

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
HOUSTON, TX, USA

3° Congresso Nazionale sulla **MEDICINA** di **GENERE**

Padova, 10-11 Ottobre 2013

Farmaci e genere: gli aspetti regolatori

Luca Pani
Direttore Generale
DG@aifa.gov.it



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

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				
Corsi ECM				x	

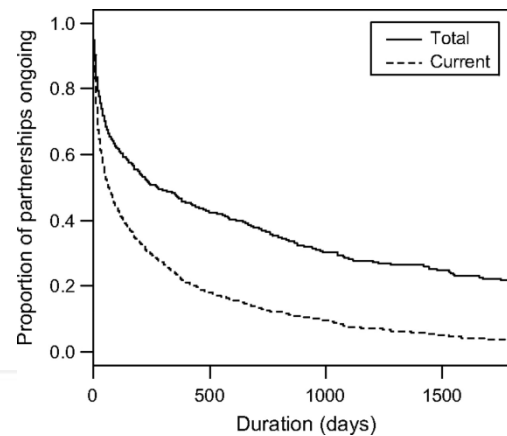
* Luca Pani, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Valutazione regolatoria di un Dossier



1. Popolazione
2. Obiettivo
3. Comparatore
4. Durata della risposta



Perché una medicina di “genere”?



“Ricercatori e medici iniziano a tener conto di ciò che gli anglosassoni chiamano: ‘gender bias’, pregiudizio di genere. La medicina ha studiato malattie, condotto ricerche, sperimentato farmaci facendo riferimento ad un neutro universale rappresentato dal maschio.”



Gli albori della medicina di “genere”

Nel IV sec. a.C. alle donne era interdetto per legge ogni accesso agli studi medici e alla pratica terapeutica. Numerose donne morirono all'epoca di parto e di malattie agli organi riproduttivi, perché per pudore impedivano agli uomini di aiutarle a partorire o di curarle.



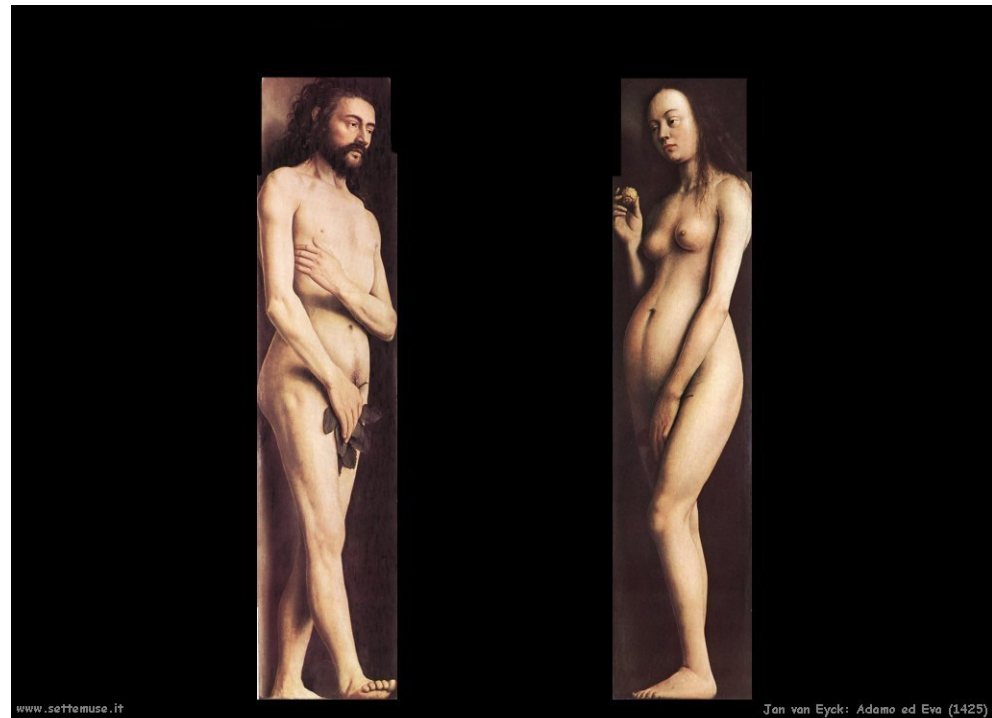
Ἀγνοδίκη



Medaglione della Facoltà di Medicina di Parigi. Agnodice mostra di essere una donna davanti all'Aeropago per essere autorizzata a proseguire la pratica medica di Ginecologia.

Solo una questione di DNA?

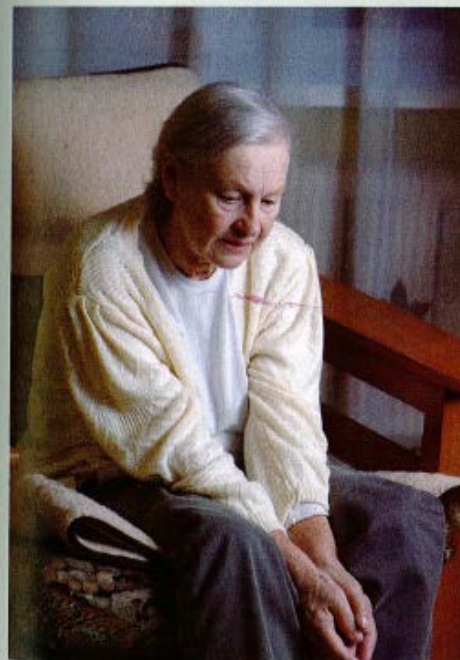
Differenze genetiche,
anatomiche,
fisiologiche, ormonali



Jan van Eyck – “Adamo ed Eva” (1425)



Differenze patologiche



Alzheimer di genere

Il modo in cui uomini e donne con il morbo di Alzheimer perdono cellule cerebrali è sensibilmente diverso. A dirlo è uno studio della Medical University of South Carolina di Charleston presentato durante il meeting della Radiological Society of North America. Tutti i pazienti con questa malattia perdono cellule cerebrali: un fenomeno che porta all'atrofia del cervello.

