AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

Documento d'indirizzo AIFA
Farmaci e Genere

Simona Montilla

s.montilla@aifa.gov.it

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
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ 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 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

La Farmacologia di Genere

La Farmacologia di Genere affronta un ampio numero di aspetti che comprendono:

- **Metodologia della ricerca pre-clinica e clinica;**
- **Efficacia e sicurezza delle terapie farmacologiche;**
- **Appropriatezza ed equità delle terapie;**
- **Efficienza del sistema sanitario;**
- **Perdita di informazione conoscenze;**
- **Discriminazione sociale tra i due generi.**

Gruppo di lavoro Farmaci e Genere

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

IL DIRETTORE GENERALE

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' istituto 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 famacodinamica 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.

- 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

Documento di indirizzo "Farmaci e Genere" 2017

Documento di Indirizzo "Farmaci e Genere"

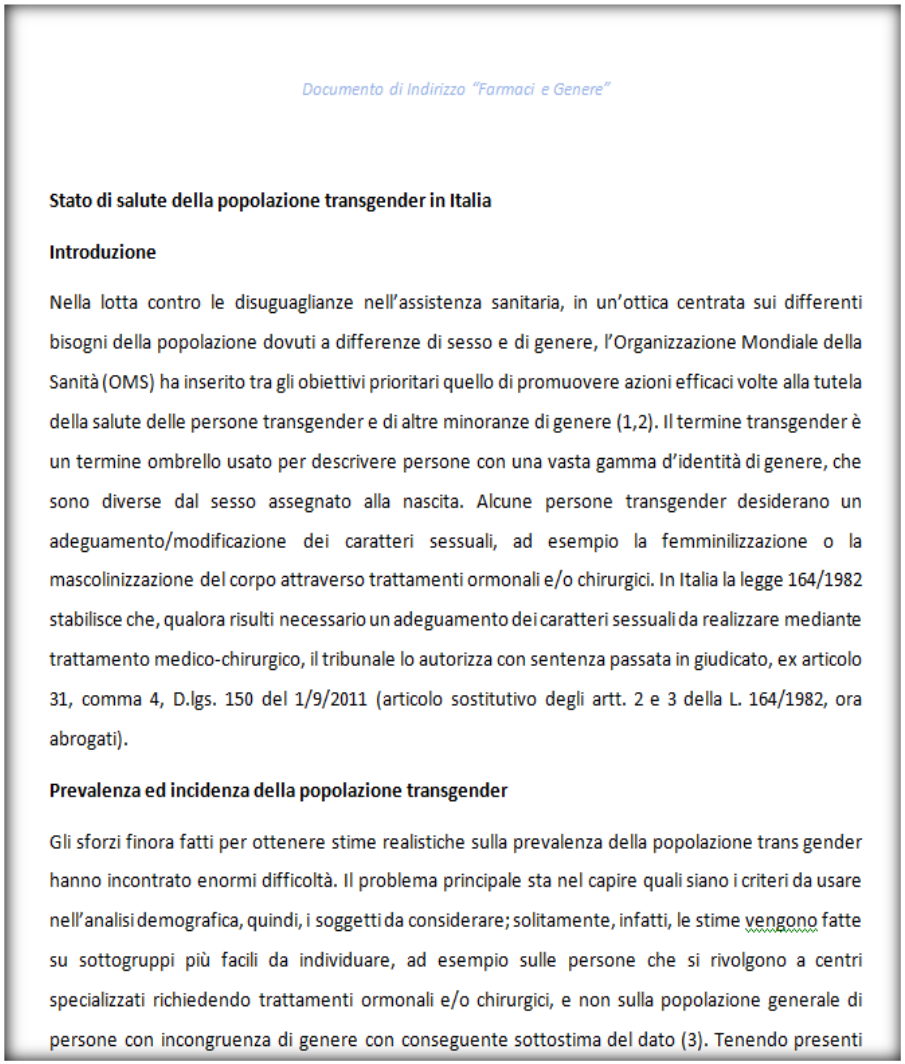
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

"FARMACI E GENERE"

Tavolo di Lavoro "Farmaci e Genere"



Documento di Indirizzo "Farmaci e Genere"

