

Il ruolo dell'AIFA nello sviluppo di una Farmacologia orientata al genere

Simona Montilla

21 marzo 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Simona Montilla**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Farmaci e Genere

=

Farmaci e Donne?

Metodologia della ricerca pre-clinica e clinica

Efficacia e sicurezza di terapie farmacologiche

Appropriatezza ed equità delle terapie

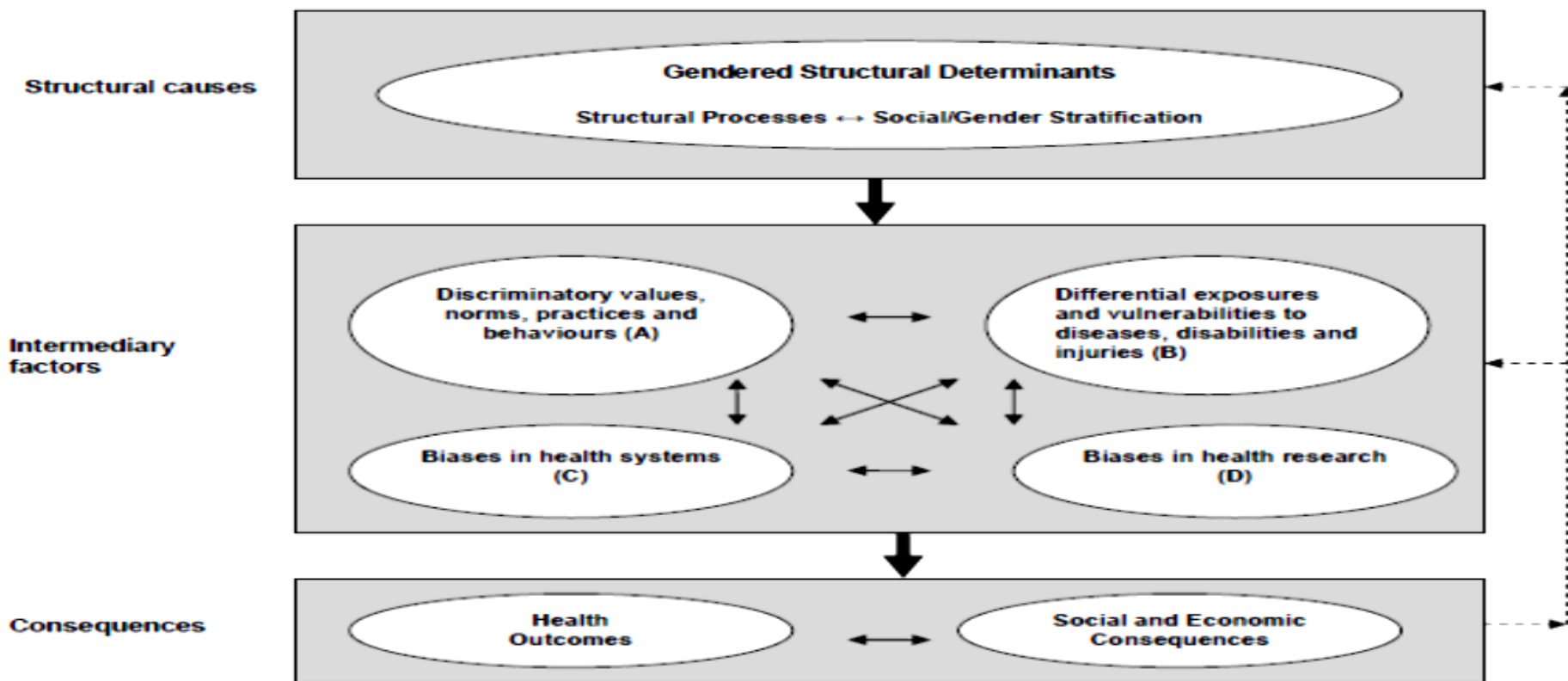
Sostenibilità del sistema sanitario

Perdita di conoscenze

Discriminazione sociale



Genere come determinante sociale di salute



Note: The dashed lines represent feedback effects

"Unequal, Unfair, Ineffective and Inefficient Gender Inequity in Health" Final Report to the WHO- September 2007 - Women and Gender Equity Knowledge Network

