bases.

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION (CPMP/EWP/518/97, Rev.1)

- Elderly

Depression in the elderly is not uncommon, but certainly not all elderly patients with depressive symptoms will have Major Depression. In ICH E7 it is indicated that the efficacy and safety for the elderly population can be derived from the total database, unless there are specific reasons not to do this.

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION (CPMP/EWP/518/97, Rev.1) – SUITE 1

Recently studies have been conducted in the elderly, that could not distinguish between test product and placebo, even though the design of the studies and the dose of the test product were as expected and efficacy of the product had already been shown in adults.

Moreover extrapolation of the adult dose may be difficult due to pharmacokinetic properties of the product and/or to a different sensitivity in the elderly for the pharmacodynamics of the product.

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION (CPMP/EWP/518/97, Rev.1) – SUITE 2

Therefore not only efficacy, but defining a safe dose (range) in these patients is a main concern. Usually this should be addressed before licensing.

In principle two approaches are possible. One is an analysis of the whole database, whereas the other would be to conduct specific trials in a specified patient population. The optimal design would be a placebo-controlled dose response study.

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION (CPMP/EWP/518/97, Rev.1) – SUITE FIN

The first approach may be accepted as pivotal information for agents of known pharmacological classes, provided that sufficient elderly patients are included to allow a prospective subgroup analysis. As both efficacy and the optimal dose should be addressed, this may be difficult. Specific studies will be more informative and are preferred.

For new products with a new mechanism of action specific trials are needed.

In both situations pharmacokinetic studies may support the choice of the dose and should be conducted.

3 – INFORMATIONS

RCP / Sujet âgé

IMPORTANCE du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

- INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)
 - 4 POPULATION - CIBLE
 - 4BENEFICE ATTENDU
- POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION
(Populations particulières → sujets âgés)
- CONTRE-INDICATION(S)
- MISE EN GARDE / PRECAUTIONS D'EMPLOI
- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
- EFFETS INDESIRABLES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

RCP / STATINES / SUJET ÂGÉ

- les incertitudes

- ◆ CHOLESTEROL = Facteur de Risque chez >70 ans
- ◆ LIBELLE ACTUEL AMM / Essais d'intervention
«Le bénéfice» du traitement n'est pas connu chez les patients de plus de :
 - 70 ans/Etude 4 S
 - 75 ans/Etudes CARE et LIPID
 - 65 ans/Etude WOSCOPS
- ◆ PERSPECTIVES : ETUDES SPECIFIQUES

RCP/IEC/Sujet âgé

Libellé de Classe

- **§ Posologie**
 - Posologie initiale la plus faible (50% à 25%),
 - ou posologie adaptée au degré d'insuffisance rénale cf. 4.4 (à l'exception du fosinopril).

- **§ Précaution d'emploi**
 - Chez le sujet âgé, la fonction rénale et la kaliémie seront évaluées avant le début du traitement.
 - La dose initiale est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

RCP/IEC/Sujet âgé (SUITE)

■ LOPRIL

§ Posologie

Chez le sujet âgé débiter éventuellement le traitement par une posologie plus faible (25 mg/j) adaptée à la fonction rénale

Si clairance de la créatinine	> 41	:	25-50 mg/j
	{21-40}	:	25 mg/j
	{11-20}	:	12,5 mg/j
	<10	:	6,25 mg/j

§ Pharmacocinétique

«Chez l'IR, ↑ significatives des concentrations plasmatiques
↑ 1/2 vie d'élimination» si clairance de la créatinine < 40 ml/min

RCP/IEC/Sujet âgé (FIN)

▪ **FOZITEC® (fosinopril)**

§ Posologie

«Sujet âgé : les études cliniques n'ont pas mis en évidence de modifications de l'efficacité ou de la tolérance liées à l'âge.

Cependant, toutes les précautions seront prises pour éviter une chute brutale de la pression artérielle».

§ Pharmacocinétique

«La cinétique du fosinopril chez l'insuffisant rénal et hépatique n'est pas modifiée et ne requiert pas d'ajustement posologique»

RCP

Anti-dépresseurs/imipraminiques/Sujet âgé

- DEMI-DOSE INITIALE SYSTEMATIQUE
- ADAPTATION PROGRESSIVE AVEC SURVEILLANCE CLINIQUE

4.2 : Posologie

Population à risque :

- Sujet âgé :

le traitement sera initié à posologie faible c'est à dire , en pratique, à moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratique avec une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).

- Insuffisants hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

RCP

Anti-dépresseurs/imipraminiques/Sujet âgé *(Suite)*

4.4 : **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

doit être utilisée avec prudence : chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), une éventuelle hypertrophie prostatique.

Morphiniques

- **Pour la morphine per OS : Posologie et mode d'administration**
 - § **Posologie initiale**
 - Chez l'adulte, en règle générale, la dose journalière de départ est de 60 mg par jour.
 - Chez l'enfant, la dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour.
 - Chez les patients âgés fragiles, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.
 - Chez le sujet très âgé, il convient de débiter le traitement avec une posologie de l'ordre de 2,5 à 5 mg de morphine LI 4 à 6 fois par jour (10 à 20 mg/j).
 - Chez l'insuffisant rénal, les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Morphiniques / Suite

§ Mises en garde et précaution d'emploi

- Chez les personnes âgées :
leur sensibilité particulière aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié.

Les co-prescriptions, lorsqu'elles comportent des antidépresseurs tricycliques notamment, augmentent a fortiori la survenue d'effets indésirables comme la confusion ou la constipation. Une pathologie uréthro-prostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

L'usage de la morphine ne doit pas pour autant être restreint chez les personnes âgées dès l'instant qu'il s'accompagne de ces précautions.

Tramadol

§ Posologie et mode d'administration

Patients âgés

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés (jusqu'à un âge de 75 ans), en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé et/ou la posologie diminuée, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

REVISION de L'INFORMATION RCP des AVK

§ Posologie et mode d'administration / Ajout

Utilisation chez la personne âgée : la décision d'un traitement et son suivi doivent prendre en compte les dangers particuliers liés au terrain,

- risque d'insuffisance hépatique,
- fréquence des associations morbides et des associations thérapeutiques,
- gravité des accidents hémorragiques éventuels.

Une attention particulière sera portée à l'état psychique du patient afin d'éviter toute irrégularité dans la prise du médicament et notamment un surdosage en cas d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

Il est également nécessaire de débiter le traitement par une dose plus faible.

ASPECTS PRATIQUES PRESCRIPTION / SUJET AGE

▪ Caractéristiques de la pathologie

Polypathologie et Chronicité } polymédication responsable d

 associations fortuites (automédication méconnue)

 «tri» parmi médicaments trop nombreux

 Confusion parmi médicaments de nom ou de présentation trop proches.

▪ Problèmes liés au terrain

Troubles de la vue, de la mémoire, tremblements associés, comportements psychologiques etc...

ANNEXE

ICH TOPIC E7

Studies in support of special populations : geriatrics

ANNEXE

Site AFSSAPS :

www.afssaps.sante.fr

**Sécurité sanitaire & vigilances/le point sur/
Prévention de la iatrogénèse médicamenteuse chez
le sujet âgé**