Stato di salute della popolazione transgender in Italia

Introduzione

Nella lotta contro le disuguaglianze nell'assistenza sanitaria, in un'ottica centrata sui differenti bisogni della popolazione dovuti a differenze di sesso e di genere, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha inserito tra gli obiettivi prioritari quello di promuovere azioni efficaci volte alla tutela della salute delle persone transgender e di altre minoranze di genere (1,2). Il termine transgender è un termine ombrello usato per descrivere persone con una vasta gamma d'identità di genere, che sono diverse dal sesso assegnato alla nascita. Alcune persone transgender desiderano un adeguamento/modificazione dei caratteri sessuali, ad esempio la femminilizzazione o la mascolinizzazione del corpo attraverso trattamenti ormonali e/o chirurgici. In Italia la legge 164/1982 stabilisce che, qualora risulti necessario un adeguamento dei caratteri sessuali da realizzare mediante trattamento medico-chirurgico, il tribunale lo autorizza con sentenza passata in giudicato, ex articolo 31, comma 4, D.lgs. 150 del 1/9/2011 (articolo sostitutivo degli artt. 2 e 3 della L. 164/1982, ora abrogati).

Prevalenza ed incidenza della popolazione transgender

Gli sforzi finora fatti per ottenere stime realistiche sulla prevalenza della popolazione trans gender hanno incontrato enormi difficoltà. Il problema principale sta nel capire quali siano i criteri da usare nell'analisi demografica, quindi, i soggetti da considerare; solitamente, infatti, le stime vengono fatte su sottogruppi più facili da individuare, ad esempio sulle persone che si rivolgono a centri specializzati richiedendo trattamenti ormonali e/o chirurgici, e non sulla popolazione generale di persone con incongruenza di genere con conseguente sottostima del dato (3). Tenendo presenti

Prevalenza mondiale:

- 0.5-1.3% persone transgender con sesso assegnato alla nascita maschile (MtF)
- 0.4%-1.2% persone transgender con sesso assegnato alla nascita femminile (FtM)
- complessivamente circa 25 milioni di persone

Winter et al, Transgender people: health at the margins of society. Lancet. 2016;388(10042):390-400

Prevalenza in Italia:

Popolazione transgender adulta, sottoposta a trattamento chirurgico di adeguamento del genere (1992 -2008)

- prevalenza di 0.9/100.000 abitanti
- 1.5/100.000 ab per le transessuali donne (MtF)
- 0.4/100.000 ab per i transessuali uomini (FtM)

Caldarera A & F. Transsexualism and Sex Reassignment Surgery in Italy. International Journal of Transgenderism. 2011;13(1):26-36

- il numero delle persone transgender è in costante aumento
- i dati esistenti pur rappresentano una sottostima devono essere considerarsi un punto di partenza
- il Servizio Sanitario Nazionale trarrebbe beneficio da studi in grado di definire la dimensione effettiva di questa fascia di popolazione per una corretta programmazione sanitaria

Clinical need delle persone transgender

- Le persone transgender condividono le medesime esigenze sanitarie della popolazione generale

- A tali bisogni si aggiungono peculiari necessità specialistiche
  - trattamento ormonale (bloccanti ipotalamici e/o ormoni cross-sex)
  - chirurgia di adeguamento del genere

- Barriere nell'accesso all'assistenza sanitaria ma anche a risorse determinanti per la salute come l'istruzione, l'occupazione e l'alloggio

Stato di salute delle persone transgender

Assenza (a livello nazionale) o scarsità (a livello internazionale) di dati, infor-mazioni e documentazione scientifica in merito a:

- Durata della vita media, percezione dello stato di salute, prevalenza e incidenza di patologie croniche quali quelle oncologiche, cardiovascolari, degenerative, etc
- Consumo di farmaci
- Interazioni farmacologiche, reazioni avverse e tollerabilità
- Appropriatezza della terapia

Sviluppo di attività di ricerca e di sorveglianza sanitaria nella popolazione transgender

Principali Linee Guida

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Care of Transsexual Persons

Louis J. Gooren, M.D., Ph.D.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/ Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Il trattamento ormonale dovrebbe precedere e durare per almeno un anno a fronte di un intervento chirurgico ed è necessario per indurre lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie del sesso desiderato.

Si annoverano a lungo termine complicazioni cardiovascolari, malattie metaboliche e tumori.

Ad oggi nessun trial clinico randomizzato è stato condotto per determinare formulazioni e dosaggi degli ormoni ai fini del trattamento ormonale.

Transizione da uomo a donna

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

Supplemental Table 1. Cross-sex hormone administration to transsexuals		
Male-to-female transsexuals	Effects	Side effects/Contraindications
1) Drugs suppressing testosterone levels and/or testosterone action		
Cyproterone acetate 50 mgs twice daily (not available in the USA), or alternatively, medroxyprogesterone acetate, 5 to 10 mg/day.	Reduction of sexual hair, mainly on trunk, less so on face; cosmetic removal of facial hair also often necessary; minimal regrowth of hair in alopecia androgenetica	Reduced activity of sebaceous glands with dry skin and brittle nails. Hot flashes with GnRHa, less so with pure non-steroidal antiandrogens
GnRH analogues		
Suppression of serum testosterone levels should be to the female range (<50 ng/dL).		
Non-steroidal pure antiandrogens: flutamide 250 mg twice daily, nilutamide 150 mg twice daily, or the more recent bicalutamide 50 mg once daily (fewer side effects)		
Spironolactone 100 mg twice daily, blood minerals to be monitored		
5alpha-reductase inhibitors: finasteride 5 mg/day		
2) Estrogens		
Oral: estradiol valerate 2 mg twice daily, estradiol hemihydrate 2 mg twice daily, ethinyl estradiol 50 microgram twice daily (not advised due to risk of venous thrombosis/cardiovascular disease)	Breast formation: starting some weeks after initiation of treatment, reaching maximum potential after 2 years; breast augmentation appropriate in about 50% of cases; occasionally galactorrhea	No feminization of voice, speech training recommended; surgical shortening of vocal cords impairs range and modulation of voice
Transdermal patch: estradiol hemihydrate 50-100 microgram / 24 hours		Migraine
Parenteral: estradiol valerate/cypionate 5-10 mg / 2 weeks		
Serum estradiol should be maintained at the mean daily level for premenopausal women (~200 ng/mL)	Feminized body fat distribution; in cases of weight gain also increase of visceral fat	Possible risk of breast or other estrogen dependent cancers Contraindications: mutations in the BRCA1/2 gene or strong family history of breast cancer; lactotroph adenoma (not microprolactinomas); cardiovascular disease, thromboembolic disease, poorly controlled diabetes mellitus, active liver disease, obesity (relative contraindication)

Transizione da donna a uomo

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

Female-to-male transsexuals	Effects	Side effects
1) Testosterone preparations		
Transdermal testosterone: testosterone gel 1%, 5-10 mg/day	Increase in sexual hair growth; increase in muscle mass; redistribution of body fat with visceral fat accumulation in cases of weight gain. Breaking of voice after 8-16 weeks of androgen treatment. Cessation of menstrual bleeding, sometimes requiring addition of a progestin to androgen treatment. Increased libido	in 50% alopecia androgenetica, largely determined by genetic/racial factors. Increase in activity of sebaceous gland resulting in skin oiliness and acne, often on the back and shoulders. Vaginal atrophy/dryness, occasionally increase of secretion through aromatization of androgens to estrogens. Decrease in HDL-lipoprotein. Polycythemia. Risk of development of breast, ovaries and endometrium cancer in non-operated subjects Relative contraindications: cardiovascular disease, thromboembolic disease, poorly controlled diabetes mellitus, and active liver disease, obesity
Parenteral testosterone: testosterone enanthate or cypionate 200-250 mg / 2 weeks, testosterone undecanoate 1000 mg /12 weeks (in the USA 750 mg / 10 weeks)		
Oral testosterone undecanoate 40 mg (not available in the USA) 2-3 capsules twice daily (not recommended)		
Aiming at serum testosterone values in the normal male range (320 – 1000 ng/dL		
2) Progestins		
Lynestrenol 5-10 mg/day	stop uterine bleeding	Decrease of HDL-lipoprotein, possible increased risk for breast cancer
Medroxyprogesterone oral 5-10 mg/day		

Ad oggi nessun trial clinico randomizzato è stato condotto per determinare formulazioni e dosaggi degli ormoni ai fini del trattamento ormonale

Uso off-label

Rimborsabilità?

Gap informativo e conduzione di trial clinici sponsorizzati e da ricerca indipendente

Bando di Ricerca Indipendente AIFA-2017
incentivare la ricerca di genere

Area tematica	2017	
	Studi	%
Malattie Rare	155	*36,2*
Malattie Pediatriche	52	*12,2*
Medicina di Genere	60	*14,0*
Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana ed ultra-anziana	126	*29,4*
Resistenza agli antimicrobici	35	*8,2*
Totale	**428**	***100,0***

60 protocolli di studio per:

- **Patologie genere specifiche** (tumore dell'ovaio, endometriosi, gravidanza, infertilità, tumore della mammella, osteoporosi, depressione post-partum);
- **Valutazione di terapie "universali" nell'ottica di medicina di genere:** terapia del dolore, patologie cardiovascolari e microcircolo, obesità, diabete, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, tumore del polmone, melanoma, Parkinson, infezione da HIV, sclerosi multipla, epilessia, BPCO.

s.montilla@aifa.gov.it