«Abbiamo scoperto che la distribuzione dei volumi regionali della perdita di materia grigia è fortemente influenzata dal genere sessuale», ha spiegato Maria Vittoria Spampinato, che ha condotto lo studio. In particolare, i test con risonanza magnetica con imaging su 109 pazienti, 60 uomini e 49 donne, hanno mostrato che le donne sono soggette a un'atrofia più grave. I partecipanti facevano parte dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, uno studio che ha seguito per oltre cinque anni individui con lieve danneggiamento cognitivo e morbo di Alzheimer. Durante questo periodo, ognuno dei pazienti è passato dal lieve danneggiamento cognitivo amnestico all'Alzheimer, e gli scienziati hanno generato una mappa del cervello che illustrava i cambiamenti nella materia grigia.

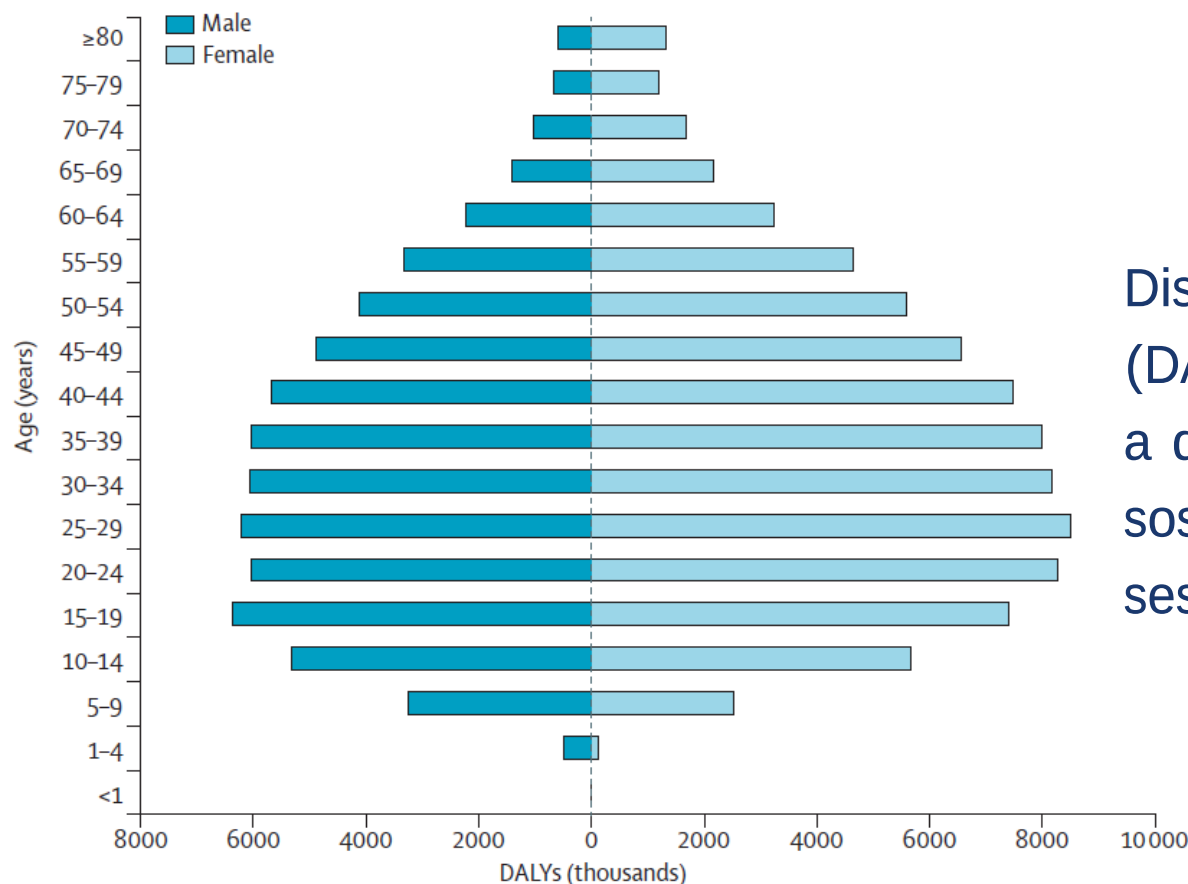
Il cervello femminile subirebbe dunque una maggiore atrofia nella materia grigia già 12 mesi prima della diagnosi di Alzheimer. Uomini e donne, inoltre, perdono materia grigia in aree cerebrali diverse man mano che la patologia avanza. «Negli uomini, rispetto alle donne, la malattia si sviluppa in modo più aggressivo e in un più breve periodo di tempo», ha concluso Spampinato.

Stefano Pisani

Mente & Cervello

23

Differenze di genere nell'impatto delle malattie mentali



Disability-adjusted life years (DALYs) per malattie attribuibili a disordini mentali e all' uso di sostanze nel 2010, per età e sesso.

