Silvio Garattini e Rita Banzi

Le malattie comuni ad entrambi i sessi non sono eguali nel maschio e nella femmina e si differenziano per vari fattori, inclusi la prevalenza, i sintomi e gli esiti. Esistono anche altre importanti differenze che riguardano le modalità con cui l'organismo degli uomini e delle donne reagisce alla presenza dei farmaci nel corpo umano. Sappiamo anche che la tossicità dei farmaci è differente e che solitamente le donne subiscono maggiormente gli effetti tossici dei farmaci. E' necessario un nuovo approccio nei percorsi di ricerca farmaceutica per sanare questa ingiustizia nei confronti delle donne.

L'approvazione di nuovi farmaci viene attualmente realizzata a livello dell'EMA (*European Medicines Agency*) sulla base delle regole dettate dalla legislazione europea. In pratica, i nuovi farmaci, per essere autorizzati, devono garantire tre importanti caratteristiche: **"qualità, efficacia e sicurezza"**. Questi elementi sono adeguati per farmaci che agiscono sui sintomi o malattie per i quali non siano autorizzati altri trattamenti, ma non sono sufficienti quando siano già disponibili altri farmaci per la stessa

indicazione terapeutica. Infatti, spesso non sappiamo se il nuovo farmaco sia meglio o peggio rispetto a quelli già esistenti, **perché mancano studi di confronto oppure perché come controllo si usa il placebo invece del migliore trattamento in uso nella pratica clinica**. Questa è una situazione

inaccettabile da un punto di vista etico, soprattutto quando si tratta di malattie gravi e croniche, e che va chiaramente a vantaggio delle industrie che commercializzano i farmaci e non della salute pubblica. **Lo scenario cambierebbe completamente se la legislazione stabilisse l'approvazione dei nuovi farmaci sulla base di "qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico aggiunto"**. In questo caso sarebbe necessario fare studi comparativi e dimostrare che il nuovo farmaco migliora esiti importanti di efficacia e/o sicurezza rispetto alle alternative disponibili. Di conseguenza se il nuovo farmaco fosse uguale o inferiore a ciò che abbiamo già non verrebbe approvato; se dimostrasse di essere superiore, gli altri farmaci non avrebbero più ragione di essere utilizzati.

Come è noto, il percorso di ricerca necessario per arrivare all'autorizzazione di un nuovo farmaco è molto lungo e complesso. In linea generale inizia con studi preclinici in vitro e poi in vivo su varie specie animali. **Questi modelli nella stragrande maggioranza sono maschi**, a meno che non si tratti di una malattia che colpisce solo le donne, e giovani. Esaurita la parte preclinica sono tre le fasi cliniche: la **fase 1**, che serve per studiare la farmacocinetica, le tossicità e stabilire la dose massima tollerata, coinvolge in genere soggetti volontari sani quasi esclusivamente maschi. La **fase 2**, che serve per estendere lo studio della farmacocinetica nella popolazione target e per studiare la risposta, è spesso condotta negli uomini. Infine, anche nella **fase 3**, che serve a stabilire l'efficacia del nuovo farmaco, la maggioranza dei soggetti che partecipano agli studi sono uomini adulti prevalentemente nell'età fra 20 e 65 anni. Per la fase 3 sono normalmente necessari due studi clinici, ed entrambi sono realizzati dall'industria interessata a commercializzare il farmaco. Si otterrebbe maggiore obiettività se uno dei due studi fosse svolto da un ente indipendente.

Una delle principali problematiche dell'attuale impostazione del processo di sviluppo e approvazione dei farmaci riguarda la rappresentatività delle popolazioni studiate negli studi clinici. Più del 50 percento della spesa per i farmaci viene utilizzata per **gli anziani che frequentemente non sono inclusi negli studi sperimentali**. Le fragilità, comorbidità, la differente farmacocinetica nelle persone anziane possono alterare significativamente l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, per cui estendere i risultati ottenuti in una popolazione di adulti spesso non è corretto. **Un discorso simile può essere fatto per i bambini,** nei quali i farmaci vengono spesso utilizzati aggiustando le dosi dell'adulto in base al peso corporeo, dimenticando che il bambino non è un piccolo adulto, ma un organismo in crescita sul quale il farmaco potrebbe avere effetti diversi.

Peggio ancora è la situazione delle donne perché negli studi clinici controllati vengono incluse solo quando già la maggior parte delle caratteristiche del farmaco sono state

acquisite nell'uomo (1). Non solo, ma vengono inserite in una percentuale insufficiente e ciò avviene per varie ragioni incluso il rischio di una possibile gravidanza. Si stima che per circa il 75 percento degli studi di fase 3 non sia possibile stabilire il livello di efficacia per l'uomo e per la donna e quindi anche i dati relativi alla femmina vengono accorpati a quelli dei maschi. **Tuttavia, è noto che uomini e donne differiscano per molti aspetti dal punto di vista genetico, epigenetico e ormonale** e ciò causi notevoli differenze nella fisiologia e nello sviluppo e manifestazione delle malattie. Le donne hanno un cromosoma diverso dall'uomo, hanno una situazione ormonale completamente differente, un sistema immunitario più efficace di quello degli uomini.

Se misuriamo nel sangue di donne e uomini 130 parametri ben 102 sono differenti. Dal punto di vista metabolico le donne sono più sensibili degli uomini all'insulina, le donne accumulano i grassi, mentre gli uomini li utilizzano di più per scopi energetici. **Si potrebbe continuare nella descrizione delle differenze legate al sesso,** alle quali si dovrebbero aggiungere le differenze di genere, ancora poco conosciute in medicina, cioè quelle legate alle caratteristiche sociali in cui si costruiscono l'identità, le relazioni, i comportamenti caratteristici degli uomini e delle donne alle varie età dell'infanzia, della maturità e della vecchiaia.

> Date queste importanti differenze, è normale attendersi che le malattie comuni ad entrambi i sessi non siano eguali nel maschio e nella femmina e si differenzino per vari fattori, inclusi la prevalenza, i sintomi e gli esiti.

Ad esempio, **la malattia di Parkinson** avviene nel 30 percento delle donne e ad un'età più elevata rispetto agli uomini. Nei maschi è caratterizzata da rigidità, movimenti oculari e sonnolenza, mentre nella femmina prevalgono i tremori, nervosismo e depressione. La **fibrillazione atriale** è un fattore di rischio per l'ictus cerebrovascolare, ma il rischio è differente fra i due sessi essendo del 5 percento nell'uomo e del 7,4 percento nella donna. Non solo, ma lo stesso numero di **ictus** avviene in metà tempo nella donna rispetto all'uomo. Ciò determina una difficoltà nel calcolare la numerosità dei pazienti da studiare negli studi clinici di fase 3 che valutano nuovi farmaci per ridurre il rischio di ictus; occorre considerare attentamente queste differenze di rischio al fine di evitare sottodimensionamenti del campione per uno dei sessi, il che non è eticamente corretto. Altri esempi di differenze riguardano il **tumore del polmone**. Nelle donne rispetto agli uomini sono più frequenti gli adenocarcinomi, le mutazioni causanti queste neoplasie sono spesso diverse e le donne rispondono meglio alla chemioterapia e hanno una maggiore sopravvivenza. Nel **diabete di tipo 2** gli eventi coronarici sono più frequenti nella donna

rispetto all'uomo. La **sindrome metabolica** nei soggetti con meno di 65 anni è del 65 percento nella donna e del 35 percento nell'uomo. Sempre nelle persone con diabete le **demenze senili** sono più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Anche per la **malattia di Alzheimer** la prevalenza nella donna con più di 65 anni rappresenta i due terzi del totale. Le **sindromi depressive, i disturbi d'ansia, gli stress post-traumatici** hanno una prevalenza doppia nella donna rispetto all'uomo. La descrizione delle differenze potrebbe continuare.

Esistono anche altre importanti differenze che riguardano la farmacocinetica, cioè la modalità con cui l'organismo degli uomini e delle donne reagisce alla presenza dei farmaci nel corpo umano. Il peso, la superficie corporea e la massa muscolare sono maggiori nel maschio, mentre la femmina ha una maggiore massa grassa il che determina una diversa distribuzione del farmaco. **L'assorbimento è diverso** perché il pH gastrico è maggiore nella donna e la motilità intestinale minore. **Il metabolismo epatico è diverso**, a causa di una diversa espressione e azione degli enzimi che interagiscono con i farmaci. Infine, **l'eliminazione renale** è generalmente maggiore nell'uomo rispetto alla donna. Purtroppo, gli studi di farmacocinetica non sono condotti in modo sistematico nei due sessi, quindi non conosciamo completamente l'effetto di queste differenze. Alcuni esempi disponibili evidenziano però che queste differenze possono avere conseguenze cliniche importanti. La stessa dose di **diazepam** induce una doppia concentrazione ematica nella donna rispetto all'uomo. Il **verapamil** viene eliminato per via renale in un dato periodo di tempo per il 65 percento nell'uomo e per il 35 percento nelle donne quando venga somministrata la stessa dose per via orale. Nelle donne sarebbe poi importante studiare la farmacocinetica nell'età riproduttiva rispetto alla menopausa o nelle varie fasi del ciclo mestruale; ad esempio, l'eliminazione del prednisolone è del 16,6 percento in periodo premestruale rispetto al 11,6 ml/min/kg in periodo post mestruale.

Sappiamo anche che la tossicità dei farmaci è differente e che solitamente le donne subiscono maggiormente gli effetti tossici dei farmaci. Otto dei 10 farmaci ritirati dal commercio per effetti collaterali evidenziavano tossicità nella donna. Inoltre, il fatto che non sappiamo quale sia la reale efficacia del farmaco nella donna non ci permette di calcolare con precisione il cosiddetto NNT (*Number Need to Treat*), cioè quante persone dobbiamo trattare perché una abbia un vantaggio. Sulla base di dati indiretti sappiamo ad esempio che una statina somministrata per quattro anni come prevenzione primaria ha un **NNT di 43 per l'uomo e di 148 per la donna**, il che vuol dire che dobbiamo trattare 42 uomini ma ben 147 donne inutilmente perché una non abbia un infarto, ma le 147 donne saranno sottoposte ai numerosi effetti tossici della statina. L'aspirina a basse dosi in prevenzione primaria non è attiva nelle donne. L'idea quindi che la soluzione sia di avere il 50 percento

delle donne negli studi di fase 3 è, sulla base delle argomentazioni presentate, insufficiente perché inseriamo le donne quando dosi, tempi, effetti collaterali sono già stati evidenziati sulla base di dati ottenuti prevalentemente nel maschio. È quindi necessario che lo sviluppo di un farmaco sia effettuato a partire dagli studi in vitro ed in vivo negli animali su due protocolli differenti per il maschio e per la femmina. **Non è etico continuare con le attuali modalità cioè, utilizzare farmaci studiati prevalentemente negli uomini nelle donne. Probabilmente è addirittura illecito.** Occorre quindi un grande sforzo e un cambio di prospettiva in cui prevalga il buon senso, per rendere obbligatori i due protocolli per i farmaci di futura approvazione. Non bisogna però dimenticarsi che dovremmo studiare approfonditamente anche l'efficacia e la tossicità per la donna dei farmaci attualmente utilizzati.

> L'Europa con i suoi Paesi deve rispondere con urgenza e sanare questa ingiustizia nei confronti delle donne.

Silvio Garattini e Rita Banzi. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Bibliografia

1. Garattini S, Banzi R. *Una medicina che penalizza le don*ne. Ed. San Paolo, 2022, Cinisello Balsamo (MI).

Scaricato da ***Saluteinternazionale.info*** | 6