Cecità di genere

- ✓ Sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni farmacologiche
- ✓ Le fasi sperimentali iniziali che falliscono rischiano di "scartare" molecole utili per il genere femminile
- ✓ Il *dose finding* è basato su individui maschili
- ✓ Scarsa analisi delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche di genere
- ✓ Scarsa indagine delle differenze di efficacia e di tossicità
- ✓ Scarsa indagine dell'influenza delle fluttuazioni ormonali e delle fasi del ciclo riproduttivo



Cecità di genere: assenza di riconoscimento delle differenze di genere (*gender blindness*) influenza negativamente la salute



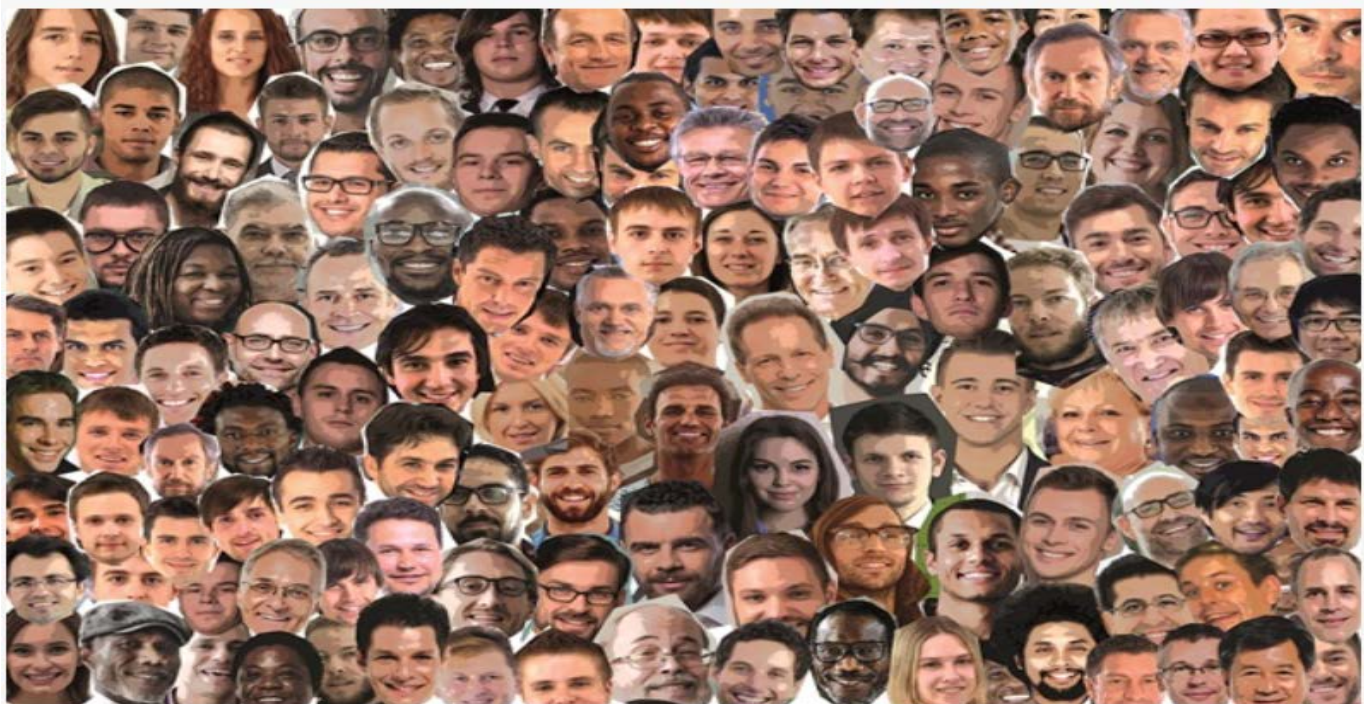
Medicina di genere: indagine delle differenze e somiglianze biologiche e socioculturali, promozione di una ricerca volta a migliorare la salute e i sistemi di cura includendo non solo il genere ma anche orientamento sessuale, età, status socio-economico, etnicità, disabilità



Farmacologia di genere: evidenziare e definire le eventuali differenze di efficacia e di sicurezza dei farmaci in funzione del genere, includendo anche differenze derivanti dalla complessità del ciclo riproduttivo della donna



Because medical and drug research is conducted mainly on men, there can be dangerous consequences for women who receive the same treatment.



“Paradosso Donna”

- ✓ Le donne presentano una longevità maggiore rispetto agli uomini
- ✓ Le donne riportano e soffrono di un numero maggiore di patologie, di disabilità e di giorni di ospedalizzazione
- ✓ Gli uomini in età avanzata appaiono più robusti e forti, ma muoiono di più e prima
- ✓ Le donne vivono più a lungo e peggio



"Discrimination by good intention"

"Really?"

Yes...
desPLEX®
to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR
recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies . . .

96 per cent live delivery with desPLEX
in one series of 1200 patients*—
— bigger and stronger babies, too.†

No gastric or other side effects with desPLEX
— in either high or low dosage †, ‡

(Each desPLEX tablet contains 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicrotonized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicrotonized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to ensure prompt help in emergencies. desPLEX tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the affectionation of estrogen.)

For further data and a generous trial supply of desPLEX, write to:
Medical Director

REFERENCES

1. Gorman, R. W., et al., *Am. J. Obst. & Gynec.* 67:1206, 1952
2. Gorman, R. W., et al., *Am. J. Obst. & Gynec.* 69:663, 1956
3. Gorman, R. W., et al., *Am. J. Obst. & Gynec.* 70:1000, 1957
4. Gorman, R. W., et al., *Am. J. Obst. & Gynec.* 71:1000, 1958

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.

Page 14

Am. J. Obst. & Gynec.

- ✓ Negli anni '40-'50 fu pratica comune prevenire le minacce di aborto nelle donne in gravidanza con l'estrogeno sintetico dietilstilbestrolo (DES).
- ✓ Numerosi anni per evidenziare le catastrofiche conseguenze del trattamento: malformazioni genitali, carcinomi nelle figlie delle madri trattate.



“Discrimination by good intention”

Il disastro della talidomide negli anni '60 sciocca di nuovo il mondo biomedico: oltre 12,000 bambini focomelici nati da madri trattate con il farmaco antinausea.

Nel 1977 per proteggere la donna e il nascituro la *Food and Drug Administration* pubblica una Linea Guida che esclude le donne dalle fasi II e III dei trial clinici.



1962: Frances Kathleen Oldham Kelsey (FDA) riceve dal Presidente J.F.Kennedy il premio per il Federal Civilian Service

... le donne spariscono dai trial clinici

Negli anni '80 i ricercatori evidenziano che le donne sono omesse da ampi e rilevanti trial della ricerca medica, in particolare:

Nel **Physicians 'Health Study** sugli effetti dell'aspirina sulle malattie cardiovascolari, vengono arruolati 22.071 uomini e 0 donne.

1. nel **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)** condotto nel 1973-1982, per valutare le correlazioni tra pressione arteriosa, fumo, colesterolo e malattie coronariche in uomini (12.866) e donne (0)!
2. nel **Longitudinal Study** sull'invecchiamento del National Institute on Aging di Baltimore (1958-1975) le donne erano escluse, nonostante il fatto che le donne costituissero i 2/3 della popolazione > di 65 anni.
3. il primo studio sul ruolo delle estrogeni come possibile trattamento nella prevenzione delle malattie cardiache condotto esclusivamente su uomini



"Research alone cannot correct the disparities, inequities, or insensitivities of the health care system"

Bernadine Healy - Direttore del NIH dal 1991 al 1993



Approccio interdisciplinare che coinvolga il mondo della ricerca e quello istituzionale.

Riformare alcuni aspetti su come la ricerca e la pratica clinica è condotta rispetto al genere femminile richiede nuovi giudizi in termini di:

- valutazione del rischio per la salute
- appropriatezza delle terapie
- "danno" sociale
- perdita di conoscenze.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

La sottorappresentazione negli studi preclinici

BIOMEDICAL RESEARCH

Of Mice and Women: The Bias

Male rodents are common in that research done

In 2008, Rae Silver, a biologist at the University of California, Berkeley, and her remarkable connectivity system and anxiety bothered her: They had only male mice. “Female responses than I wasn’t sure if her research. And she was. Others had found a bias in animal studies using females in basic

“It’s cuckoo that asthma, stroke, pain where there are huge areas just studying male animals. I am a senior research advisor emeritus at the University of California, Berkeley. “It just makes sense to use both sexes.”

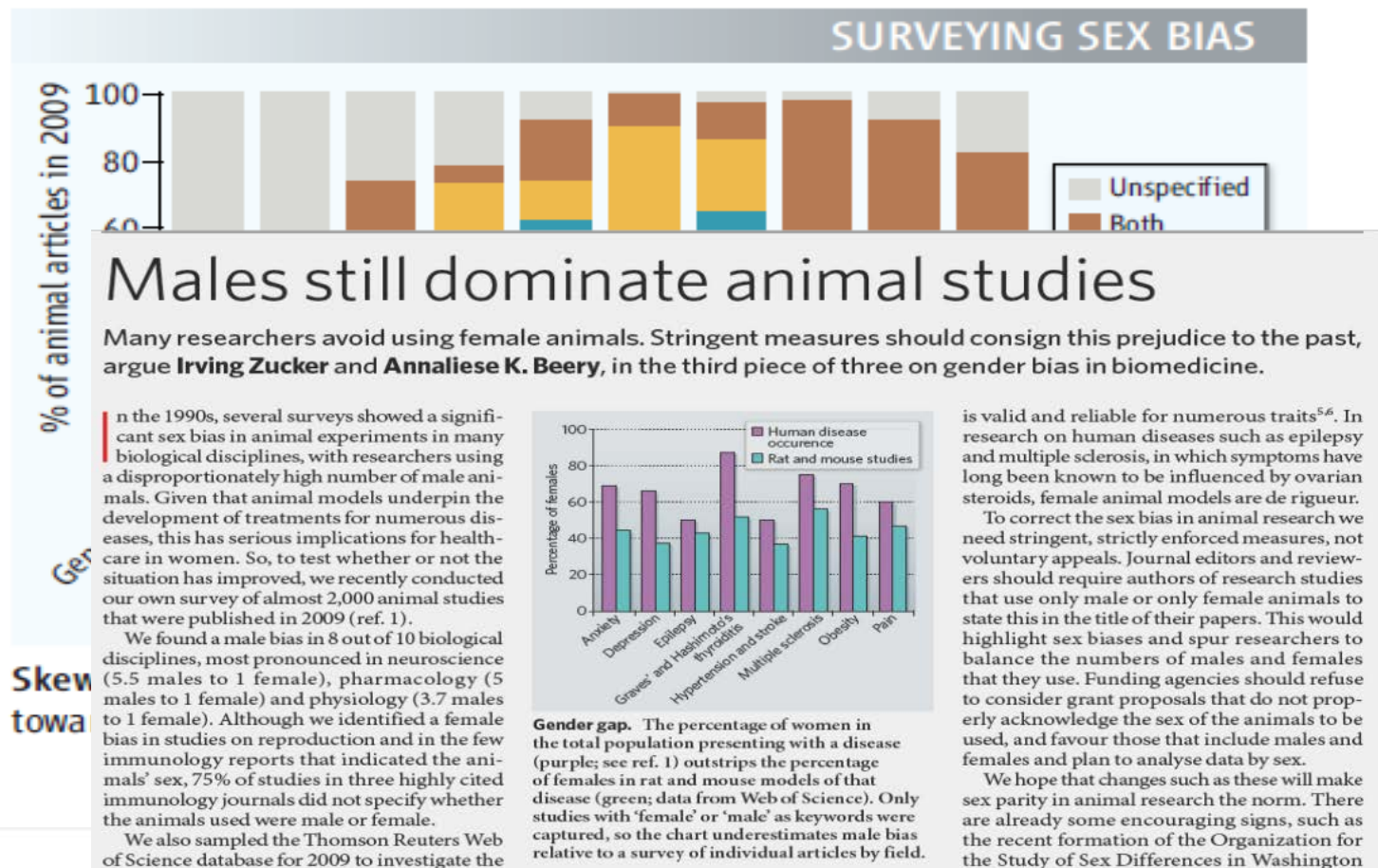
In 1993, the National Institutes of Health (NIH) Revitalization Act required that



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

money than the typical funding-agency grant provides. Many researchers say they get turned down for grants to cover the larger cost of using female animals, and many don’t even



Sottorappresentazione in sperimentazione clinica

Categoria terapeutica	% degli studi che includono le donne	% delle donne arruolate
Anestetici, analgesici e antireumatici	88	33,8
Antivirali	50	27,5
Sistema cardiovascolare e renale	54,5	27,8
Apparato gastrointestinale	60	43,8
Metabolismo e sistema endocrino	65,5	36,4
Sistema nervoso	36,4	33,2
Psichiatria	67,9	26,0
Oncologia	76,9	34,2
Sistema respiratorio e allergie	41,7	24,9
Riproduzione e urologia	100	37,2

Tabella I. Studi di fase I che hanno reclutato donne nel periodo 2005-2006 divisi per categorie terapeutiche. Modificata da [Pinnow, 2009]

Da "Farmacologia di genere" F. Franconi, S. Montilla, S. Vella - Seed Ed., 2010

Le ragioni della sottorappresentazione femminile

- Ragioni sociali: mancanza di tempo (cura familiare o duplice impegno lavorativo e domestico), minor reddito e/o scarsa retribuzione, scarsa attenzione dei reclutatori alle esigenze psicologiche femminili
- Ragioni ambientali esterne: stile di vita, abitudini alimentari, alto ricorso a rimedi naturali
- Ragioni economiche: inevitabile aumento dei costi e dei tempi dovuti ad analisi stratificate per uomini e per donne
- Ragioni biologiche: diversità biologica e fisiologica, enzimatica e ormonale, variazioni in età fertile e non fertile (ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa), assunzione di anticoncezionali a scopo contraccettivo o terapeutico
- Possibilità di gravidanza (contraccezione guidata dal promotore della ricerca e problematiche assicurative vs convinzioni etiche e religiose)



Differenze biologiche in assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione

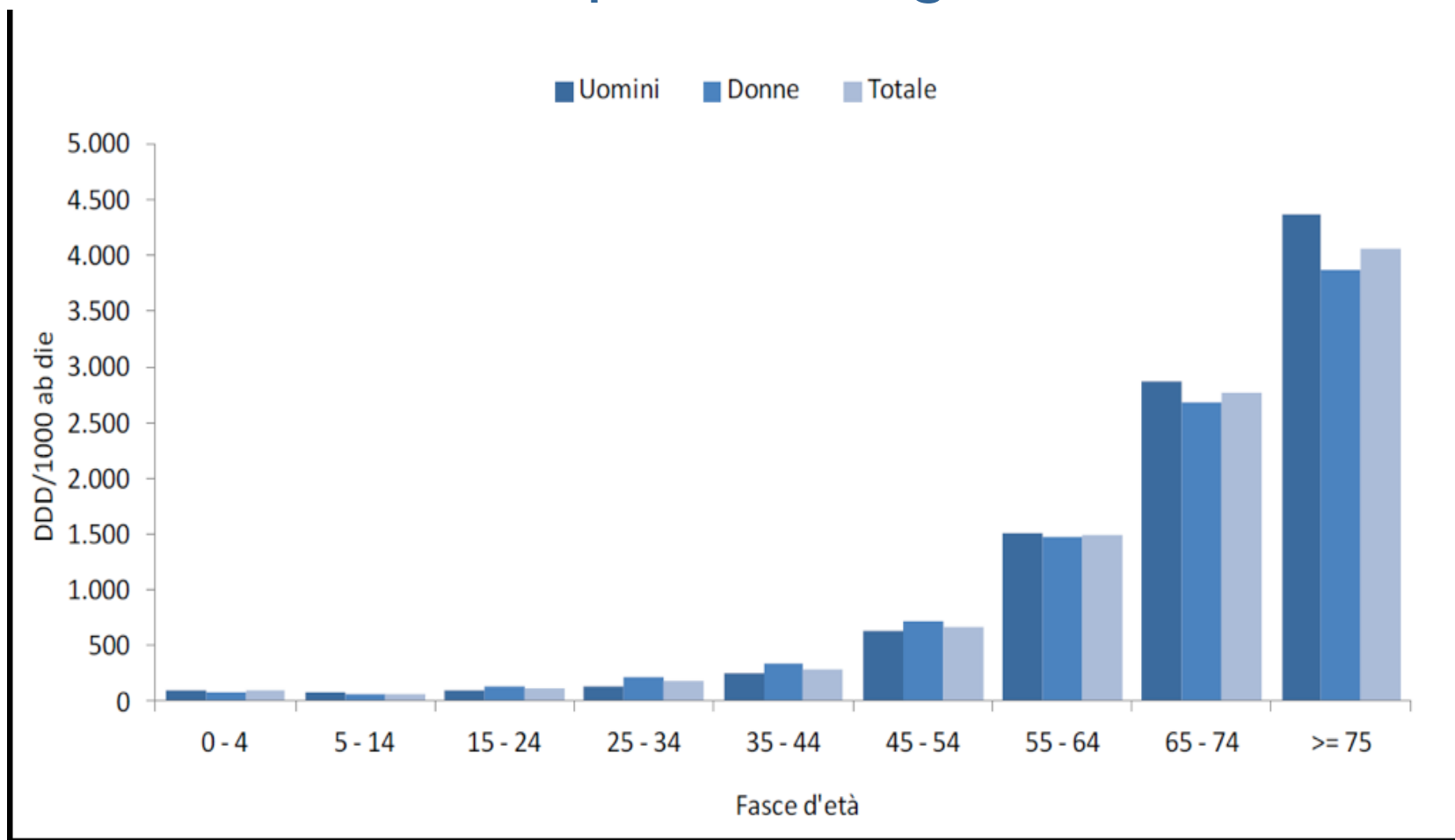


Perché ridefinire le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche basate sul genere?

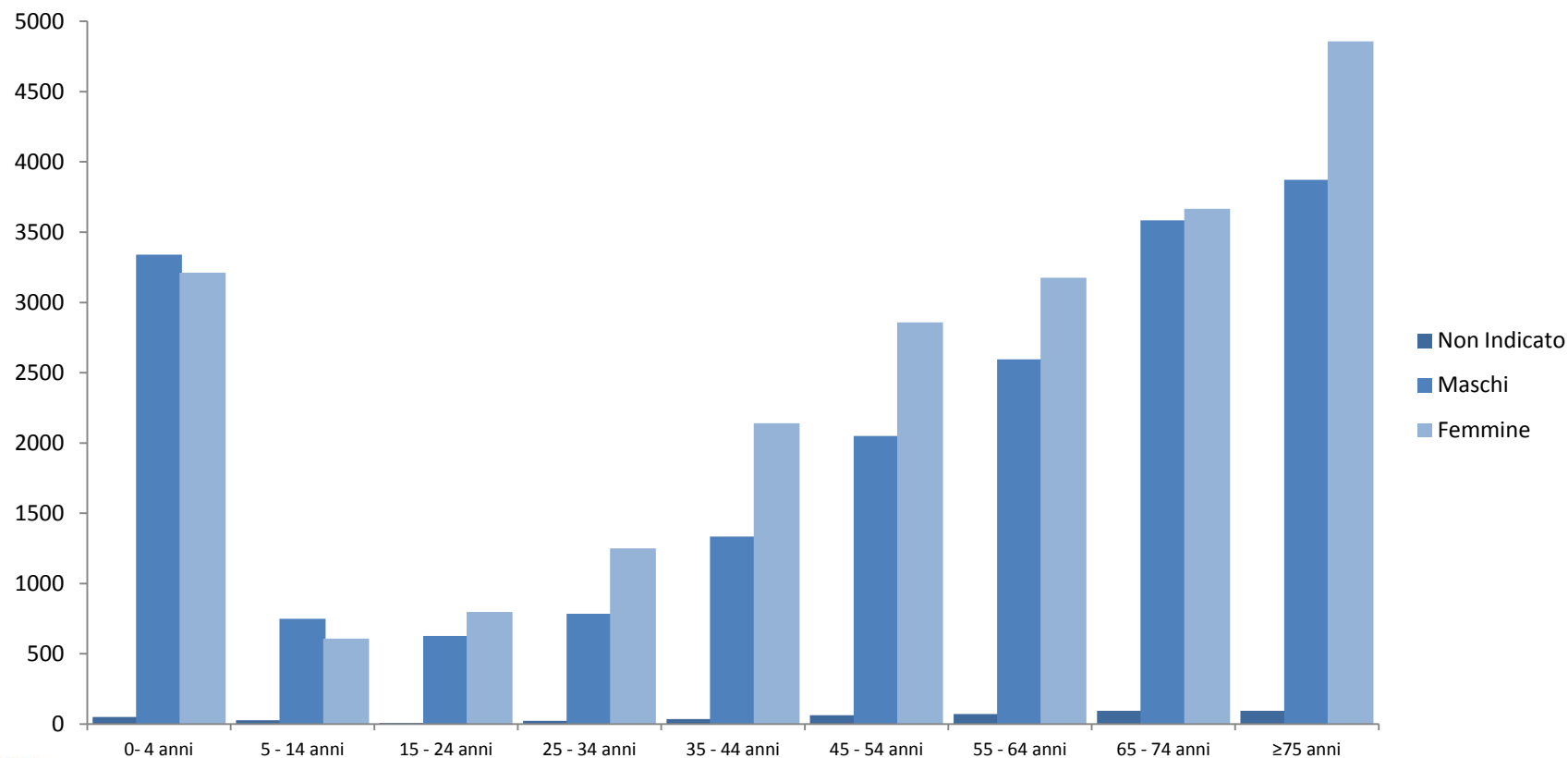
- ✓ Maggiori consumi di farmaci nelle donne
- ✓ Maggior frequenza di reazioni avverse
- ✓ Maggiori cambiamenti fisiologici
- ✓ Maggior frequenza di politerapia



Consumi di farmaci per età e genere - 2015



Segnalazione di reazioni avverse ai farmaci per età e genere - anno 2015



Mai dire "donna"!

Nel corso del periodo di fertilità e nel corso della vita, le fluttuazioni ormonali producono copresenza di stati fisiologici altamente differenti nel generico termine "genere femminile":

- *in utero*
- pubertà
- fasi del ciclo mestruale
- contraccettivi orali
- gravidanza e puerperio
- peri-menopausa
- post-menopausa
- terapia sostitutiva ormonale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA





nature

www.nature.com/nature

Vol 465 | Issue no. 7299 | 10 June 2010

Putting gender on the agenda

Biomedical research continues to use many more male subjects than females in both animal studies and human clinical trials. The unintended effect is to short-change women's health care.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Gruppo di lavoro Farmaci e Genere AIFA

- Supporto scientifico a CTS per valutazione di problematiche genere-specifiche
- Linee Guida per sperimentazione farmacologica di genere e analisi statistica di genere
- Sensibilizzazione dei Comitati Etici
- Incentivazione alla ricerca di genere sponsorizzata ed indipendente
- Diffusione della cultura di genere, corsi di alta formazione, seminari, pubblicazioni
- Maggiore informazione al cittadino e campagne di sensibilizzazione



Omissis...

CONSIDERATA l'esigenza di approfondire le problematiche inerenti gli aspetti regolatori e farmacologici della "medicina di genere" poiché i metodi utilizzati nelle sperimentazioni cliniche e la successiva analisi dei dati risentono di una prospettiva maschile che sottovaluta le peculiarità femminili tenuto conto che non solo le caratteristiche biologiche, ma anche quelle socio-culturali che differenziano i generi, influenzano lo stato di salute di uomini e donne;

Omissis...

DETERMINA
Art. 1

(Costituzione del Gruppo di lavoro)

E' istituito presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il "Gruppo di Lavoro su farmaci e genere" con i seguenti obiettivi:

- Supporto scientifico alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) nella valutazione di problematiche genere-specifiche;
- Valutazione di modelli sperimentali pre-clinici e clinici volti ad indagare le differenze di genere;
- Diffusione della cultura di genere, attraverso corsi di alta formazione, seminari, pubblicazioni;
- Maggiore informazione al cittadino e campagne di sensibilizzazione;
- Sensibilizzazione e coinvolgimento dei Comitati Etici nella verifica del reclutamento e della rappresentazione della componente femminile negli studi clinici e nella previsione di protocolli di analisi e valutazione di efficacia e sicurezza nella donna;
- Stesura di Linee Guida per la sperimentazione farmacologica di genere e per l'introduzione dell'analisi genere ad alto livello di accuratezza per il miglioramento delle terapie, sia in termini di efficacia sia di individuazione delle reazioni avverse;
- Incentivazione alla ricerca al fine della messa a punto di modelli sperimentali preclinici e clinici volti ad integrare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica con quelli di cronobiologia, farmacogenetica e farmacogenomica, correlati alle varie fasce d'età, ai diversi stadi ormonali e a periodi critici (allattamento, gravidanza, menopausa, etc.);
- Supporto alla ricerca di genere, sponsorizzata ed indipendente, per ottenere studi sui farmaci in relazione alle diverse fasi del ciclo della vita femminile con particolare attenzione all'uso concomitante di anticoncezionali orali e alla gravidanza.

Il Comunicato AIFA “Farmaci e Genere”

Nel quadro degli obiettivi del “Gruppo di Lavoro Farmaci Genere” il 30 gennaio 2013, l’AIFA ha pubblicato sul proprio portale un comunicato destinato alle Aziende Farmaceutiche dal titolo *FARMACI E GENERE*, che si può riassumere come segue:

La ricerca preclinica e clinica rappresenta il modo universalmente condiviso per sviluppare nuovi farmaci sempre più sicuri ed efficaci.

Le analisi fornite da parte delle industrie farmaceutiche alle Autorità Regolatorie, pur in accordo con le principali Linee Guida internazionali, spesso non presentano ancora dati di efficacia e sicurezza distinti per genere.

La letteratura scientifica internazionale si è molto concentrata sulle differenti risposte terapeutiche in relazione al genere, differenze che stanno emergendo sempre di più, soprattutto in tema di sicurezza.



Il Comunicato AIFA "Farmaci e Genere"

L'Agenzia Italiana del Farmaco ritiene pertanto utile sensibilizzare le Aziende farmaceutiche che presentano dossier di registrazione di nuovi medicinali ad effettuare anche l'elaborazione dei dati disaggregati per genere, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze. Peraltro, nell'analisi della popolazione femminile, si potrebbe ulteriormente procedere ad una stratificazione per classi di età, essendo queste ultime, come noto, fonte di ampia variabilità di risposta alle terapie.



Non solo donna!

Ma entrambi i generi sono soggetti al bias di genere.

Per alcune patologie anche i dati sulla salute maschile sono persi, ne sono esempi:

- osteoporosi
- il carcinoma della mammella maschile (1% del totale CM, 100 volte più raro nell'uomo, tasso di 1:100,000)
- depressione
- Eemicrania



La medicina di genere è volta ad indagare le differenze fondate sul genere, senza focalizzarsi in maniera esclusiva sul genere femminile!



CONTATTI

s.montilla@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA