

# Farmaci e genere: gli aspetti regolatori

Anna Rosa Marra

data: 14 febbraio 2013



# 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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

\* **Anna Rosa Marra**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

# L'AIFA e la Medicina di Genere

Le attività dell'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ambito della medicina di genere trovano riscontro nell'istituzione del

*“Gruppo di Lavoro su farmaci e genere”*  
(determinazione AIFA 4 aprile 2011)

Si tratta di un Gruppo di Lavoro dedicato allo studio delle problematiche inerenti gli aspetti regolatori e farmacologici della “Medicina di Genere”

# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

Nel proporre i propri obiettivi, il Gruppo di lavoro vuole sottolineare principalmente l'inadeguatezza della metodologia utilizzata nelle sperimentazioni cliniche e, in particolare:

- la sottorappresentazione della componente femminile
- l'assenza di un'adeguata *analisi di genere* dei dati generati



*“Cecità di genere”*

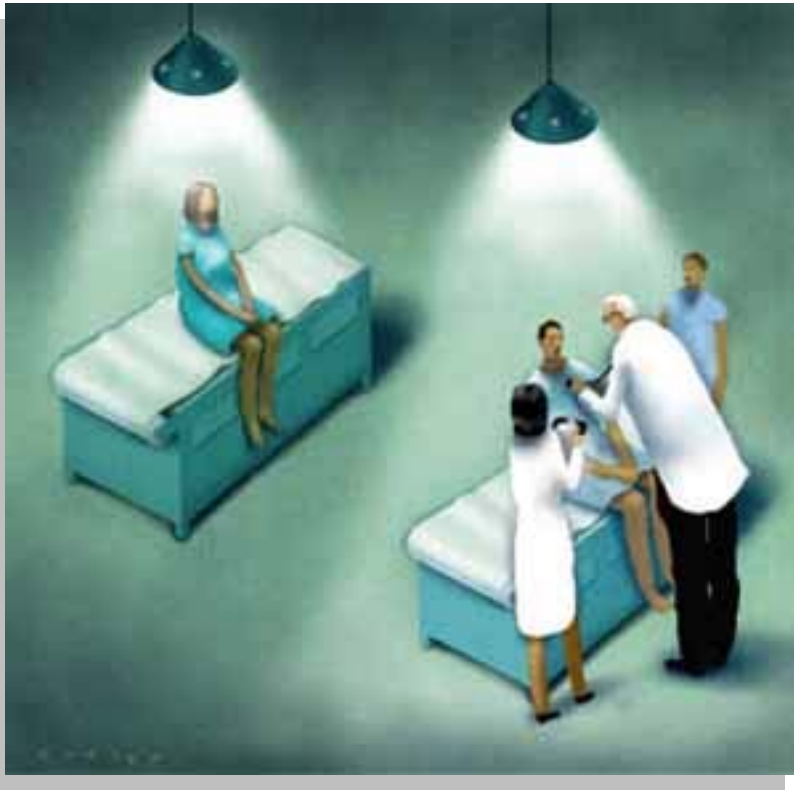
# I perché della sottorappresentazione delle donne

- Ragioni sociali : mancanza di tempo, basso reddito, scarsa attenzione dei reclutatori alle necessità pratiche e alle esigenze psicologiche femminili.
- Ragioni ambientali esterne: stile di vita, abitudini alimentari, ricorso a rimedi naturali.
- Ragioni biologiche: variazioni in età fertile e non fertile e possibile 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
- Ragioni economiche: aumento dei costi e dei tempi dovuti ad analisi stratificate per uomini e per donne;



*"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.





# Farmaci e genere: gli aspetti regolatori

Come stanno cambiando le linee guida



# Farmaci e genere: gli aspetti regolatori

*"Women shall not automatically be excluded from research solely on the basis of sex or reproductive capacity" (Tri-Council Policy Statement: "Ethical Conduct for Research Involving Humans", art. 5.2, 1998).*



In Canada si lavora all'aggiornamento della linea guida *"Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Data by Sex"*.

Il *draft* più recente è del 9 gennaio 2012 ed aggiorna la precedente versione del 1997





# La nuova Linea-guida canadese:

- si applica non solo ai prodotti farmaceutici, ma anche ai farmaci biologici, alle terapie genetiche, ai prodotti naturali e ai dispositivi medici, incluse le nuove sostanze attive e nuove formulazioni, nuovi usi o indicazioni e combinazioni di prodotti terapeutici ;
- focalizza la propria attenzione sulle donne di tutte le età che partecipano a studi clinici (anche adolescenti di 12-18 anni), nonché considerazioni attinenti alla gravidanza, all'allattamento al seno e ai partner sessuali di soggetti arruolati in studi clinici;
- sensibilizza gli sponsor affinché, quando appropriato, siano condotti studi preclinici e di farmacocinetica per identificare potenziali differenze di genere durante lo sviluppo di un farmaco, specialmente in aree terapeutiche, come quella cardiovascolare, dove le donne sono ancora largamente sottorappresentate.



# La nuova Linea-guida canadese: *policy statements*

Tenuto conto della premessa generale, unanimemente accettata, che

*in generale, gli studi clinici devono arruolare soggetti rappresentativi della/e popolazione/i che si ritiene userà il prodotto terapeutico*

la nuova linea-guida ha lo scopo, tra l'altro, di implementare i seguenti *policy statements* :

# *Policy statements* della nuova Linea-guida canadese

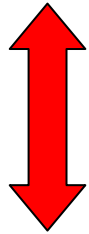
Inclusione negli studi clinici di un numero rappresentativo di donne per prodotti terapeutici destinati specificatamente ad essere usati dalle donne o da popolazioni eterogenee che includono le donne

Inclusione di donne, comprese quelle in età fertile e in post-menopausa, sin dagli stadi più precoci della ricerca clinica, così che potenziali differenze correlate al sesso siano identificate e prese in considerazione nella progettazione di studi *pivotal* di fase III

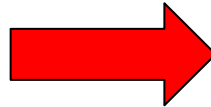
Inclusione, quando possibile e ragionevole, di donne e uomini sotto trattamenti concomitanti in studi di fase iniziale di sviluppo clinico, così da poter identificare e valutare possibili interazioni (farmaco-farmaco, prodotto naturale-farmaco, farmaco-malattia)



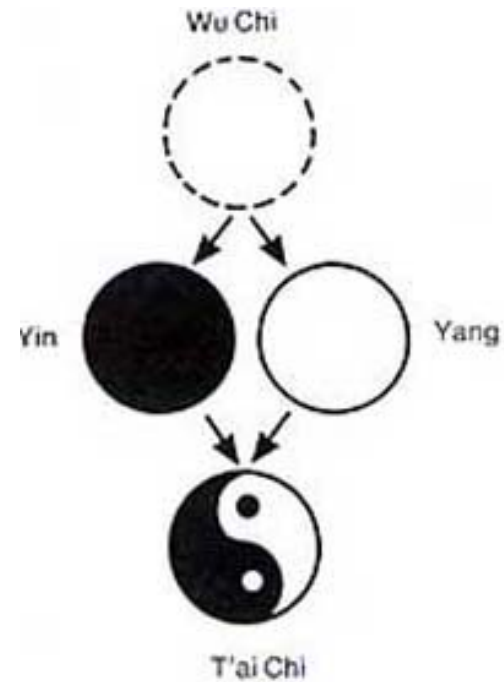
Questione culturale



Problema scientifico



Approccio globale



# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

Si propone obiettivi da raggiungere attraverso tutta una serie di attività, quali :

- 1) Attività relative agli aspetti regolatori
- 2) Indirizzare la ricerca clinica
- 3) Diffusione della cultura di genere

# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

## 1) Attività relative agli aspetti regolatori

- sensibilizzare l'industria farmaceutica alla problematica di genere (ad oggi un maggior numero di donne è arruolato negli studi finanziati con fondi pubblici rispetto a quelli finanziati con fondi privati);
- Raccolta dei dati genere-specifici del consumo e della spesa dei farmaci ospedaliero e sul territorio;
- Raccolta di dati, analisi e valutazione delle differenze di genere nelle reazioni avverse segnalate spontaneamente attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF);
- Redazione di Position Paper e Linee-Guida, da sottoporre anche all'EMA, con proposte per incentivare studi farmacologici e clinici che tengano conto delle problematiche genere-specifiche, ad es. introducendo un'analisi di genere di livello elevato, finalizzata a migliorare l'efficacia e la sicurezza delle terapie.





# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

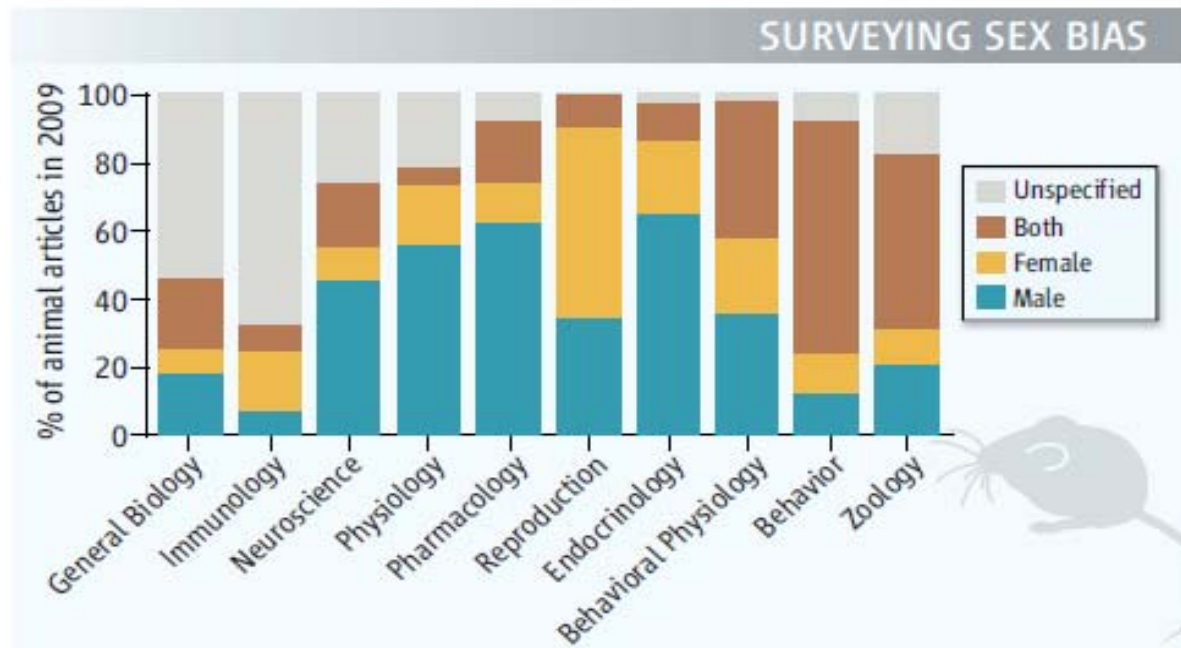
## 2) Indirizzare la ricerca clinica

- Approfondimento di modelli sperimentali (preclinici e clinici),  
volti a indagare le differenze di genere;

- Rilevazione e valutazione delle ADRs in corso di sperimentazione clinica, con particolare riguardo ai periodi critici dell'uomo e della donna in relazione alle varie fasi della vita, attraverso l'inserimento di specifici *item* relativi al genere nelle schede di segnalazione (SUSARs);
- Proposizione di tematiche gender-oriented per gli studi osservazionali nell'ambito dei futuri Bandi AIFA per la ricerca indipendente



# LA SOTTORAPPRESENTAZIONE NEGLI STUDI PRECLINICI



**Skewed by sex.** A survey of journal articles from 2009 found the strongest bias toward male animals in fields most likely to translate into humans.



# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

## 3) Diffusione della cultura di genere

- Elaborazione di documenti per l'introduzione e/o il miglioramento dell'analisi di genere dei dati generati dagli studi clinici, coinvolgendo in particolare i Comitati Etici nelle fasi di verifica dell'arruolamento della componente femminile e dei protocolli di analisi dei dati;
- Promozione ed organizzazione di ECM e seminari, nonché attività editoriale per pubblicazioni rivolte alle professionalità sanitarie;
- Promozione di campagne di sensibilizzazione ed informazione sulle differenze di genere rivolte al cittadino-utente.



# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

## Il Comunicato AIFA "Farmaci e Genere"

Nel quadro degli obiettivi del "Gruppo di Lavoro Farmaci Genere" il 30 gennaio u.s., l'AIFA ha pubblicato sul proprio portale ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) un comunicato destinato alle Aziende Farmaceutiche dal titolo *FARMACI E GENERE*, che si può riassumere come segue

# Il Gruppo di Lavoro Farmaci e Genere

## Il Comunicato AIFA “Farmaci e Genere”

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, pure in accordo con le principali Linee Guida internazionali, spesso non presentano ancora dati di efficacia e sicurezza distinti per genere.

Recentemente, 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 Gruppo di Lavoro 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.



Grazie per l'attenzione





**CONTATTI**

**Tel. 06 5978 4470**

**E-mail: [ar.marra@aifa.gov.it](mailto:ar.marra@aifa.gov.it)**