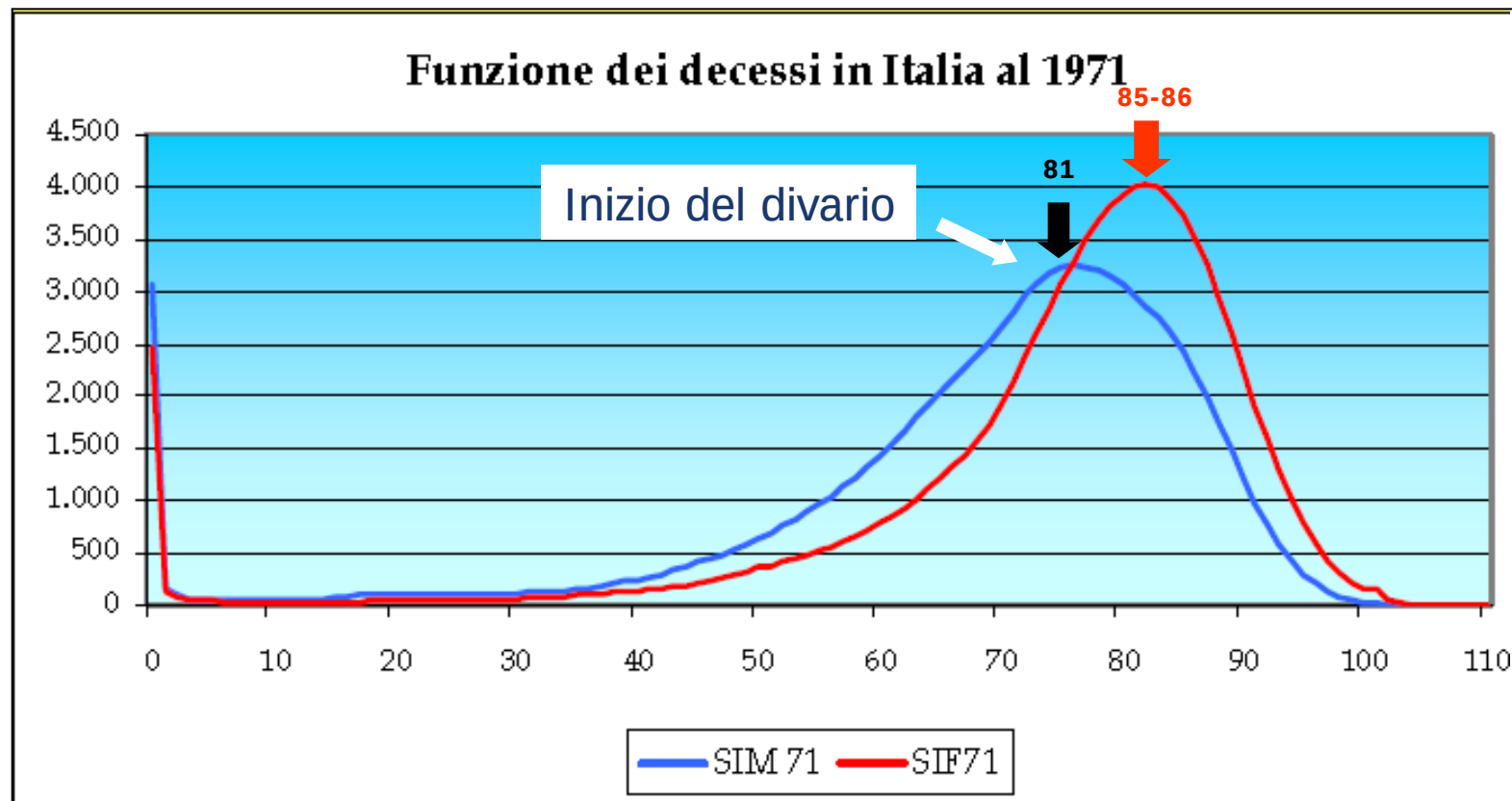


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

H.A. Whiteford. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. August 2013.

Il paradosso femminile: donne più longeve...



...ma più malate

Tabella 4.5. Persone di 65 anni e più secondo il sesso, lo stato di salute dichiarato e la malattia cronica dichiarata (Anno 2010)

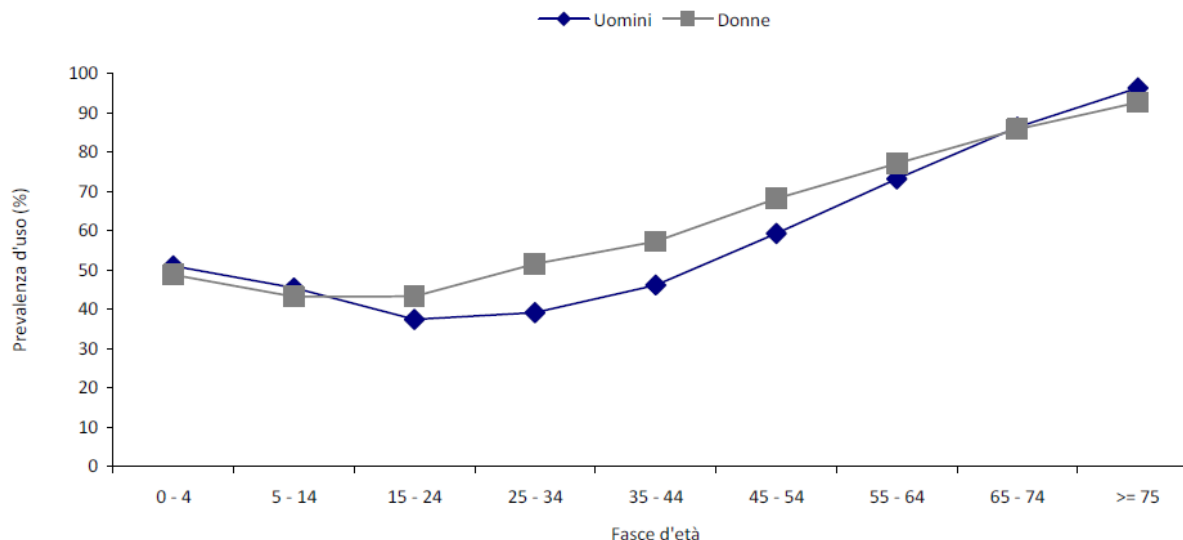
	65-74 anni		≥ 75 anni		Tutta la popolazione	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Stato di buona salute*	44,6	34,0	27,6	18,6	75,0	66,5
Con una malattia cronica o più	71,4	79,2	83,0	89,1	34,8	42,1
Con due malattie croniche o più	42,2	56,2	60,6	73,5	15,9	24,1
Cronici in buona salute	33,8	26,6	21,2	15,5	47,6	37,5
Diabete	12,6	13,1	19,2	20,2	4,5	5,2
Ipertensione	42,1	45,7	48,8	54,5	14,7	17,3
Bronchite cronica, asma bronchiale	11,5	11,3	23,8	18,0	6,0	6,2
Artrosi, artrite	33,3	52,2	49,6	67,9	12,1	22,1
Osteoporosi	4,5	31,9	10,8	45,3	1,7	12,0
Malattie del cuore	13,3	7,7	18,1	14,5	4,0	3,4
Malattie allergiche	6,1	10,4	5,6	9,3	8,7	10,8
Disturbi nervosi	5,0	9,3	9,6	13,9	3,0	5,4
Ulcera gastrica e duodenale	6,0	5,7	8,1	6,1	2,8	2,8

* Indicano le modalità "molto bene o bene" alla domanda "Come va in generale la sua salute?".

Fonte: Istat. Indagine multiscopo "Aspetti della vita quotidiana".



Differenze di genere nella prevalenza d'uso dei farmaci



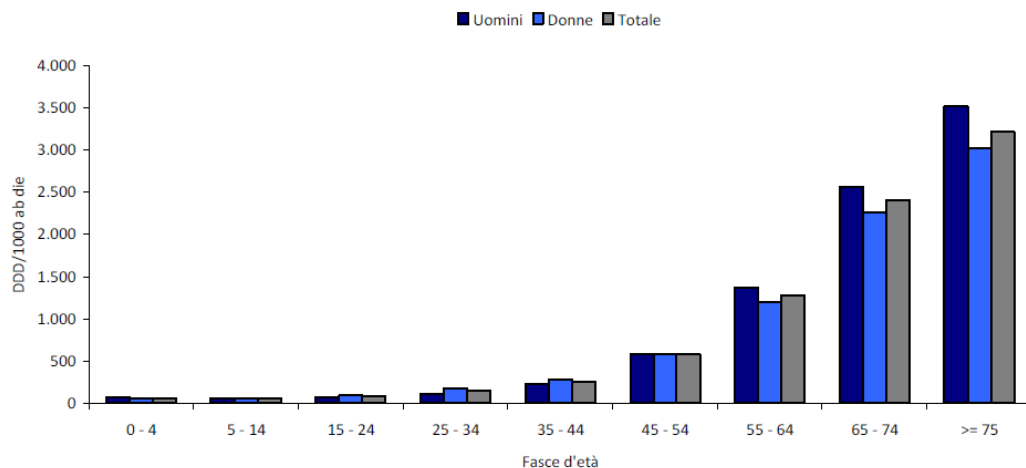
Nel complesso della popolazione, la prevalenza d'uso di farmaci è stata del 57,5% negli uomini e del 64,6% nelle donne. Differenze nei consumi fra i generi si evidenziano nella fascia di età 15-64 anni (prevalenza d'uso maggiore del +10% nelle donne rispetto agli uomini). In generale, gli uomini mostrano una maggiore aderenza al trattamento rispetto alle donne.



Differenze di genere nel consumo di farmaci

Fasce di Età	Spesa Lorda pro capite			Inc% su spesa totale	DDD/1000 ab die			Inc% su consumi totali
	Uomini	Donne	Totale		Uomini	Donne	Totale	
0 - 4	37,3	23,9	30,7	0,65	68,7	59,8	64,4	0,34
5 - 14	57,0	31,6	44,7	2,00	61,9	51,3	56,7	0,64
15 - 24	57,5	33,7	45,9	2,29	71,6	90,1	80,7	1,01
25 - 34	96,0	64,5	80,3	4,53	113,7	174,2	143,9	2,04
35 - 44	96,4	99,7	98,1	6,81	225,8	282,0	254,3	4,43
45 - 54	182,6	169,2	175,8	11,79	586,6	578,8	582,6	9,81
55 - 64	329,6	301,1	314,8	17,81	1.362,9	1.202,1	1.279,7	18,17
65 - 74	554,4	512,2	531,9	24,31	2.568,2	2.263,7	2.405,4	27,59
>= 75	743,3	621,2	667,8	29,81	3.513,8	3.024,7	3.211,4	35,97
Tutte le fasce	220,8	218,0	219,3	100,00	843,8	902,2	874,0	100,00

^con esclusione dei consumi ospedalieri



Le donne rispetto agli uomini consumano più farmaci antitumorali, antianemici, bifosfonati, antimicrobici e, nelle donne sotto i 54 anni e sopra i 74, del sistema nervoso centrale.

Differenti abitudini, stili di vita, sport, alimentazione, fattori sociali e culturali



Segnalazioni di Farmacovigilanza nel 2012

Molte ADRs sono dovute a sovradosaggio o politerapie.

Il dosaggio dei farmaci è misurato su uomini di 70kg!

CODICI ATC:

A: Tratto alimentare e metabolismo

B: Sangue e organi eritropoietici

C: Apparato cardiovascolare

D: Farmaci dermatologici

G: Apparato genito-urinario e ormoni sessuali

H: Preparazioni ormonali sistemiche, esclusi ormoni sessuali e insulina

J: Anti-infettivi per uso sistemico

L: Antineoplastici e immunomodulatori

M: Apparato muscolo-scheletrico

N: Sistema nervoso

P: Prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti

R: Apparato respiratorio

S: Organi sensori

V: Vari

2012			
ATC	F	M	Differenza % F/M
A	771	524	47
B	1.401	1.504	-6,8
C	1.084	788	37,6
D	58	39	48,7
G	150	124	21,0
H	189	100	89,0
J	3.571	2.797	27,7
L	2.613	2.094	24,8
M	1.160	801	44,8
N	1.921	1.188	61,7
P	42	20	110,0
R	261	184	41,8
S	50	40	25,0
V	602	481	25,2
Totale	13873	10684	29,8



Il caso Zolpidem



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR

“The recommended initial dose of certain immediate-release zolpidem products is 5 mg for women and either 5 mg or 10 mg for men. The recommended initial dose of zolpidem extended-release is 6.25 mg for women and either 6.25 or 12.5 mg for men”.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Review of zolpidem-containing medicines started

“The PRAC concluded that a more detailed review and analysis involving additional information on the benefits and risks of zolpidem, including information on its effectiveness at lower doses, was needed to decide this”.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Sperimentazioni cliniche



- La donna non è la variazione del “modello uomo”.
- Diversa Farmacocinetica (PK) e Farmacodinamica (PD).
- La donna per ragioni biologiche e fisiologiche ma soprattutto enzimatica e ormonale è considerata un soggetto ‘difficile’ .

Sperimentazioni “Gender-oriented”

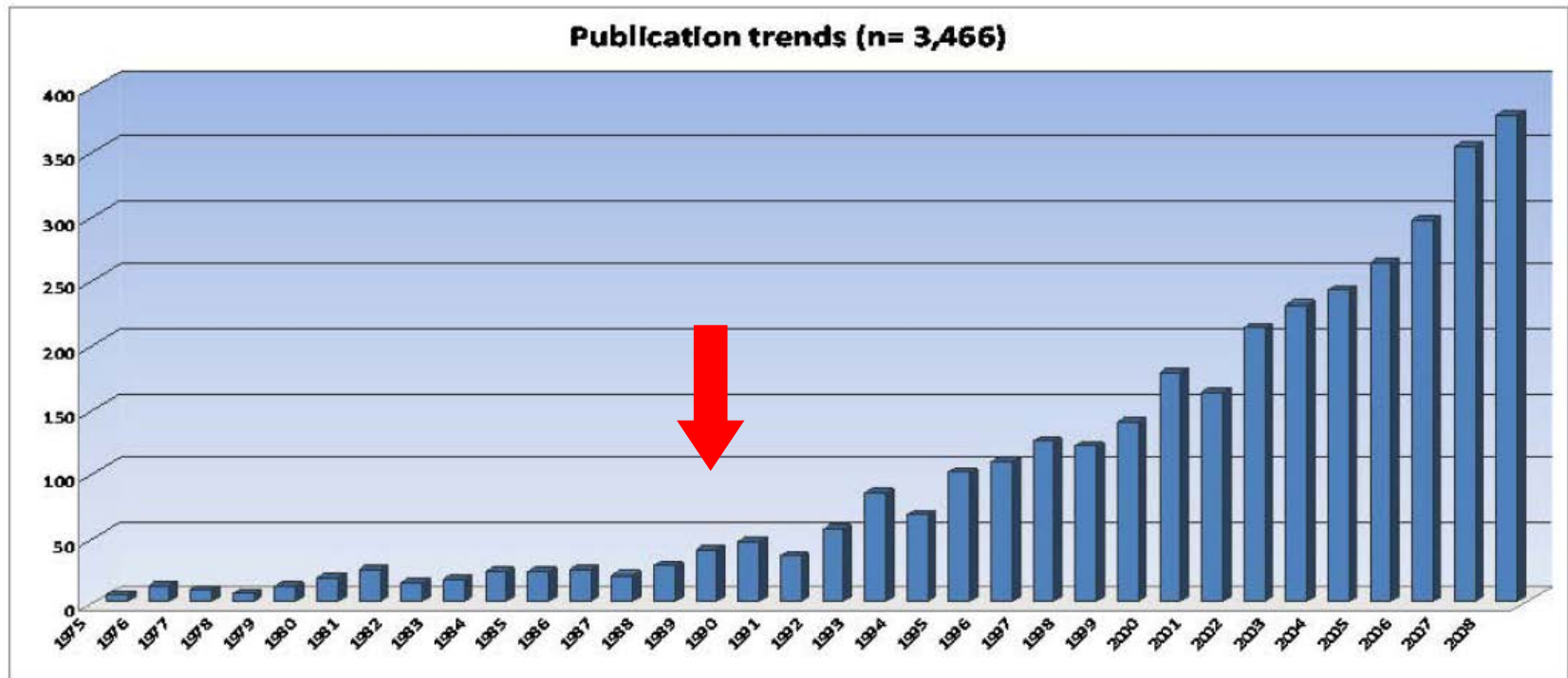
Anno	Numero Sperimentazioni Cliniche	% Fase II	% Fase III	% Fase IV	% Bioeq / Biod	% Tot.
2000	55	45,5	47,3	5,5	1,8	100,0
2001	45	42,2	55,6	2,2	0,0	100,0
2002	62	48,4	50,0	1,6	0,0	100,0
2003	57	45,6	52,6	1,8	0,0	100,0
2004	51	49,0	41,2	9,8	0,0	100,0
2005	66	50,0	42,4	6,1	1,5	100,0
2006	76	47,4	43,4	7,9	1,3	100,0
Totale	412	47,1	47,1	5,1	0,0	100,0

Nelle sperimentazioni cliniche su donne non sono presenti le sperimentazioni di fase I (dati AIFA 01/01/2000 - 31/12/2006)

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

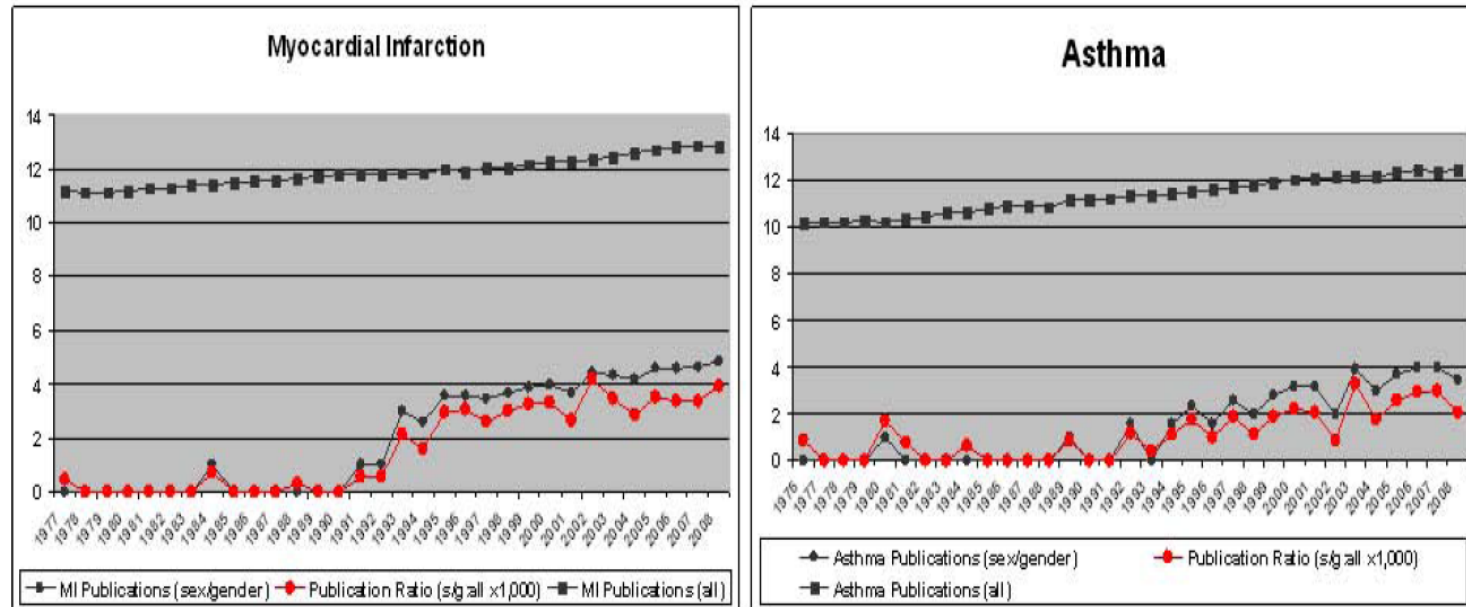
Tabella I. Studi di fase I che hanno reclutato donne nel periodo 2005-2006 divisi per categorie terapeutiche. Modificata da [Pinnow, 2009]

Publicazioni “Gender-oriented”



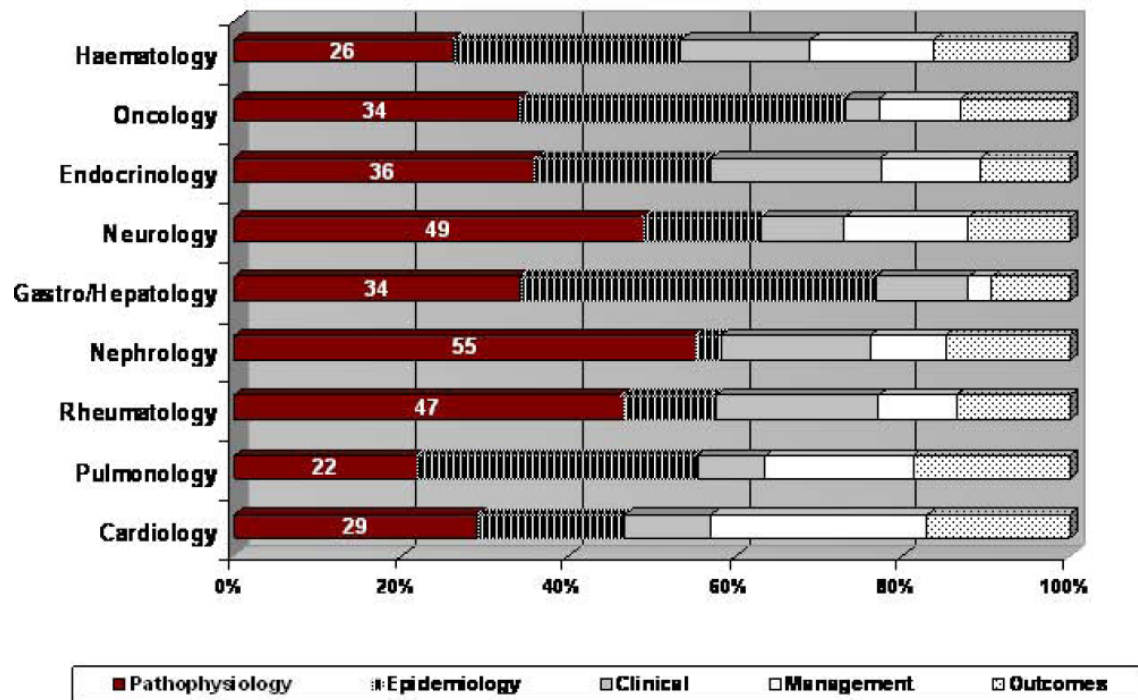
Dagli anni '90 in poi il numero assoluto delle pubblicazioni '*Gender-oriented*' è aumentato notevolmente.

Due casi emblematici: infarto del miocardio e asma



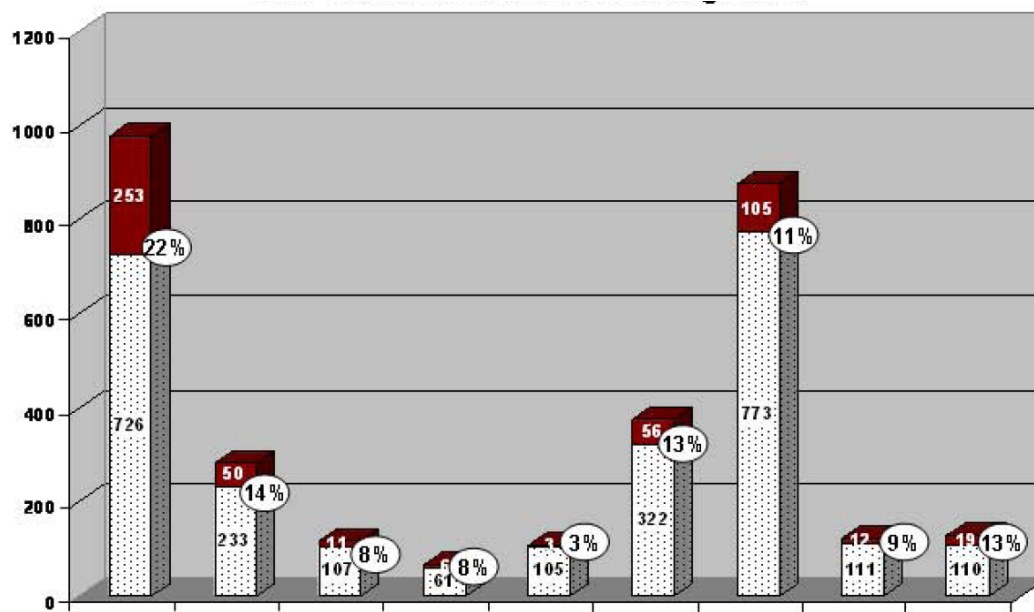
Considerando i casi dell'infarto del miocardio e dell'asma, il trend in aumento delle pubblicazioni "Gender-oriented" dopo gli anni '90 è stato più marcato rispetto a quello di tutte le pubblicazioni sullo stesso argomento.

Analisi delle pubblicazioni “Gender-oriented”



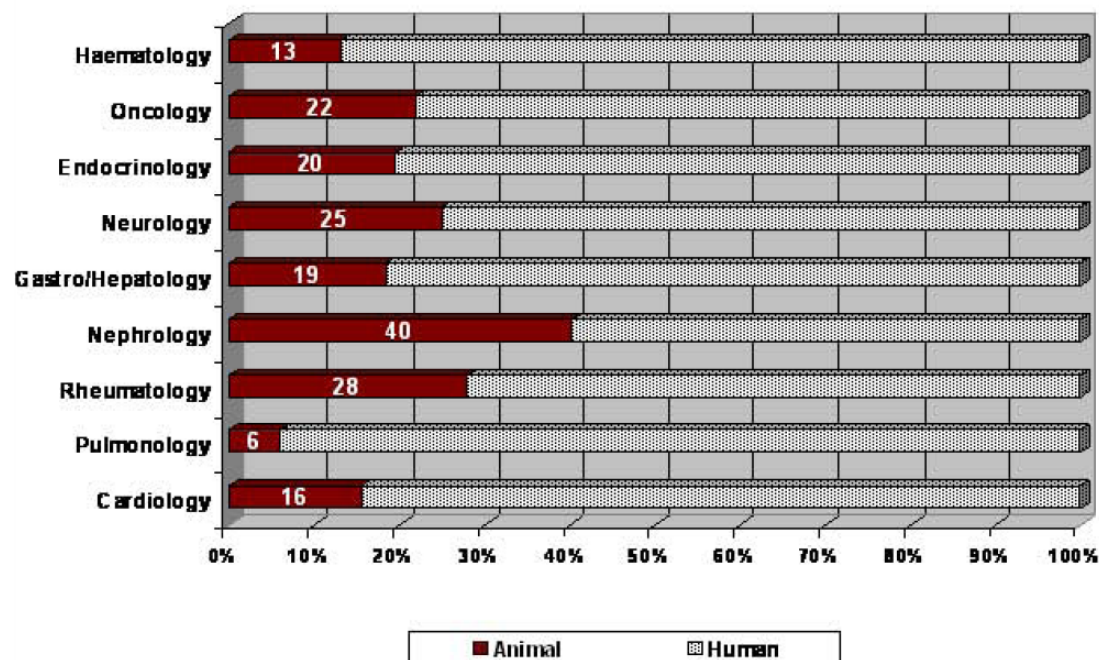
Le categorie di ricerca 'Patofisiologia' ed 'Epidemiologia' sono quelle maggiormente studiate in quasi tutte le discipline.

Studi sulla gestione clinica delle differenze di genere



In tutte le discipline eccetto in cardiologia (22%), gli studi sulla gestione clinica delle differenze di genere appaiono sottorappresentati rispetto al totale degli studi (dal 3 al 14%).

Le pubblicazioni “Gender-oriented” sui modelli animali



I modelli animali sono spesso usati nella ricerca di base per individuare differenze di genere ma con una significativa differenza tra le varie discipline.

Perché le donne sono sottorappresentate?

- 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;



Qual è il “Regulatory challenge”?

Partire dal presupposto che “uguaglianza” e “differenza” stanno insieme

DESIDERO...

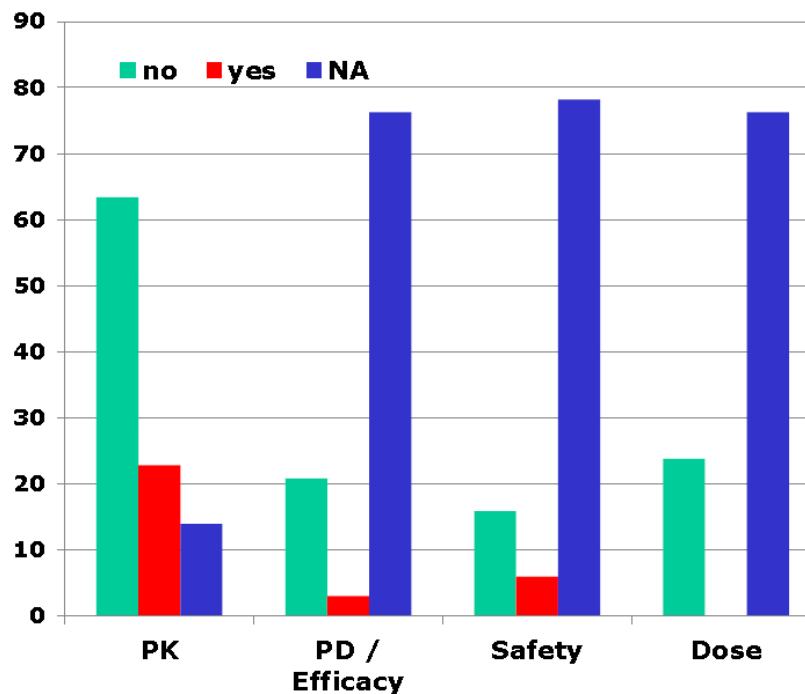


...MEDICINALI STUDIATI PER ME



Review of EMA SmPCs (2007-2012)

- Gender differences in PK were observed in 22.8% of compounds approved by EMA between 2007 and 2012
- ... in PD in 3% of compounds
- ... in safety in 6% of compounds
- ... **no changes in dose recommendations**



Come stanno cambiando le linee guida?



1993 FDA: «Guideline on Gender Differences in the Evaluation of Drugs».



2005 EMEA: «Guideline Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials»



2012 Health Canada: «Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Data by Sex»

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.



Le *Policy statements*

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)

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Politiche AIFA “Gender-oriented”

- ✓ Introduzione dell'equità di genere tra i criteri presi in considerazione dalla Commissione di Valutazione degli Accordi di Programma.
- ✓ Tematiche genere specifiche nei bandi dei programmi della Ricerca Indipendente 2005-2007 finanziati dall'AIFA.
- ✓ Contributo al Libro Verde sulla salute della Donna (2008).
- ✓ Attività editoriale “Farmaci e Gravidanza” per un corretto uso dei farmaci nell'area materno-infantile e *Working Group*.
- ✓ Istituzione di un *Working Group Gender-oriented*.

Il Gruppo di lavoro AIFA

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”



Obiettivi

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

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



“Cecità di genere”

Principali attività

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

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.



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

Diffusione della cultura di genere

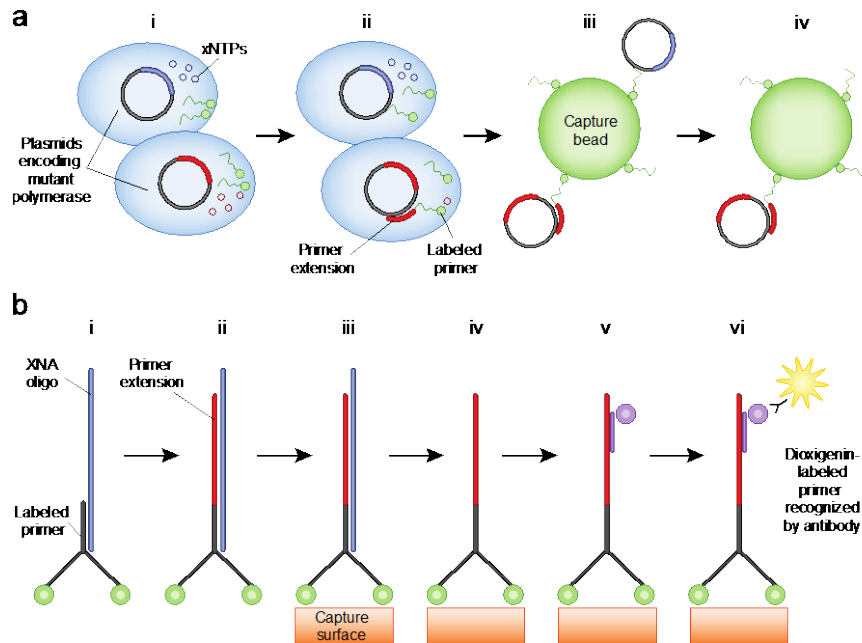
- Elaborazione di documenti per l'introduzione e/o il miglioramento dell'analisi di genere dei dati generati dagli studi clinici, coinvolgendo in particolare i Comitati Etici nelle fasi di verifica dell'arruolamento della componente femminile e dei protocolli di analisi dei dati.
- Promozione ed organizzazione 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 comunicato di AIFA

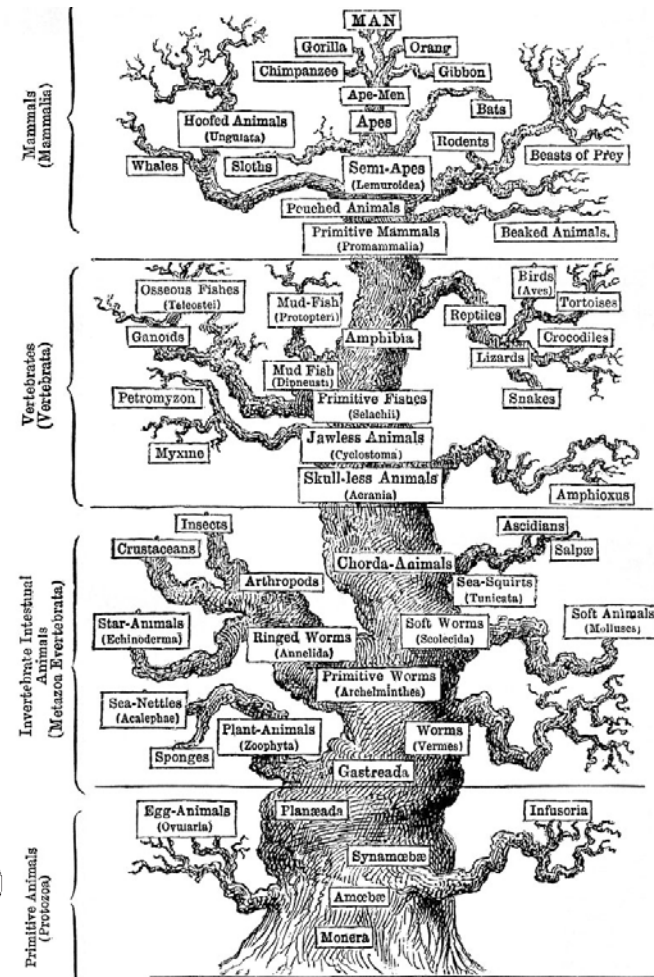
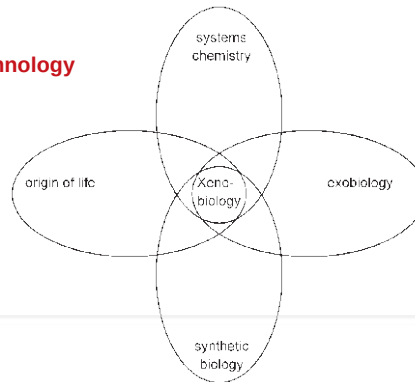
L'Agenzia Italiana del Farmaco ritiene utile sensibilizzare le Aziende farmaceutiche che presentano dossier di registrazione di nuovi medicinali ad effettuare anche l'elaborazione dei dati disaggregati per genere, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze. Peraltro, nell'analisi della popolazione 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.



Dopo la “Gender medicine”, la “XNA medicine”?



volume 30 number 7 juLY 2012 **nature biotechnology**



DNA

XNA

BioEssays 32:322–331,2010

Perchè un Sistema Regolatorio?



...per attuare misure correttive

E

per prevenire il perseverare dell'errore umano!



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA