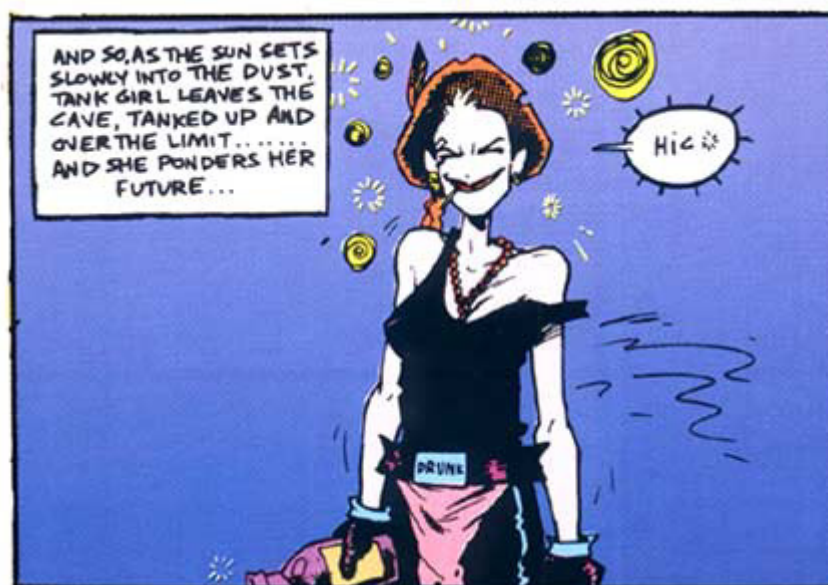


# sperimentazioni cliniche e differenze di genere



---

Traduzione Italiana del Report dello European Community Advisory Board  
Bruxelles, 21 22 23 Febbraio 2003

a cura di Serena ed Eleonora di LILA Como  
editing di Alessandra Cerioli

Maggiori informazioni sulle attività dello European Community Advisory Board su  
<http://www.eatg.org>

## Indice

Introduzione <i>di Alessandra Cerioli</i>	02
Lista dei partecipanti	03
Licenze per i prodotti farmaceutici in Europa: aspetti legati al sesso/genere	04
Ultime informazioni relative agli aspetti di genere nello sviluppo dei farmaci	11
Farmacocinetica, farmacodinamica, e farmacogenetica	24
Generi, razze e HIV	24
Influenze ormonali esogene ed endogene nell'infezione da HIV e nel trattamento	37

## Gruppo di lavoro

Influenze Ormonali e aspetti regolatori	42
Farmacocinetica, farmacodinamica, farmacogenetica, e aspetti regolatori	45
Sicurezza, efficacia, qualità della terapia, e aspetti regolatori	49
Aspetti socio-psicologici, e aspetti regolatori	51
Gravidanza e aspetti regolatori	53
Dibattito	55

## Introduzione

di Alessandra Cerioli Area Salute / Lila Bologna  
[debotcha@tiscali.it](mailto:debotcha@tiscali.it)

Il 21/22/23 febbraio 2003 sono stata invitata a Bruxelles per partecipare ad un meeting di formazione interna organizzato dallo European Community Advisory Board / EATG. Il meeting era organizzato da un gruppo di studio interno all'ECAB chiamato "XX group". "XX" si riferisce alla coppia di cromosomi che distingue le donne dagli uomini ("XY"). L'obiettivo del gruppo è la sensibilizzazione e l'attivismo sui trattamenti rispetto alla differenza di genere.

In questo meeting oltre 30 attiviste e attivisti, provenienti da tutta Europa, hanno lavorato insieme a ricercatrici, rappresentanti delle aziende farmaceutiche, ed all'EMA (Agenzia Europea per la valutazione dei prodotti farmaceutici). Lo scopo dell'incontro era individuare i problemi cruciali relativi alle differenze di genere nel processo di valutazione e approvazione dei farmaci antiretrovirali. Il gruppo ha prodotto una serie di raccomandazioni da inserire nelle: Note for Guidance on the Clinical Development of HIV-Medical Products pubblicato dall'EMA (disponibili all'indirizzo <http://www.nadironlus.org/download/063302en.pdf>)

Cinque gruppi di lavoro condotti da ricercatrici ed esperte in settori specifici che riguardano le differenze tra uomini e donne (ormoni, sicurezza, efficacia e qualità dei prodotti farmaceutici, farmacocinetica, farmacogenomica, aspetti psicosociali, e gravidanza) hanno lavorato sul documento dell'EMA producendo raccomandazioni ed emendamenti da proporre all'EMA.

### Donne e studi clinici

Prima del 1993 le donne erano escluse dalle sperimentazioni cliniche, fatta eccezione per alcune limitatissime patologie tipicamente femminili. Ancora oggi la percentuale di donne arruolate negli studi clinici supera difficilmente il 20% nelle fasi III. Purtroppo questo 20% si avvicina allo zero negli studi che comprendono le prime fasi della ricerca, sia quella condotta sui volontari sani in fase I, che quella di fase II dove si cercano i dosaggi dei farmaci. Il pretesto di questa esclusione è sicuramente legata al sesso biologico che comporta una alta variabilità ormonale, ed ovviamente al rischio della gravidanza.

Ma è inutile negare che vi è anche una differenza di genere che tiene lontano le donne dalle sperimentazioni, e che è in qualche modo legata al ruolo delle donne: all'impegno familiare, alla cura dei figli, o più semplicemente al reddito. Stare in un protocollo a volte significa recarsi almeno 3 volte alla settimana nel centro clinico che può essere distante da casa, e per questo servono tempo e denaro. Sono anche questi alcuni dei motivi che spesso rendono la partecipazione ad uno studio quasi impossibile per le donne.

Attualmente è fuori discussione l'importanza di arruolare un numero significativo di donne all'interno delle sperimentazioni, fin dalle prime fasi della ricerca, per poter ottimizzare una raccolta di dati che, fin dall'inizio, migliorerebbe non di poco la cura delle donne sieropositive anche nella pratica clinica.

Questo documento (tradotto letteralmente dall'inglese) riporta le relazioni più importanti del meeting nella loro interezza comprese di slide, la discussione che è seguita alle esposizioni, la sintesi di quello che è emerso dai gruppi di lavoro, ed i suggerimenti e le integrazioni al documento dell'EMA.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

ECAB

European Community Advisory Board

Partecipanti/Ospiti

Heidemarie Kremer (Germany)	Ulrike Sonnenberg-Schwan (Germany)
María José Vázquez (guest, Spain)	Silvia Pérez (guest, Spain)
Albert Adalsteinsson (Iceland)	Alice Meier-Oehlke (guest, France)
Curth Axelsson (Sweden)	Ritva Karja Lainen-Usher (Finland)
Birgit Mumelter (guest, Austria)	Dimitris Nastos (Greece)
Christophe Palaggi (UK)	Steffan Elfriede (guest, Germany)
Harriet Langanke (guest, Germany)	Karen Beckerman (guest, speaker, US)
Pat Reichelderfer (guest, speaker, US)	Kathy Anastos (guest, speaker, US)
Wim Vandavelde (Portugal)	Svilen Konov (Bulgaria)
Smiljka Malesevic (Serbia)	Olga Blinova (guest, Russia)
Milena Stevanovic (Macedonia)	Maxime Journiac (France)
Eric Welling (Germany)	Birgit Krenz (guest, Germany)
Joyce Dreezens-Fuhrke (guest, Germany)	Alessandra Cerioli (guest, Italy)
Eugene Rayess (guest, France)	Mauro Guarinieri (Italy)
Maria José Campos (guest, Portugal)	Luis Mendao (Portugal)
Veronique Collard (guest, France)	Catherine Kapusta (guest, France)
Sarah Halans (guest, Belgium)	Ilse Kint (guest, Belgium)
Delphine Lucas (guest)	Polly Clayden (UK)

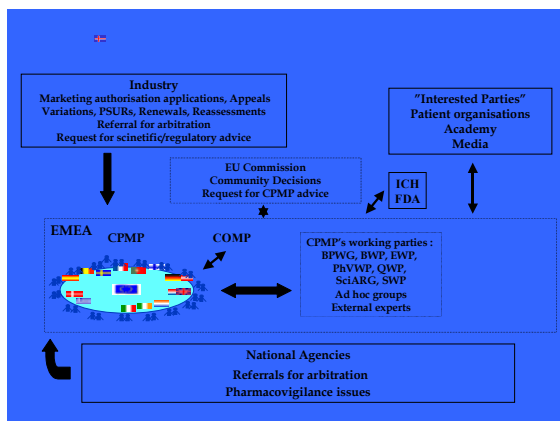
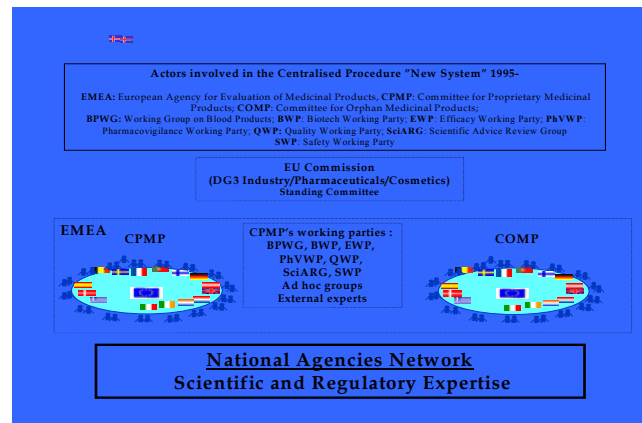
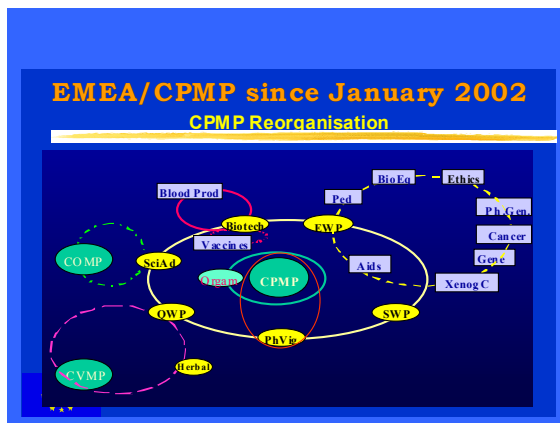
*Minute : Ulrike Sonnenberg-Schwan and Maite Suárez*

## Licenze per i prodotti farmaceutici in Europa: aspetti legati al sesso/genere

Relatore: Dott. Per Nilsson, Agenzia per i prodotti medici /CPMP (EMEA)  
Chair del CPMP e del gruppo di esperti sulle TARV (terapie antiretrovirali)

Nilsson introduce la propria presentazione informando che l'input del EATG è stato molto utile e costruttivo fino ad ora. Per quanto riguarda l'agenzia medica europea e probabilmente è tempo di provare ad approfondire tale relazione ancor di più.

Le seguenti diapositive mostrano la riorganizzazione della CPMP (commissione per prodotti medici di proprietà) a partire dal 2002 gli attori coinvolti nella procedura centralizzata che è stata implementata nel 1995, e le dinamiche attivate fra l'industria, le parti interessate e le agenzie nazionali:



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

A partire dal 1995 la CPMP è stata operativa , da allora il sistema tende a diventare sempre più complesso

Fra i gruppi di lavoro creati si ha la SWP gruppo di lavoro per la sicurezza ( test su animali, sicurezza, necessità di tali studi per i bambini in terapia).

Licenze con riferimento al sesso/genere in Europa:

- Legislazione farmaceutica (2001/83/EC)  
Non ci sono richieste in tali termini
- Linee guida generali  
Per bambini e anziani, non per le donne  
*Farmacocinetica* ( peso corporeo, orario del giorno...genetica ambientale...alcool, fumo... medicazioni, sesso possono interferire e se si ha un motivo particolare... gli studi dovrebbero essere estesi)
- Linee guida area-specifiche  
Non menzionate oppure:  
i pazienti scelti per una sperimentazione clinica devono rappresentare il target della popolazione demografica (sesso, razza...) e caratteristiche cliniche.

Il riassunto globale sull'epidemia, le statistiche regionali e i dati riguardanti l'HIV/AIDS fine 2002 sono mostrati nelle seguenti diapositive UNAIDS

Global summary of the HIV/AIDS epidemic, December 2002			
Number of people living with HIV/AIDS	Total	42 million	
	Adults	38.6 million	
	Women	19.2 million	
	Children under 15 years	3.2 million	
People newly infected with HIV in 2002	Total	5 million	
	Adults	4.2 million	
	Women	2 million	
	Children under 15 years	800 000	
AIDS deaths in 2002	Total	3.1 million	
	Adults	2.5 million	
	Women	1.2 million	
	Children under 15 years	610 000	

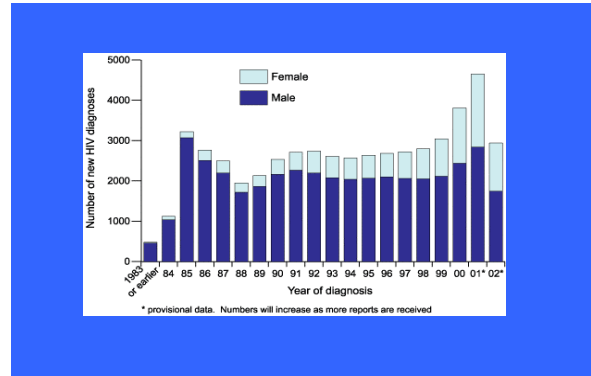
Regional HIV/AIDS statistics and features, end of 2002						
	Epidemic started	Adults & children living with HIV/AIDS	Adults & children newly infected with HIV	Adult prevalence rate <sup>a</sup>	% of HIV-positive adults who are women	Main mode(s) of transmission for those living with HIV/AIDS <sup>b</sup>
Sub-Saharan Africa	late 70s/early 80s	25.4 million	2.5 million	8.9%	58%	Hetero
North Africa & Middle East	late 80s	500 000	83 000	0.3%	55%	Hetero, IDU
South and South-East Asia	late 80s	6.0 million	700 000	0.6%	26%	Hetero, IDU
East Asia & Pacific	late 80s	1.2 million	270 000	0.1%	24%	IDU, Hetero, MSM
Latin America	late 70s/early 80s	1.5 million	150 000	0.6%	20%	MSM, IDU, Hetero
Caribbean	late 70s/early 80s	440 000	60 000	2.4%	50%	Hetero, MSM
Eastern Europe & Central Asia	early 90s	1.2 million	350 000	0.6%	27%	IDU
Western Europe	late 70s/early 80s	570 000	30 000	0.3%	25%	MSM, IDU
North America	late 70s/early 80s	800 000	45 000	0.6%	20%	MSM, IDU, Hetero
Australia & New Zealand	late 70s/early 80s	15 000	500	0.1%	7%	MSM
TOTAL		42 million	5 million	1.2%	50%	

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

A scopi illustrativi, la tabella 1 ( a sinistra) mostra alla fine dell'anno una prevalenza di infezioni diagnosticate in adulti residenti in Inghilterra, Galles, e Irlanda del nord 1996-2002 e le estrapolazioni 2001-2006, in più ( lato destro) il numero delle nuove diagnosi

Table 1 End of year HIV prevalence of diagnosed infection in resident adults, England, Wales, and Northern Ireland: 1996-2000 and extrapolations to 2001-2005\*  
\*2001-2005 extrapolations rounded to nearest 10

Year	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
MSM	9202	10485	11434	12473	13306	14440	15460	16480	17500	18520
Hetero	3502	4406	5336	6620	8154	9060	10210	11380	12520	13670
All other	1502	1534	1639	1651	1553	1640	1670	1690	1720	1740
Total	14206	16425	18410	20745	23017					



Come mostrano le diapositive precedenti, appare evidente che le donne corrono un rischio sempre maggiore di contrarre il virus del HIV

Q: mi scusi, ma ritengo che la GB non sia un esempio valido anche per il resto dell'Europa, dove ci sono differenze considerevoli.

A: Si capisco il suo punto. Volevo solo mostrarvi le tendenze attuali dell'epidemia e penso che i dati mostrati siano comunque rappresentativi.

Eccezioni regolatorie riguardanti il sesso/genere.

Farmaci Antiretrovirali - CPMP NfG (bozza)

- pazienti da studiare
- il numero di donne e individui appartenenti a minoranze etniche dovrebbe essere sufficiente per permettere conclusioni generali sulla sicurezza ed efficacia.

Farmacocinetica

.... bisognerebbe valutare gli effetti specifici di FC legati al sesso/genere del paziente, ad ai possibili effetti sul fegato e sui reni, modificazioni genetiche nella capacità metabolica

.... differenze di sesso/genere nelle interazioni farmacologiche

- Studi confermativi

valutabili se il numero del gruppo studiato permette delle analisi di sottogruppi rispetto anche al... sesso del paziente ed etnia.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Donne in gravidanza

- la necessità di ottimizzare le terapie antiretrovirali per donne in gravidanza è ampiamente riconosciuta, sia per scongiurare il rischio di una terapia sub-ottimale, sia per la problematica delle resistenze virali e la trasmissione verticale. La possibile tossicità (teratogenicità) e le conseguenze a lungo termine per il neonato (per esposizione alla HAART) non sono ancora conosciute. Necessitiamo di studi ben pianificati. Per la maggior parte dei farmaci però, non si hanno dati disponibili se non dopo anni dall'approvazione.
- I ricercatori dovranno impegnarsi nel fornire **dati di follow up attendibili per quanto riguarda l'esposizione del bambino in utero** ad composti anti-retrovirali al meno fino a quando non si raggiungerà uno schema rischi-benefici attendibile.
- Questo può anche includere il supporto attivo di **registri per raccogliere le gravidanze con uso anti-retrovirali**.

Distribuzione a seconda del sesso/genere nella sperimentazione della TARV sono riassunti nella diapositiva qui sotto.

Product	Population	Subjects included in pivotal trials (% women)	Effect of gender on PK
Crixivan (indinavir)	treatment naive + ATZ experienced	~2000 (15%)	AUC 20% higher C trough 30% lower in women
Kaletra (lopinavir/ritonavir)	treatment naive	~650 (20%)	PK data from 194 (144M+50F) do not identify gender as a co-variate
	treatment experienced	~120 (10%)	
Viraceo (tenofovir)	treatment experienced	186 (8%)	limited PK data indicate no major gender effect
	treatment naive	~550 (15%)	
	treatment naive	~600 (26%)	
Zerit ER (stavudine)	treatment naive	~900 (30%)	PK data from IR formulation indicate no gender difference
Atazanavir	treatment naive	~800 (33%)	Exposure 20% lower in men
	treatment experienced	85 (24%)	
Efavirenz	treatment naive	~1000 (10%)	Clearance 20% lower in women
	treatment experienced	~1000 (10%)	

L'uso del Crixivan documentato in circa 2000 pazienti, 15% dei quali donne: riflettevano anche i dati epidemiologici del tempo (anni 90)

Oggi la sperimentazioni su popolazione naive alla terapia riflette la diffusione epidemiologica mista nei nostri ambienti.



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Ricerca per sesso/ genere lacune sulla conoscenza e sulla ricerca:

- storia naturale
- ART
  - Farmacocinetica/interazioni
  - Efficacia e tossicità
  - Tolleranza a lungo termine e tossicità a breve lungo termine**
  - Qualità della vita**
  - Vaccini
  - Prevenzione controllata sulle donne
  - Ecc.

Ottenere le risposte

- CPMP Antiretrovirali NfG ( bozza)
- Oppure, ( studi che confermano la non inferiorità, e di su pazienti naive alle terapie), i dati della ricerca che confermano un rapporto beneficio/ rischio accettabile dopo 24 mesi di terapia, dovrebbero essere disponibili al momento della registrazione. Il database deve mettere a disposizione un'analisi comparativa sulla sicurezza attendibile.
- La conduzione di studi post-registrazione a lungo termine è fortemente incoraggiata, come anche il prendervi parte, o la sponsorizzazione di studi farmaco epidemiologici. ...dovrebbero non essere limitati agli effetti potenziali di vari regimi ART per quanto riguarda la sicurezza/rischio cardiovascolare, ma dovrebbero estesi a altri segnali sulla sicurezza a lungo termine e di rilevanza clinica.
- ....sono implicite componenti legate al sesso del paziente, vi è bisogno di enfatizzare tale aspetto?
- Procedura di consulenza scientifica su CPMP
- può essere usata per includere prospettive legate al sesso/genere in nuovi farmaci.
  - Spingere l'industria farmaceutica affinché trovi delle risorse
- progetto a lungo termine sui rischi cardiovascolari (DAD ecc)
- esplorazione di studi in corso a scopi aggiuntivi

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- coinfezione da HCV/HIV HBV/HIV
- **effetti legati al sesso/genere**
- conclusione
- la rappresentanza femminile in sperimentazioni TARV è bassa, ma non così bassa negli studi confermativi.
- sta migliorando?

La presenza delle donne negli studi ART dovrebbe essere considerata caso per caso nei studi di farmacocinetica.

I benefici della rappresentanza femminile nella fase I è meno ovvia (sulla base della regola generale che l' HIV non “ conosce differenze di sesso”)

Aspetti di genere presi in considerazione

- norme registrative
- sicurezza a lungo termine

Contributo dell'EATG e.V.

- importante
- molto apprezzato perché considerato costruttivo e rilevante

**D: Cosa consideri sufficiente?**

**R:** Quando parliamo di studi di conferma (che provano sicurezza ed efficacia) si intende che i risultati sono statisticamente significativi

**D.** A volte, anche avendo una distribuzione 50/50 potrebbe non essere possibile raccogliere dati sufficienti su questioni specifiche. In questo caso non potrebbero essere necessari studi condotti su un campione di sole donne?

**R:** Visto che l'HIV sta diventando una malattia cronica a lungo termine, quello che probabilmente ci interessa di più è la tossicità a lungo termine, e la tollerabilità. E' ragionevole ritenere che in un contesto di questo tipo le questioni di genere siano anche più importanti.

**D:** E' bello sapere che sei pronto a “raccomandare” una maggiore attenzione alle differenze di genere, ma pensi esista la necessità di usare metodi più incisivi per essere sicuri di ottenere le risposte di cui abbiamo bisogno?

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

R: Effettivamente ci stiamo pensando. Per esempio stiamo cercando di convincere le case farmaceutiche a sponsorizzare studi a lungo termine sul rischio cardiovascolare. D'altra parte la questione relativa alla partecipazione delle donne negli studi con volontari sani non è così chiara. Dovete considerare che in quegli studi non esiste alcun vantaggio per i volontari, e cercare di arruolare più donne potrebbe rallentare l'intero processo ... non mi è chiaro quale sarebbe il vantaggio.

D: Ci sono donne all'interno del CPMP?

R: Sì, ce ne sono. Ma non esistono regole in materia, e la rappresentanza delle donne non è un argomento all'ordine del giorno.

D: Il primo punto è che i suggerimenti non sono sufficienti. La situazione è la stessa per i bambini. Per tale ragione l'inclusione delle donne negli studi clinici deve essere obbligatoria .. suggerire e basta non è sufficiente. Il mio secondo punto è che gli studi di coorte sono ottimi, ma non potranno mai sostituire gli studi randomizzati. Sareste pronti a sviluppare uno studio clinico controllato sulla base dei risultati degli studi di coorte?

R: Beh, sì. Naturalmente l'idea di usare gli studi di coorte per generare le domande a cui trovare risposta negli studi clinici controllati è eccellente. Dobbiamo fare in modo che succeda più spesso.

D: Se rendete obbligatoria la raccolta dei dati sulle differenze di sesso e di genere il resto verrà di conseguenza.

## **Ultime informazioni relative agli aspetti di genere nello sviluppo dei farmaci: la prospettiva nordamericana**

*Speaker: Kim Strubble, PharmD (Tibotec, ex-FDA)*

Fonti utilizzate per la relazione:

- FDA: self learning course for the Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs, Demographic Rule and Clinical Hold Rule
- 7/88, Guidelines for the Format and Content of the Clinical and Statistical Section of NDAs
- 7/22/93, Guidelines for the Study and Evaluation of Gender Differences in Clinical Evaluation of Drugs
- 9/24/97, Proposed Rule on INDs: proposed amendment to Clinical Hold Regulations for Products Intended for Life-Threatening Diseases (rule effective 7/31/00)
- 2/11/98, Final Rule on INDs and NDSs, 21 CFR parts 312 and 314

Premessa:

- Prima del 1993 vi era una crescente preoccupazione rispetto al rischio di non riuscire a raccogliere dati sufficienti sugli effetti collaterali nelle donne durante la fase di sviluppo dei farmaci
- Tali preoccupazione nasceva dall'analisi delle seguenti fonti:
  - o analisi dei dati relativi agli studi clinici pubblicati (es, malattie cardiovascolari) indicavano una significativa assenza delle donne in moltissimi studi clinici
  - o pochi studi sull'effetto della fisiologia femminile (ciclo mestruale, menopausa)
  - o i regolamenti del 1977 escludevano l'arruolamento delle donne in età fertile nelle prime fasi degli studi clinici

Per darvi una prospettiva storica analizzeremo le linee guida del 1977:

- Le donne potenzialmente in età fertile erano escluse dagli studi clinici (fase 1 e fasi 2 precoci)
  - o Gli studi di fase I e II non hanno alcun obiettivo terapeutico, con la sola eccezione delle malattie potenzialmente fatali
- Le donne potenzialmente in età fertile potevano partecipare agli studi di efficacia (fasi 2 avanzate e 3) se:
  - o Durante la fase 1 e 2 erano state raccolte informazioni sufficienti e adeguate sull'efficacia e sulla sicurezza

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- Nel corso degli studi sugli animali erano stati condotti studi di teratogenicità e sulla possibile interferenza con le funzioni riproduttive
- Le donne potenzialmente in età fertile potevano ricevere farmaci sperimentali nelle prime fasi se:
  - I farmaci erano sviluppati per il trattamento di malattie potenzialmente fatali, con l'obiettivo di curare tali malattie, o prolungare la sopravvivenza
  - I tal caso i farmaci potevano essere utilizzati anche in mancanza di studi sugli animali
- Il risultato delle linee guida del 1977 fu che le donne non venivano arruolate negli studi clinici, con la sola eccezione di alcune malattie potenzialmente fatali (AIDS e cancro)

Le linee guida del 1993

Razionale:

- I farmaci dovrebbero essere studiati - prima della loro approvazione - su soggetti che rappresentino l'intera gamma di pazienti che probabilmente riceveranno il farmaco una volta commercializzato

Per tale ragione gli sponsor degli studi dovrebbero:

- arruolare negli studi pazienti rappresentativi della popolazione che userà il farmaco una volta commercializzato
- prevedere opportune sotto-analisi per eventuali differenze tra le varie sottopopolazioni
- studiare eventuali differenze tra i sottogruppi, rispetto alla farmacocinetica
- condurre studi mirati per verificare eventuali differenze emerse negli studi principali, con particolare riferimento alla farmacocinetica

Le raccomandazioni delle linee guida del 1993 si basavano su:

- variazioni nella risposta al farmaco, tra cui variazioni dovute al genere (PK)
- variazioni di genere:
  - effetto degli ormoni endogeni/esogeni
  - peso corporeo, età, razza
  - malattie sottostanti
  - terapie concomitanti
- differenze di genere rispetto alla farmacodinamica e all'efficacia

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- Inclusione di entrambi i sessi negli studi clinici
  - o nello stesso studio dovrebbero essere arruolati pazienti di entrambi i sessi
  - o l'FDA è preoccupata rispetto alla variabilità dei dati (gli studi dovrebbero includere misure appropriate per aggiustare tale variabilità o prevedere gli opportuni aggiustamenti)

Analisi degli effetti collaterali in base al genere:

- analisi per rilevare l'influenza del genere dovrebbero essere analizzati in studi specifici e nell'analisi generale dei dati
- La potenza degli studi dovrebbe essere tale da rendere possibile osservare grandi differenze, visto che differenze ridotte non vengono considerate clinicamente importanti
- Il risultato delle analisi potrebbe rendere necessari ulteriori studi

Sospensione degli studi clinici, 2000

L'FDA può interrompere qualsiasi studio clinico, anche in corso, se:

- lo studio riguarda una malattia o condizione potenzialmente fatale, e la malattia colpisce entrambi i sessi, e donne e uomini in età riproduttiva vengono colpiti dalla malattia, ciò nonostante uno dei due sessi è stato escluso dallo studio clinico sulla sola base del rischio relativo alla funzione riproduttiva

Tale norma non è applicabile agli studi condotti su volontari sani

Razionale per le norma sulla sospensione degli studi clinici, 2000:

- L'FDA si è impegnata a favorire l'accesso, e ad accelerare l'approvazione di nuovi farmaci per il trattamento di malattie e/o condizioni potenzialmente fatali
- Sulla base di principi etici le considerazioni di genere non dovrebbero portare all'esclusione dagli studi clinici relativi a malattie e/o condizioni potenzialmente fatali
- Esistono già meccanismi disponibili in grado di proteggere le persone arruolate negli studi clinici dai potenziali rischi
- L'FDA è interessata ad acquisire maggiori dati specifici per genere, specialmente se relativi alle popolazioni che useranno il farmaco una volta registrato

La norma sulla sospensione degli studi clinici

- Non ha funzioni punitive

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- La norma viene applicata solo dopo aver tentato ogni altra strada

La norma sulla sospensione degli studi clinici e l'HIV/AIDS

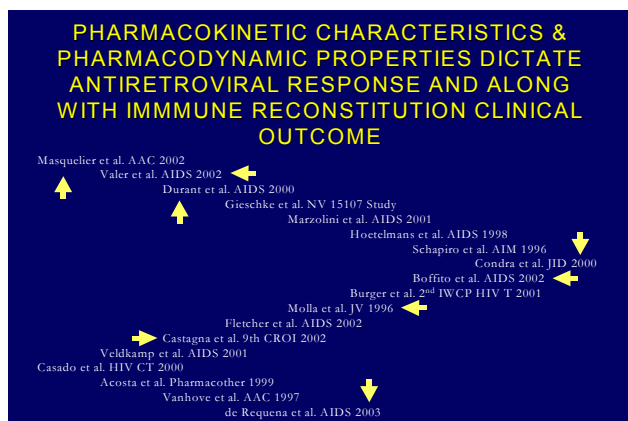
- Molte donne sieropositive sono in età riproduttiva
- Tale norma previene la loro esclusione dagli studi clinici qualora tale esclusione sia motivata solamente dal rischio potenziale sulla funzione riproduttiva
- La divisione sui farmaci antiretrovirali (e il CBER)
- Incoraggia gli sponsors ad arruolare donne appartenenti a tutte le fasce d'età fin dalle prime fasi dello sviluppo

Sostiene il concetto secondo il quale ogni donna eleggibile dovrebbe decidere autonomamente rispetto ai possibili rischi

## Farmacocinetica, Farmacodinamica, Farmacogenetica

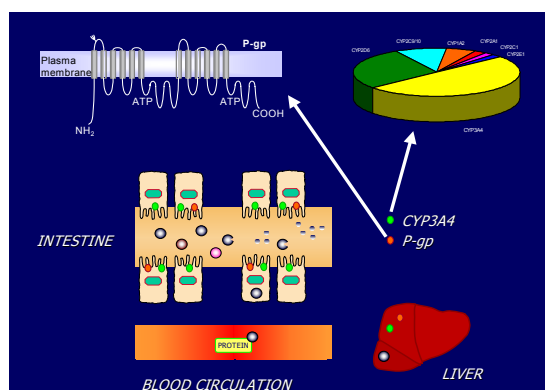
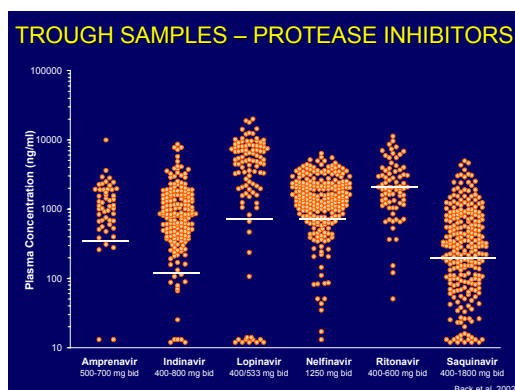
Relatrice: Marta Boffito, Università di Torino, Università di Liverpool

Le caratteristiche della Farmacocinetica e le proprietà della Farmacodinamica condizionano le risposte antiretrovirali unitamente al risultato clinico di ricostituzione immunitaria. Una selezione degli studi più rilevanti hanno preso in considerazione delle alte concentrazioni di plasma e le caratteristiche virali, come è indicata nella diapositiva qui sotto:



Campioni di pazienti in terapia con gli Inibitori della Proteasi hanno dimostrato molte variabili, come dimostrano le diapositive qui di seguito (diapositiva di sinistra).

A destra, un grafico mostra come l'enzima complesso CYP 3A4 e la proteina P-gp hanno campo d'azione:



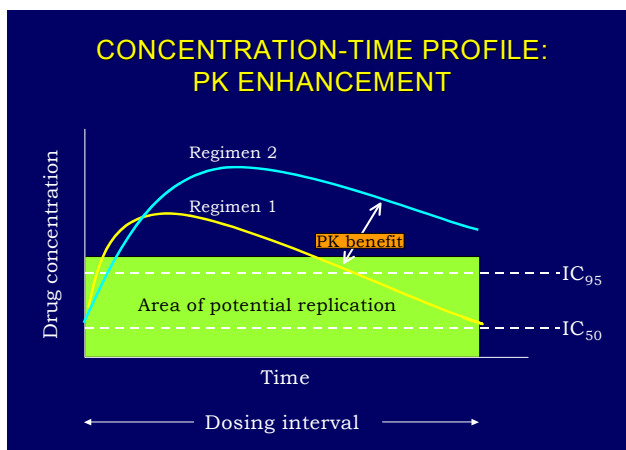
NNRTI e gli Inibitori della Proteasi sono entrambi substrati dell'enzima complesso CYP3A4, cio' significa che essi racchiudono gli enzimi che costituiscono l'enzima complesso e quindi possono essere metabolizzati. Altrimenti non potrebbero essere metabolizzati.



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
 (traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Le proteine delle transmembrane sono una sorta di portieri della cellula. Essi hanno la funzione di "protettori" della cellula ma allo stesso tempo le terapie devono essere in grado di sorpassarli, in modo da entrare nella cellula e agire farmacologicamente

La prossima diapositiva graficamente dimostra il profilo di concentrazione-tempo, la crescita della Farmacocinetica e IC95 e IC90



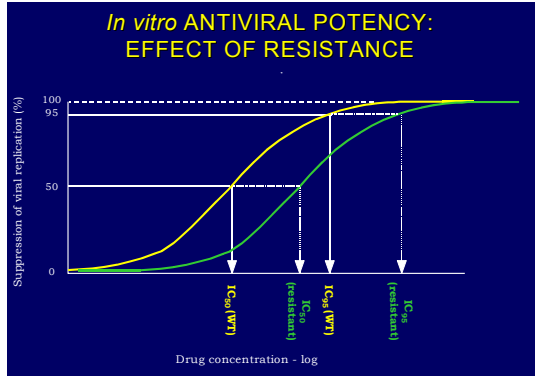
IC50 E IC 90: IC ( Concentrazione Inibitoria) sono parametri misurati in vitro: sono la quantità di farmaco necessaria per inibire la replicazione del 50% e del 90% di una specifico ceppo virale.

Il range di "avallamento" della concentrazione: esiste un consenso circa il fatto che i livelli minimi di farmaco dovrebbero essere entro o sotto le seguenti gamme (per i trattamenti naïve - del virus di tipo "wild"):

Medicinale	Gamma di Concentrazione:
Saquinavir	100-200
Ritonavir	1500-2100 (solo singolarmente)
Indinavir	80-100
Nelfinavir	700-1000
Amprenavir	400
Lopinavir	700-1000
Nevirapina	3400
Efavirenz	1000-1100

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
 (traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Sono mostrate nelle diapositive qui sotto gli effetti di resistenza alla potenza antivirale (in vitro), più altri rilevanti parametri, nella Farmacologia in HIV, :  
 IQ, Inibitore Quotient =  $C_{trough}/IC_{50}$  (fenotipo)



$$IQ = \frac{C_{trough}}{IC_{50} \leftarrow \text{phenotype}}$$

$$vIQ = \frac{C_{trough}}{IC_{50} (wt) \times \text{Virtual Phenotype}}$$

$$NIQ = \frac{C_{trough}/IC_{50} (wt) \text{ of patient}}{C_{trough}/IC_{50} (wt) \text{ of reference}}$$

$$gIQ = \frac{C_{trough}}{N \text{ mutation (genotype)}}$$

$$freeIQ = \frac{\text{Free } C_{trough}}{IC_{50} \text{ Free}}$$

Purtroppo, non si hanno riscontri circa che cosa esattamente quei parametri misurano e come lo fanno. Gli studi, proseguono cercando di chiarire questi punti e cercando di fare chiarezza su quale dovrebbe essere l'applicazione nella pratica clinica. Nella slide sotto mutazioni di resistenza Hiv-1 in pazienti a multi- trattati (significa in media 5.4 anni di somministrazione di antiretrovirali, n=253):

## L' uso clinico di Lopinavir/Ritonavir in una situazione di terapia di salvataggio: Farmacodinamica e Farmococinetica

Scopo: per studiare sia la Farmacocinetica che il profilo genotipo dei pazienti con assunzione degli Inibitori della Proteasi, che hanno iniziato la terapia LPV/RIT in seguito al fallimento terapeutico con i regimi contenenti gli Inibitori della Proteasi

N= 35

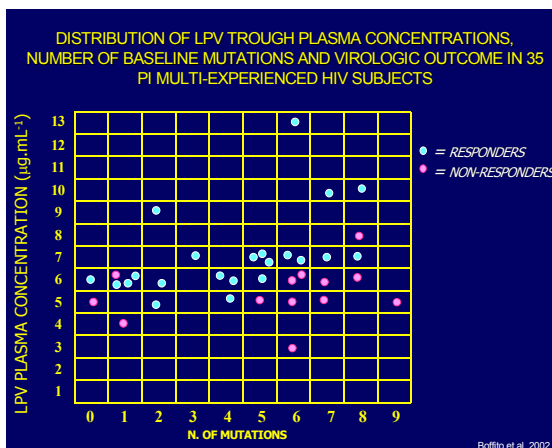
Tempo medio di controllo = 10 mesi

Rispondenti: 22 pazienti hanno riscontrato e mantenuto la soppressione virale inferiore a 50 copie



Non-rispondenti: 13 pazienti hanno avuto livelli misurabili di duplicazione del HIV alla conclusione dello studio

Significato della mutazione a livello del Controllo:  $4.6 \pm 2.6$ ; rispondenti  $4.2 \pm 2.4$ ; non-rispondenti  $5.4 \pm 2.9$ ;  $p=0.194$

Le seguenti diapositive mostrano la distribuzione della concentrazioni minime nel plasma di LPV, il numero di mutazioni in linea di base, e i risultati virologici nei 35 soggetti con la terapia degli Inibitori della Proteasi in HIV e suddivisi tra femmine e i maschi



FEMALES vs. MALES

	 n = 7	 n = 28	p
Body weight (Kg)	$44.7 \pm 2.2$	$70.2 \pm 7.1$	0.001
LPV $C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	$7.5 \pm 1.5$	$5.5 \pm 1.7$	0.012

Boffito et al. 2002

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Interessante da rilevare, tutte e 7 le donne coinvolte nello studio erano rispondenti al trattamento: probabilmente a causa del più basso peso corporeo, come indicato sopra. In conclusione, la Farmacocinetica integrata e la resistenza esaminata nella gestione clinica della infezione da HIV è molto importante soprattutto nei pazienti pretrattati in cui può essere possibile l' aumento della dose di LPV/RIT per ottenere una risposta virologica migliore.

**Q: Avete correlato i livelli con gli eventi avversi (Aes)?**

**A: Sì naturalmente. Nel nostro studio le donne non hanno sperimentato più "Aes" degli uomini. Ora però non è completamente chiaro come interagisce con LPV. Con l'altri farmaci (nevirapina ed indinavir) è dimostrato che la farmacocinetica è collegata con "Aes".**

Le concentrazioni di RTV e gli effetti secondari (genere considerato) e la variabilità della Farmacocinetica di IDV causata dal genere, sono ricapitolati nelle diapositive qui sotto:

	Weight (kg) (mean)	BMI (mean)	Gender (M/F)	RTV C <sub>max</sub> (mg/L) (median)	RTV C <sub>min</sub> (mg/L) (median)
Adverse effects (n=11)	57.3	21.6	2/9	26.7	12.6
No adverse effects (n=10)	66.8	23.3	6/4	16.2	7.5
<i>p</i>				0.001	0.002

Gatti et al. 1999

	n	CR (median)	ADVERSE EFFECTS (% pts)	DOSE REDUCTION TO 600 or 400 TID AFTER AE OCCURENCE (% pts)
<b>F</b>	220 <small>(227 from pts on IDV 800 TID)</small>	1.18	17.4	9.7
<b>M</b>	94 <small>(61 from pts on IDV 800 TID)</small>	0.96	6.6	1.1
<i>p</i>		0.19	0.03	< 0.01

CR = concentration ratio (individual value vs population value)

Burger et al. 2002

NESSUNA differenza significativa fra gli uomini e le donne, ma più donne in Aes ed una maggior riduzione della dose di farmaco tra loro.

Terapia ARVs e genere: un certo genere di risultati relativi sono indicati nelle diapositive qui sotto, più una diapositiva interessante che ricapitola i dati della Farmacocinetica raccolti in donne HIV+ in gravidanza con trattamento saquinavir/rit:

STUDY	DRUG	N OF PTS/SAMPLES	RESULTS	COMMENTS
ACTG 241	AZT ddI NVP	82/273, 175/604, 172/597	NVP CL/F < 25% in F (3.02 vs. 3.97 L/h)	only 10 F/82 pts
NUCA 3001/3002	3TC	394/1477	No influence of gender on CL/F (data were corrected by weight)	Disagreement with previous data
ACTG 359	SQV	186/1022	F showed a 53.3% decrease in CL/F	> risk of toxicity

F SHOW < CLEARANCE → > RISK OF ADVERSE EFFECTS

PARAMETER	GESTATION (n=13)	L&D (n=6)	POST-PARTUM (n=9)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4347 (1023-6785)	2302 (11068-9706)	5772 (808-15604)
T <sub>max</sub> (h)	4 (1-8)	4 (2-4)	4 (2-6)
C <sub>12</sub> (ng/mL)	696 (214-6159)	784 (421-3711)	2056 (216-9946)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	30164 (8121-63000)	15370 (8105-69540)	40287 (5225-108397)
CL/F (L/h/kg)	0.43 (0.18-1.1)	0.53 (0.13-1.3)	0.27 (0.1-1.9)
V/F (L/kg)	236 (11046-27)	41 (10-12.1)	174 (0-615.3)
t <sub>1/2</sub> (h)	3.78 (3.3-7.0)	6.2 (4.2-7.5)	4.29 (2.9-7.5)
Wt (kg)	66.8 (47.7-99.5)	66.4 (50-81.6)	61.8 (45.9-75.9)

SQV/RTV PK WAS SIGNIFICANTLY DIFFERENT DURING GESTATION/L&D COMPARED WITH 6 WEEKS POST-PARTUM

Accosta et al. 2002

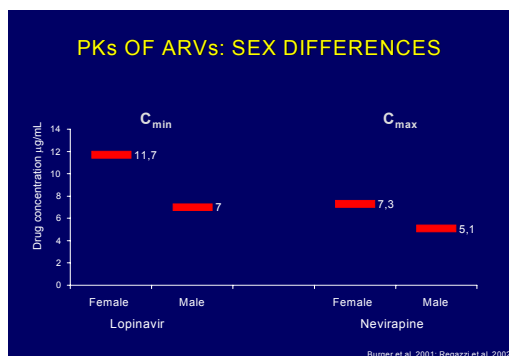
Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Estremamente differente e' la Farmacocinetica per la terapia saquinavir/rit che dipende dal momento della gravidanza in cui possono essere osservati questi dati

**Q: Perché?**

**A:** Il volume del corpo cambia enormemente durante la gravidanza. Noi non sappiamo mai veramente laddove stiamo somministrando abbastanza terapia. Si può notare che i livelli sono estremamente bassi durante il parto e al contrario più alti dopo il parto.

Molto di più delle differenze di sesso e la Farmacocinetica della terapia ARVs (lopinavir e nevirapina). Come suggerito da questi dati, i parametri della PK sembrano essere i responsabili dell'alto livello di tossicità del NVP nelle donne in Cmax:



PK parameter	F	M	P
C <sub>min</sub> (µg/ml)	3.17 ± 1.7	3.6 ± 1.8	> 0.05
C <sub>max</sub> (µg/ml)	7.3 ± 4.0	5.1 ± 2.1	< 0.04
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/ml)	117.34 ± 42.49	98.24 ± 43.02	> 0.05
CL <sub>r</sub> (L/h)	3.9 ± 1.7	5.0 ± 2.4	> 0.05
CL <sub>r</sub> (L/h/kg)	0.076 ± 0.036	0.076 ± 0.036	> 0.05

Una possibile soluzione puo' essere che e' meglio non assumere terapia piuttosto che avere un'inadeguata concentrazione.

**Q: Così' bisogna avere sempre un'arma per ridurre la trasmissione quando sei in HAART?**

**A:** Effettivamente come non esiste correlazione tra la concentrazione nel plasma e la concentrazione nel tratto vaginale, si effettivamente può avere un effetto nella trasmissione (e sulla MTCT materno/fetale)

**Q: Le differenze di clearance ( capacità di eliminare il farmaco dall'organismo dopo averlo metabolizzato) hanno qualcosa a che fare con le basse concentrazioni?**

**A:** Sì effettivamente. L'eliminazione dell' terapia ARV e' principalmente effettuata dal fegato e la clearance nelle donne è più bassa. Forse e' utile dare una riduzione della dose per avere gli stessi livelli che si riscontrano nell'uomo.

**Q: Realmente, io penso che non sappiamo perché accade che la clearance è più bassa nelle donne: ormoni, peso corporeo, genomica.**

## Conclusioni

Le donne sono escluse da numerosi studi, generalmente per i seguenti motivi:

- fluttuazione degli ormoni durante il ciclo pre-mestruale
- rischio di gravidanza
- l'uso di anticoncezionali orali

Questi a loro volta modificano l'equilibrio dell'elettrolito ed influenzano il metabolismo della terapia che aumenta la variabilità intra individuale della Farmacocinetica.

Fattori responsabili del genere di variabilità della Farmacocinetica:

Massa del corpo (composizione qualitativa e quantitativa)

- peso corporeo: più sui maschi, l'effetto sulla distribuzione e sulla soppressione delle terapie è dovuto alla differenza nella massa muscolare, nei volumi dell'acqua, nel flusso di sangue e nelle funzioni organiche.
- percentuali totali di grasso: normalmente più elevato nelle femmine, ha un effetto sul volume di distribuzione delle terapie lipofile

Possono esserci conseguenze cliniche sulle terapie nei casi di obesità, gravidanza, legate alla FC

Alcuni studi inoltre evidenziano una differenza significativa nella Farmacocinetica fra Femmine e Maschi dovute alle differenze enzimatiche della CYP. La condizione ormonale può svolgere un ruolo importante.

Altri fattori responsabili:

- assorbimento: secrezioni gastriche e periodo di effetto gastrico di transito (non molto documentato)
- Effetto di genere sulla clearance della terapia: dati contraddittori
- Legame proteico
- L'effetto età è dipendente di genere
- Farmacocinetica-Farmacodinamica: risultato
- Situazioni particolari: ciclo mestruale, gravidanza, menopause

## Suggerimenti per il futuro

- Includere una rappresentanza significativa di donne negli studi di fase I/II di TARV

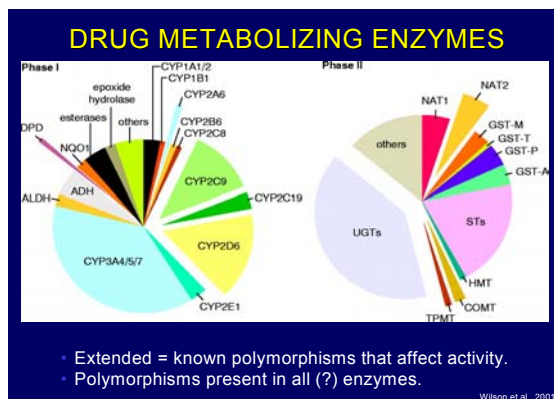
Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- sviluppo dei protocolli di studio che permettono un confronto valido fra la Farmacocinetica nella Femmina e nel Maschio
- analisi dettagliata dei fattori responsabili delle differenze fra le femmine e maschi e le spiegazioni conseguenti
- differenze di genere dell'introito in terapia ARV nella Farmacocinetica in considerazione degli studi di fase IV

Farmacogenomica

La farmacogenomica può essere utile per le terapie che hanno le variabili cinetiche e dinamiche, come la TARVs, incrementare l'incidenza dei regimi attuali delle terapie, superante i problemi connessi alle variabilità cinetica della TARVs per ridurre bruscamente la tossicità di breve e lunga durata.

Gli enzimi ed i polimorfismi nei geni di CYP 450 sono gli addetti al metabolismo della ARVs è indicata nelle diapositive qui sotto. Tutti quegli enzimi sono polimorfici: hanno delle piccole differenze di alleli che cambiano delle proteine (enzimi), che sono quelle un po' differenti le une dalle altre, in modo che, una terapia possa “piacere” ad una proteina più o meno.



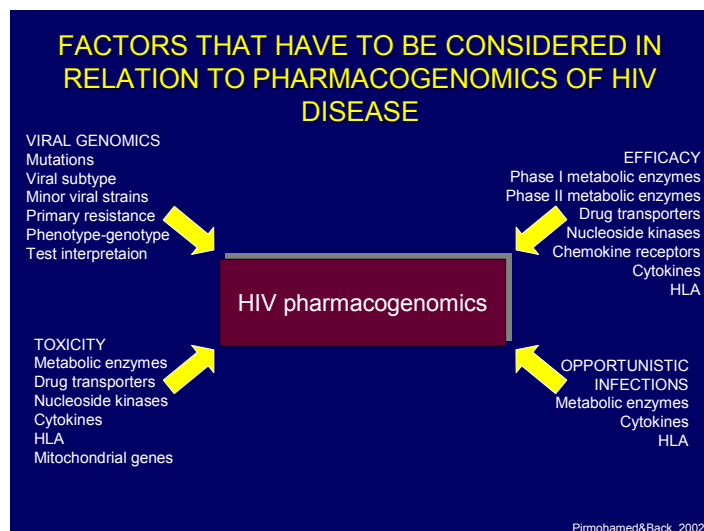
**POLYMORPHISMS IN THE CYP 450 GENES INVOLVED IN DISPOSITION OF ARVs**

Enzyme	Major Variant Alleles	Allele Frequencies	
		Caucasians	Orientals
CYP2C9	CYP2C9*2	8-13	0
	CYP2C9*3	7-9	2-3
CYP2C19	CYP2C19*2	13	23-32
	CYP2C19*3	0	6-10
CYP2D6	CYP2D6*4	12-21	1
	CYP2D6*5	4-6	6
	CYP2D6*10	1-2	50
	CYP2D6*17	0	?
	CYP2D6*2xN	1-5	0-2
CYP3A4	CYP3A4*1B	3-4	0
	CYP3A4*2	3	0
	CYP3A4*3	0	<1

Q: Esiste un effetto di sesso e genere nel polimorfismo dell'enzima CYP 3A4?  
A: Si, Sembra che ci possa essere, ma ancora non lo conosciamo

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Per riassumere, le seguenti diapositive mostrano questi aspetti di farmacogenetica che devono essere considerati in relazioni al virus HIV:



**Q: Esiste un compendio sviluppato per inibire l'azione della proteina P-gp?**

**A: Alcuni autori pensano che alcuni Inibitori della Proteasi inibiscono la P-gp. Ketoconazol, verapamil, e le altre terapie, sono anche inibitori della P-gp**



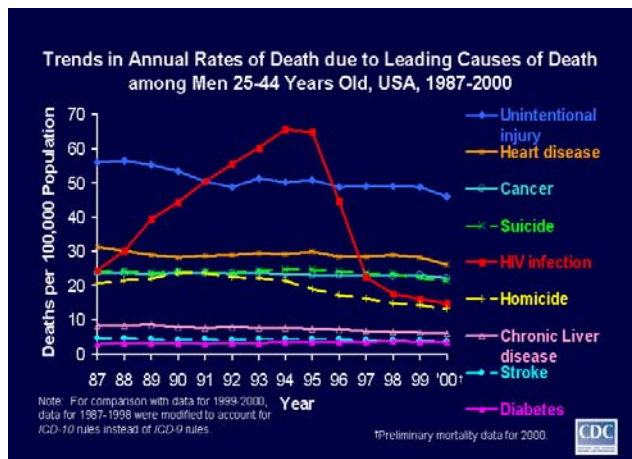
## Generi, razze e infezione da HIV

Relatrice: Kathy Anastos, MD, Ricercatore Principale, NYC Bronx. Studio sull'Hiv: interazione con le donne (WIHS)

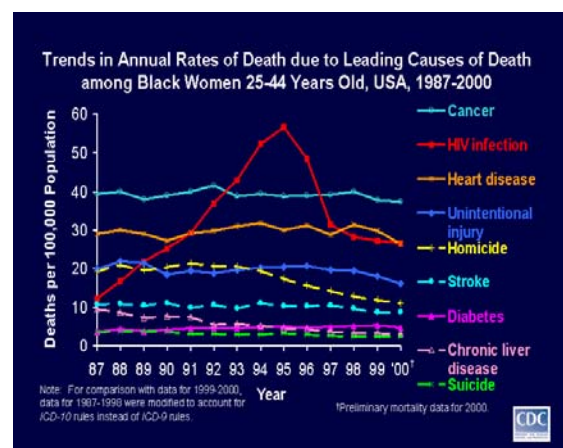
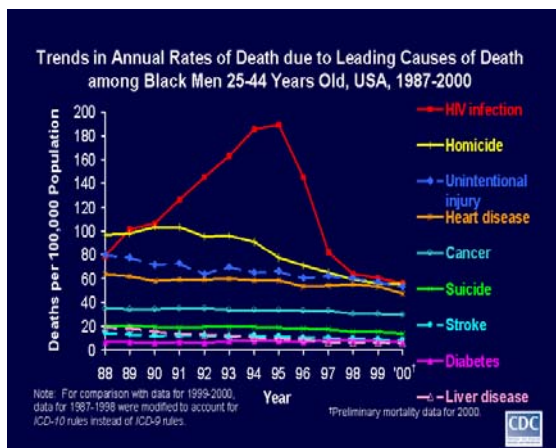
Kathy Anastos rivedrà parecchie sezioni dell'ordine della riunione: differenze di sesso in indicatori sostitutivi, efficacia del trattamento antiretrovirale nelle donne e degli ultimi risultati dal WIHS.

La presentazione inizia con una rassegna delle figure epidemiologiche dagli Stati Uniti illustrati da una serie di curve (anni 1987 - 2000) come indicato nelle diapositive qui sotto:

Le tendenze annuale del tasso di mortalita' divise per causa di morte fra gli uomini 25-44 anni (linea rossa HIV)

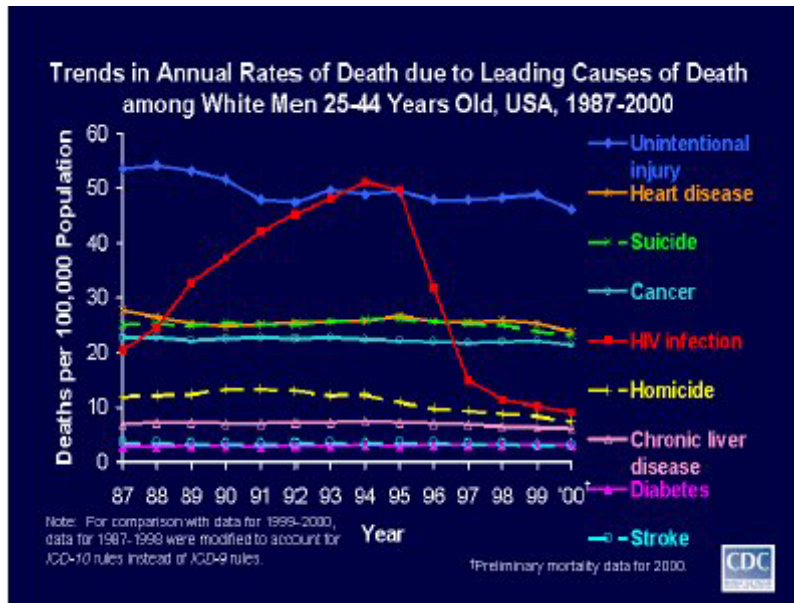


Lo stesso vale per gli uomini neri (sinistra) e le donne nere:



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

L'epidemia di HIV/AIDS era straordinaria in due sensi: L'enorme incidenza che si e' presentata e il successo dei relativi trattamenti. La difficoltà più grande della malattia cade chiaramente sull'uomo nero. Si veda la diapositiva seguente per le tendenze dei tassi annuali di morte dovuti alle cause conducenti alla morte fra gli uomini bianchi per stessi gruppi d'età ed anni:



Che cosa sta accadendo? Abbiamo pensato di esserci quasi vicini. Ma forse ci sono altre cose là che dobbiamo capire.

Quali risultati possono essere collegati agli incrementi delle differenze fra la popolazione base:

- accesso
- aderenza
- altre eziologie culturalmente risolte
- biologia: immunopatogenesi, farmacogenetica, ormoni....

In questo punto successivo, probabilmente possiamo cominciare a capire che cosa gli ormoni fanno, non solo nei confronti delle terapie, ma anche all'infezione da HIV in se.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Alcune conclusioni: da considerare quando si e' in presenza di HIV e genere/razza incluse:

- meccanismo e patogenesi
- implicazioni per sanità pubblica (sviluppo vaccini, trasmissione sessuale, risposta al trattamento)
- Implicazioni Cliniche (storia naturale non trattata, storia trattata -HART- e parametri di cura clinica)

Una considerazione importante: Carica virale del HIV per genere e razza.  
Alcuni risultati importanti sono ricapitolati qui sotto:

QUANTITATIVE HIV-1 RNA BY GENDER AND RACE				
STUDY	HIV-1 RNA			
	WOMEN	MEN	BLACK	WHITE
<b>Seroprevalent</b>				
Katzenstein 1996	3.92	4.27	3.99	4.27
Farzadegan 1998	3.53	3.95		
<b>Seroincident</b>				
Lyles 1999	3.69	4.05		
Sterling 2001	4.18	4.71		

Ora e' accertato che le cariche virali sono più basse nelle donne che nell'uomo.  
Le differenze non sono insignificanti: un terzo di un ceppo è più della differenza fra 10.000 e 30.000 copie, per esempio.

Inoltre, sappiamo che mentre la malattia e' in progressione e CD4 diventano più bassi, le differenze dalla cariche virali al finale convergono.

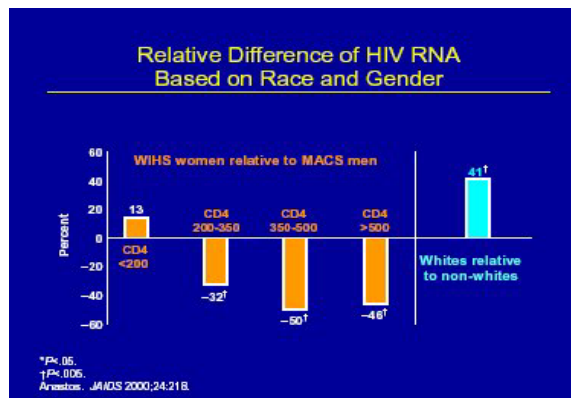
Inoltre, i dati dagli WIHS indicano che ci sono differenze quantitative di genere nell' RNA Hiv-1 nei bambini della stessa grandezza e sesso come negli adulti.

Le differenze nelle corti di sieroprevalenza e di sieroincidenza: è la differenza che c'e' fra la persone che sappiamo si sono appena infettate e quelle che sappiamo QUANDO si sono infettate, rispettivamente. Così interpretare i dati delle cariche virali può essere ingannevole.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Le diapositive sotto ricapitolano i dati dal WIHS e dal gruppo dei MACS più la differenza relativa del RNA del HIV basata sulla razza e sul genere (Una donna WIHS legata ad un uomo MACS). Inoltre sotto, la tabella mostra i cambiamenti di CD4 all'anno sia in WIHS che in MACS (i partecipanti che iniziarono il percorso di controllo erano con più di 500 CD4):

Cohort Characteristics		
	WIHS	MACS
N	1268	1604
Enrolled	1994-1995	1983-1984
Median age, y	36.6	33.5
Race/ethnicity, %		
White	18	88
African-American	57	4
Latino	22	6
Other	3	1
IDU history, %	43	13
Symptomatic, %	30	7



Il gruppo di WIHS è impostato come studio sulla storia naturale ed ora e' un gruppo sulla storia dei trattamenti. Dopo il ri-arruolamento di 2002 WIHS, si contano 3.781 donne.

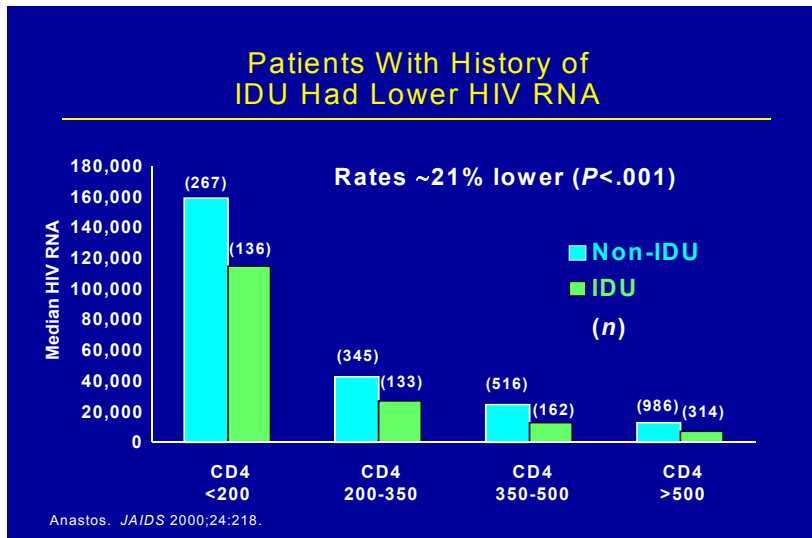
E' principalmente un gruppo di donne di colore con il livello economico molto basso (approssimativamente 6.000 dollari/anno in media). Certamente una popolazione abbastanza omogenea. Non si possono confrontare i dati dei WIHS e dei MACS sotto molti aspetti.

Tuttavia, l'ipotesi che le donne appartenenti a minoranze etniche sono differenti dagli uomini bianchi potrebbe essere plausibile.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
 (traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Le appartenenti alla minoranze etniche sono sempre più rappresentate tra popolazione generale infettata da HIV-: attualmente c'e' più dell' 80% del totale delle donne HIV+ negli Stati Uniti e uomini di colore, che sono effettivamente la meno popolazione studiata in assoluto.

E' interessante che pazienti con storia di IDU (tossicodipendenti) ha avuto RNA del HIV più basso, come indicato qui di seguito:



Considerando che le differenze nel genere e nella razza sono dovute all'ospite, le differenze su IDU sembrano relative al tipo di virus.

Genere, VL e sviluppo del AIDS: alcuni dati molto interessanti studiati da Sterling, indicano la progressione al AIDS (n=202) come ricapitolato qui sotto:

**Gender, Viral Load, and Development of AIDS**

**Quantitative HIV-1 RNA at Baseline (N = 202)**

	Median HIV RNA		
	All	Progressed to AIDS	No Progression to AIDS
Female	15,103	17,149	12,043
n =	46	15	31
Male	50,766	77,822	40,634
n =	156	29	127

Sterling. *NEJM* 2000;344:720.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Non si tratta di una così grande la differenza di VL, così si ha il sospetto che probabilmente lo sviluppo al AIDS di molte di quelle donne potrebbe essere evitato se avessero iniziato il trattamento.

La corte SEROCO inoltre ha fornito alcuni dati molto interessanti sulla storia naturale del HIV e il genere. La corte sono un grande strumento per la gran massa di dati che possono contenere (WIHS ha un milione di esemplari congelati).

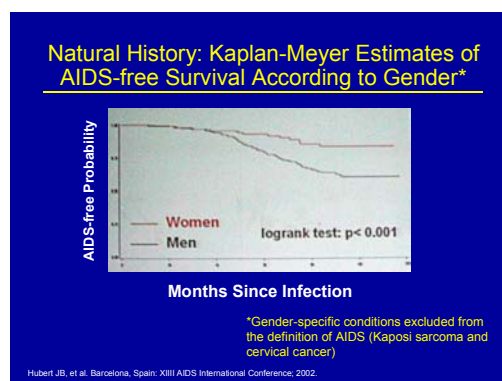
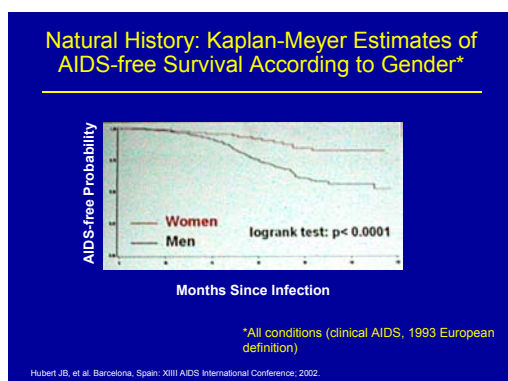
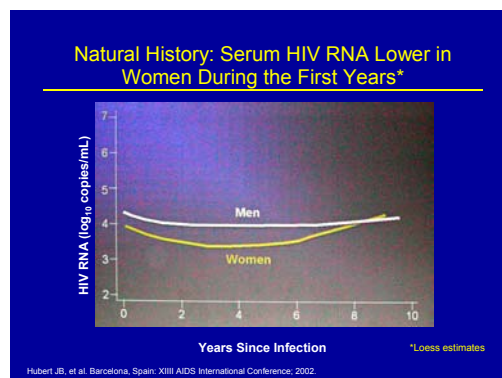
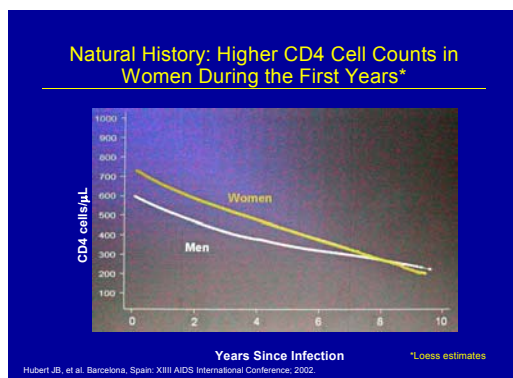
Popolazione e metodi dal gruppo di SEROCO:

- 424 sieroconvertiti con un intervallo di meno di 2 anni fra l'ultimo ELISA negativo e il primo positivo o un' incompleto Western BLOT; arruolato entro 2 anni della data valutata dell'infezione

- controllo medio fino ad aprile del 1996: 78 mesi
- misure longitudinali del carico virale valutato dal siero congelato (video; limite di segnalazione: 200 copie): Significa, 7 campioni per paziente.

Donne in base alla VL e alla conta dei CD4 hanno realizzato hanno progredito verso l'AIDS più lentamente rispetto agli uomini, come indicato qui sotto nella slide sulla storia naturale, su CD4 e nello sviluppo del RNA del HIV del siero sulle femmine e sui maschi SEROCO.

Come qui di seguito, il rischio relativo di progressione della malattia e lo stesso dato con l'esclusione di 2 tipi di casi definiti AIDS (Kaposi e cancro cervicale):





Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Relativo rischio di progressione della malattia:

Progressione del' AIDS (donne contro gli uomini):

- RR Grezzo (Ci 90%): 0,34 (0,19, 0,61)
- RR modificato per ottenere:
  1. Età, 0,38 (0,22, 0,18)
  2. Età', CD4 e VL (ad arruolamento): 0,54 (0,30, 0,97)
  3. Età', CD4 e VL (misura come covariabili dipendenti dal tempo): 0,62 (0,34, 1,11)
- Risultati simili per il tempo verso la morte: 0,71 (0,36, 1,39)

Modifiche per i CD4 e i VL, danno ancora una differenza che non è statisticamente significativa ma potrebbe esserlo clinicamente

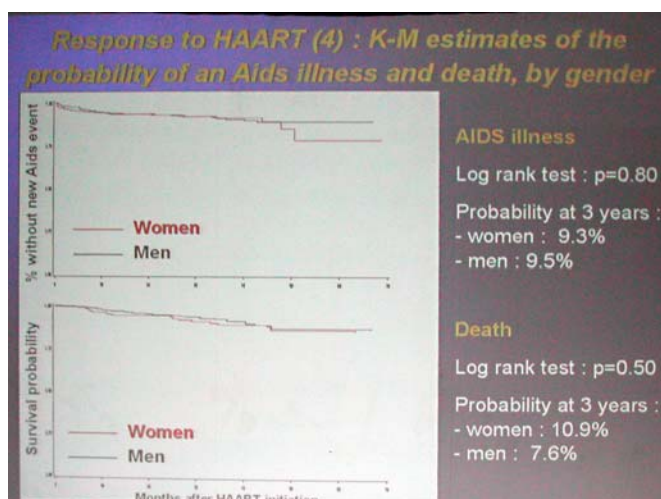
La conclusione, da un punto di vista della storia naturale della malattia , è che gli uomini e le donne hanno un rischio simile di progressione della malattia ad un livello uguale del conteggio delle cellule CD4 e di VL durante il controllo.

Il genere e la risposta alla HAART inoltre sono stati studiati dal gruppo di SEROCO. Un totale di 548 pazienti inizia l' HAART durante il loro controllo.

HAART consiste in almeno 3 farmaci con un Inibitore della Proteasi, o di un NNRTI o Abacavir.

Il totale delle donne 177 (32%), al controllo dopo l'inizio di HAART: media 41 mesi.

La risposta a HAART dal genere (valutazioni della probabilità del AIDS e della morte) è indicata qui sotto:



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Non trovando differenze durante più di 3 anni significa che dobbiamo continuare ad osservare.

Il RR (proporzione di rischio) e una malattia di definizione della AIDS dopo l'inizio di HAART (donne verso gli uomini):

- RR Grezzo (Ci Di 95%): 1,08 (0,60, 1,94)
- RR modificato per ottenere:
  1. età: 1,11 (0,61, 2,00)
  2. età, CD4 e VL: 1,24 (0,58, 3,61)

Ulteriori aggiustamenti del trattamento antiretrovirali, la condizione del AIDS all'inizio di HAART ed il numero di nuove terapie introdotte nel regime di HAART non hanno modificato questi risultati.

**Conclusioni di SEROCO:**

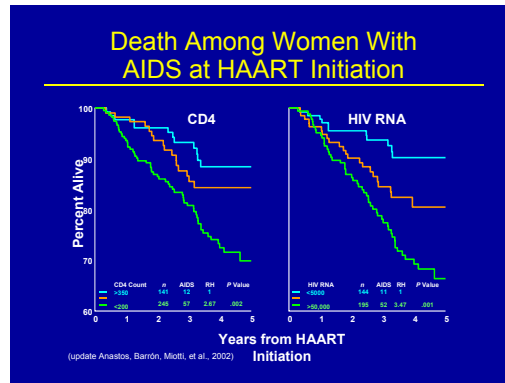
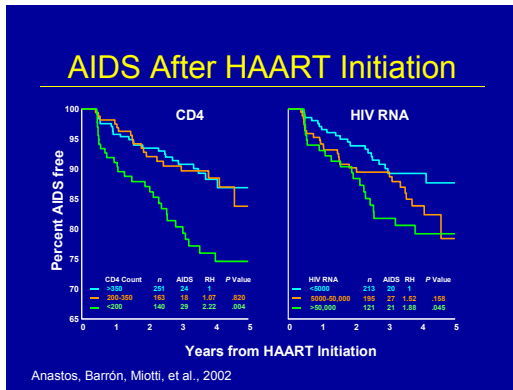
- Ad equivalenti CD4 ed RNA Hiv-1 Le donne non hanno avvertito una progressione più veloce della malattia del virus HIV in confronto agli uomini nel gruppo di SEROCO (nè durante il decorso spontaneo dell'infezione - in 424 sieroconvertiti - nè dopo l'inizio del trattamento HAART - 548 pazienti -). così, nessun differenze nella storia naturale o nei trattamenti.
- i nostri risultati non conducono a suggerire la guida di riferimento terapeutica genere-specifica per l'inizio di terapia HAART, poiché il contesto corrente è più diretto a limitare e limitare l'uso della terapie.
- dobbiamo continuare a monitorare la prognosi di lungo trattamento sia negli uomini che nelle donne affette da HIV e in cura con HAART, a causa dei risultati quali le patologie ginecologiche, dell'aderenza e della predisposizione specifica alle tossicità della terapia.

In assenza di buoni dati clinici, i dati del gruppo sono cio' che dobbiamo usare per provare a rispondere alle domande come per esempio quando iniziare il trattamento con HAART.



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

I nostri stessi dati di WIHS sullo sviluppo di AIDS dopo l'inizio del trattamento con HAART in più la morte fra le donne con i AIDS all'inizio del trattamento con HAART (dati ancora non ripartiti con scelta casuale ma dati del gruppo):



La maggior parte delle donne nel WIHS sono trattate anche se hanno bassa VL, e bassi CD4, anche dopo un più lungo controllo, non sono i motivi per cambiare la guida di riferimento (si veda che cosa accade fra 350 e 200 CD4).

Se si potesse vincere la profonda immunosoppressione con HAART, e se si potesse alterare la storia naturale della malattia sarebbe un ottimo risultato.

La risposta degli indicatori di laboratorio al trattamento mostra un' evidente preponderanza (la maggior parte degli studi di corte) che le donne abbassano più velocemente la VL (bisogna però considerare che cominciano la HAART ad un livello più basso di VL).

Differenze di genere nella diversità Hiv-1 nel periodo dell'infezione:

genere HIV-1	porzioni infettate con multiple varianti di
DONNE	20/32
UOMO	0/10
Ø per diversita'	2.5 se basata sulla contraccezione ormonale
le donne con la diversità progrediscono più velocemente a CD4 < 350	

L'uso della contraccezione ormonale sembra essere il responsabile di una più alta diversità virale fra quelle donne. Cio' che sta' emergendo è che la malattia del HIV di queste donne progredisce più velocemente.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

RNA Hiv-1 entro la fase del ciclo mestruale fra 10 donne:

Fase del ciclo	Hiv-1 del RNA	P indice
Follicolare	3,4	
Pre ovulazione	3,26 (-0.16)	.07
Mid-Luteal	3,20 (-0,20)	.03

Q: Questa variabilità ormonale e' simile a quella che una donna può sperimentare con le gravidanze multiple?

A: Non conosco abbastanza circa la gravidanza ma e' vero che gli ormoni sono dappertutto.

Il genere ed i risultati clinici dopo l'inizio del trattamento con HAART è stato studiato su questo gruppo di gay principalmente bianchi del Royal Free Hospital a Londra. In termini di fattori socio-economici gli uomini non sono affatto paragonati alle donne (la maggior parte delle donne con HIV a Londra sono nere e rifugiate in attesa di asilo):

Gender and Clinical Outcomes after Starting HAART		
	Hospitalization HR (CI)	New ADI HR (CI)
Women vs. Men, all	0.76 (0.46-1.27)	0.70 (.36-1.33)
Non-white v. white	1.50 (1.03-2.20)	
White Women v. men	0.24 (.05-1.21)	0.58 (.09-3.67)
Non-white women v. men	1.04 (0.5-2.14)	1.06 (0.34-3.25)
Women by race	3.55 (1.05-12.04)	1.94 (0.42-8.99)

Moore AL, et al, JAIDS 2002;29:197-202

Se la gente di colore va peggio degli altri pazienti, dobbiamo osservarli con molta attenzione (non lo sappiamo ancora per certo).

## I Risultati della Medicina Genomica

Recentemente siamo entrati in un periodo di transizione in cui la specifica conoscenza genetica e' diventata critica nei confronti della conseguente salute pubblica. Gli esempi sono gia' chiari (cioè oncologia e bambini)

Mediatori Genomici della malattia:

- Immunogenetici
- Patogenesi Non-immuno (I.E. asma e il recettore beta-1 adrenergico)
- Farmacogenetica: effetto terapeutico (risposta alla terapia), determinazione degli effetti collaterali (I.E. ipersensibilità all' Abacavir e tipo di HLA)

Esempi dei fattori determinanti immunogenetici:

- Recettori delle di Chemokine (CCR5, CCR2)
- complesso principale di Histocompatibility complex (HLA)
- interferone alfa, leukotrienes ed i loro recettori, ecc.
- P-glicoproteina

Esempi dei fattori determinanti Farmacogenetici:

- Mdr-1 e P-Glicoproteina
- Sistema del citocromo P450 (CYP 2D6, CYP 2D19, CYP 2C)

Il P-GP è una proteina pompa di flusso, dalla cui alta attività potrebbe avere effetti opposti sulla storia naturale versus i trattamenti della malattia.

Lo studio del CERT ha esplorato la risposta al trattamento antiretrovirale su una popolazione militare molto simile nella condizione socio-economica e con un numero considerevole di partecipanti non-Caucasici:

N = 450

Eta' = 38 +/- 8,7

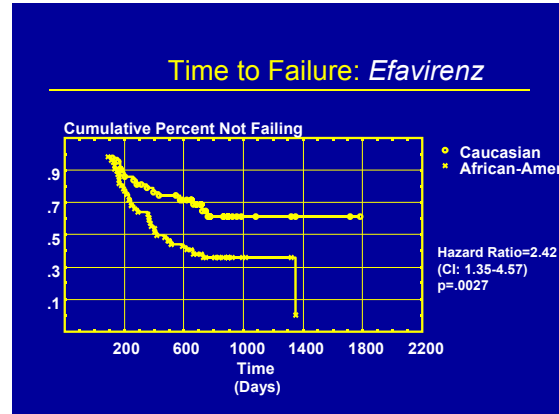
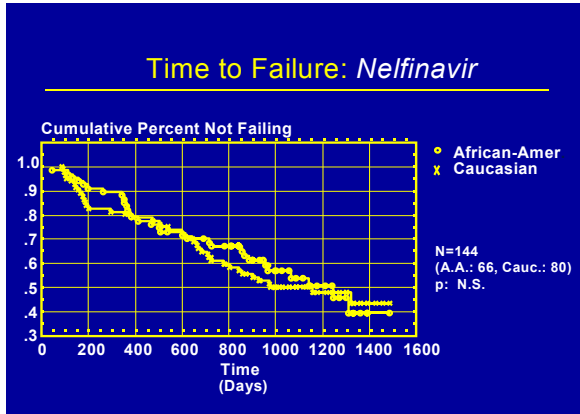
CD4 = 472 +/- 263

Linea di base ARV = 3,2 +/- 0.8

228 partecipanti erano Caucasici, 170 Africano-Americani, 40 Ispanici, 9 Asiatici e 3 altri.

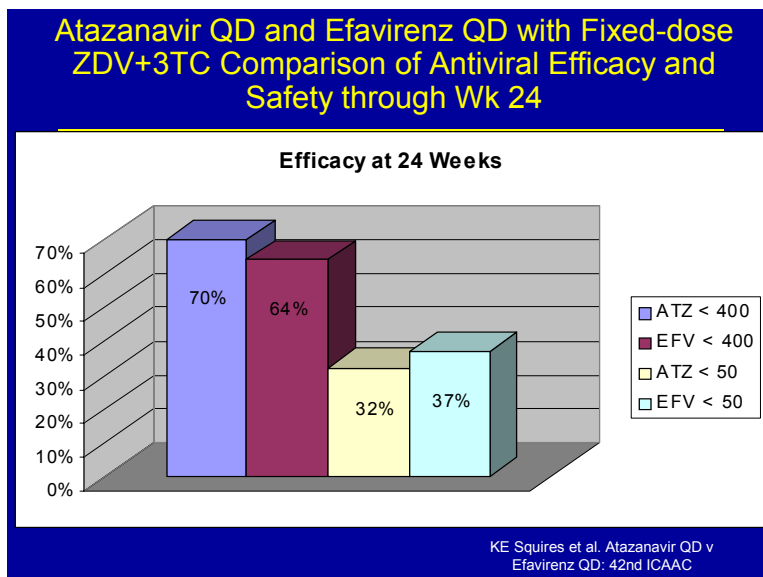
Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

Il tempo di fallimento con Nelfinavir e con Efavirenz è indicato qui sotto:



Il fallimento virologico negli Americani neri che assumevano Efavirenz, era molto più rapido che nei bianchi, e quando hanno osservato i livelli del Efavirenz essi scoprirono che i Caucasici erano più lenti a metabolizzare l' EFV. Così che la causa potrebbe anche non essere la bassa di aderenza a quella terapia, ma differenze biologiche tra razze.

Studio di BMS: Atazanavir QD ed Efavirenz QD con le dosi fisse di ZDV+3TC. Hanno realizzato un confronto su efficacia e sicurezza dei 2 farmaci alla 34 settimana, come indicato qui sotto:



I livelli di successo sotto 50 copie erano molto bassi: perchè? Forse stiamo parlando di una popolazione differente.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di **Serena ed Eleonora della Lila Como**)

Un'ulteriore ricerca è necessaria per approfondire la nostra comprensione:

- influenze Immunopatogenesi-genetiche ed ormonali
- farmacogenetiche
- risposte al trattamento: efficacia (soltanto misurabile nelle prove cliniche); efficienza (potrebbe essere dedotta dagli studi di corte), Aes (specialmente quelli che capiamo ancora così male).

## **Influenze ormonali esogene ed endogene nella progressione e nel trattamento di malattia del HIV**

*Relatore: Patricia Reichelderfer, PhD, NIH, Rockville, MD, S.U.A.*

Nota: Una relazione di una riunione di due giorni sulla regolazione di fertilità e sull'uso sistematico degli ormoni in donne infettate da HIV, gennaio 2003 sarà spedita a EATG.

### **Due gruppi di ormoni possono essere distinti:**

#### 1. Ormoni endogeni

- puberta'
- variazione mestruale
- gravidanza
- menopause

#### 2. Ormoni esogeni

- anticoncezionali ormonali
- durata lunga
- durata corta
- terapia ormonale

### **Ormoni Endogeni**

- Pubertà  
la pubertà è ritardata dalla presenza del virus (sia in ragazzi che in ragazze)
- Variazione Mestruale
  - il citocromo P450 3A4 non sembra variare
  - inoltre nella popolazione in genere trovate sempre variazioni mestruali
  - variazione tratto vaginale (la citochinesi pro-infiammatori sono più alti durante le mestruazioni)
  - ma non variano i livelli di citochinesi del plasma
  - aumento nei genitali di R5 e X5 durante la fase proliferative
  - aumenti del PGP durante la fase mid-luteal con soppressione diminuita dal Nelfinavir
  - spargimento virale sia nella vagina che nel plasma. La maggior parte dei studi non hanno rilevato cambiamenti nel plasma, ma gli studi sono spaccati 50:50 sul cambiamento della carica nei genitale
- Gravidanza

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- Vi è un aumento dei rischi d'infezione da HIV?
- gli studi africani hanno indicato un aumento dei rischi d'infezione da HIV dopo il parto. Non sappiamo se questo è vero anche per i paesi sviluppati
- nessun cambiamento nei CD4 anche se le donne incinte tendono ad avere più bassi i livelli dei CD4
- i livelli di virus nei genitali studiati a sezione trasversale, inoltre sembrano aumentare dopo la gravidanza
- nei paesi sviluppati, la gravidanza non sembra interessare i risultati clinici. Può essere inoltre vero anche per i paesi in via di sviluppo?
- Menopausa
  - durante la menopausa potete trovare la mancanza epiteliale di cheratinizzazione (le cellule epiteliali della vagina diventano dure)
  - mancanza di difese naturali, cioè SLPI
  - i livelli CD4 tendono ad essere più bassi nelle donne in pre-menopausa, ma questo non è statisticamente significativo
  - l'attività degli enzimi P450 3A4 può essere più bassa
  - perdita della densità di minerale ossea

**Q: Le donne durante la menopausa sono più suscettibili alle infezioni da HIV?**

**A: Non siamo sicuri se questo è vero. Ma forse quello che accade e' dovuto ad una mancanza di lubrificante. In generale sono le donne giovani tendono ad essere infettate più spesso.**

### **Ormoni Esogeni**

- i contraccettivi orali hanno concentrazioni differenti nel plasma. Le fluttuazioni si differenziano e dipendono dal tipo di pillola
  - duraturi nel tempo
  - iniettabili
  - cerotti (con una placca contraccettiva, col tempo il livello di fluttuazioni è alto)
  
  - di breve durata
- OCs
  - Etil Estradiolo
  - 20-50ug
  - applicazione di ORTO EVRA sull'addome
  - impianto di anticoncezionali
  - Ecs (anticoncezionali di emergenza)
- 
- Contenuti

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- combinazione di Estrogeno-Progestina
- Progestina soltanto
- Norethindrone
- Diacetato di Ethynodiol
- Levonorgestrel
- Desogestrel
- Gestodene
- Norgestimate
- Drospironone

- Farmacologia degli ormoni esogeni

- 50% di tutto le terapie OC usano l'enzima P450 per essere metabolizzati
- P450 anche per estrogeni, progesterone, Inibitori della Proteasi, NNRTIs, molte terapie OI
- la eliminazione delle terapie è più alta nelle donne che negli uomini, ma nessuna differenza durante il periodo mestruale in p459 può implicare la differenza del trasportatore (PGP); il PGP è più alto nelle donne che negli uomini
- (la variazione mestruale in PGP è associata al metabolismo della PI)
- le caratteristiche di farmacocinetica di Ethinyl Estradiol (EE) mostrano:
- influenza sulla condizione mestruale
- influenza del trattamento supplementare concomitante con l'estrogeno
- l'influenza sulla FC degli anticoncezionali orali

EE è il componente estrogeno nella maggior parte dei prodotti di OC

- Interazioni delle Terapie

- alcuni anticoncezionali sono diminuiti con gli Inibitori della Proteasi e con NNRTIs
- la concentrazione plasmatica di alcuni anticoncezionali potrebbe aumentare
- l'effetto degli anticoncezionali su la TARV invece è limitato
- le interazioni tra i farmaci sono studiate bi-fasicamente, ma in realtà sono multifasiche
- i livelli dell'estrogeno hanno un'influenza sull'attività di determinati enzimi P450
- Kaletra abbassa i livelli di Ethinyl-estradiol
- Ethinil-estradiol abbassa i livelli di Amprenavir, che possono condurre a sviluppare una resistenza e la perdita della risposta virologica
- gestione EE/NE causa una diminuzione dell' Amprenavir AUC (22%) e Cmin (20%) - il meccanismo è sconosciuto (potrebbe essere l'effetto degli OC sul trasportatore) ed il disegno dello studio può coinvolgere i risultati



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- Gestodene (non disponibile negli Stati Uniti) è un inibitore CYP 3A4
- in realtà, e' prendere molte terapie differenti che rende le interazioni ancor più complesse. L'effetto degli OC sulle terapie OI o di HAART deve essere studiato più intensivamente

- Acquisizione dell'infezione

- vi è una evidenza scientifica che l'uso sia degli anticoncezionali sia iniettabili che orali aumenta il rischio di acquisizione del HIV
- per il futuro bisognerà incrementare l'osservazione
- un elemento di confusione dello studio è l'aumentato uso dei preservativi per la prevenzione di gravidanza senza l'uso di anticoncezionali

Q: Potete raccomandare il cerotto?

A: Io non suggerisco altro che l'uso del preservativo

- Progressione dell'infezione

- i dati limitati suggeriscono che l'uso degli ormoni al momento dell'infezione da HIV provoca nella popolazione con il virus una più grande eterogeneità ed una progressione più veloce della malattia dovuto eterogeneità
- lo stesso effetto non si è visto con le donne che iniziano l'uso degli anticoncezionali ormonali con infezione cronica

- Ormoni esogeni come terapia

- per la menopausa - anche se la FDA ora sta consigliando P + E, pare che i rischi superano i benefici e si sa poco conosciuto circa le donne infettate da HIV, i.e. il rischio più grande della malattia dell'osso (osteoporosi)
- gli studi pilota si sono concentrati sul testosterone per l'aumento della massa muscolare, sono documentazioni interessanti che necessitano studi approfonditi

**Conclusione: È più facile da fare una lista di che cosa non conosciamo di quelle che conosciamo.**

Q: Il consiglio dell'anticoncezionale sembra essere una zona molto importante nel trattamento del HIV.

A: I comportamenti volti alla prevenzione sono molto importanti.

Q: La popolazione maschio gay usa sempre meno i profilattici. Che cosa dice circa il lato del comportamento delle donne di uso contraccettivo? Come le donne si pongono a tale proposito?

A: I comportamenti preventivi sono importanti riguardo al sesso anale o vaginale.

Q: Che cosa pensa circa i cicli irregolari nelle donne HIV-positivo? Tutto sembra essere distorto. Qual'è la sua esperienza?

A: I dati non sono molto chiari. Molte donne hanno i cicli mestruali normali e livelli normali degli ormoni. C'è una variabilità incredibile.

Q: Che cosa pensa circa la menopausa in anticipo?

A: Non ci sono dati realmente certi, neanche in donne HIV negative in buona salute

Q: C'è un'influenza dell'HIV sulla fertilità?

A: Sembra esserci una certa fertilità ridotta. Ma non è stato studiato estesamente.

Q: C'è un effetto di età o un effetto del HIV in donne in pre-menopausa?

A: Realmente lo stiamo studiando

## Sessione interna

### Gruppi di lavoro e aspetti regolatori

Note dell'osservatore sui gruppi di lavoro

- Un totale di 5 gruppi di lavoro (GL) sono stati prescelti per sviluppare suggerimenti futuri riguardante il documento CPMP/EMEA “ Istruzioni sullo sviluppo clinico di prodotti medici per la terapia contro infezione da HIV”. Per collocare tali suggerimenti in una cornice specifica, qui di seguito si è allegato il documento in questione.
- I gruppi di lavoro hanno adottato diversi formati per riferire le conclusioni e i suggerimenti sviluppati alla EMEA
- Il paragrafo del documento originale del CPMP/ EMEA su cui si è lavorato, viene riportato tradotto in questo report, i suggerimenti dell' ECAB sono in grassetto.

### GRUPPO DI LAVORO: INFLUENZE ORMONALI E ASPETTI REGOLATORI

Partecipanti:

- Pat (Patricia) Reichelderfer (coordinatrice)
  - Isabelle Heard
  - Maite Suarez
  - Alice Meier
  - Maria Jose' Vazquez
  - Birgit Krenz
  - Msazime Journiac
  - Dimitris Nastos

Maria Jose' Vazquez, incaricata dal gruppo di lavoro sulle influenze ormonali e aspetti regolatori presenta le conclusioni per il lavoro svolto :

#### **Background**

Il GL ha identificato tre aspetti basilari in termini di inserimento nel documento EMEA.

- La mancanza d'attenzione verso le possibili interazioni ormonali sia nei casi di infezione da HIV e/o verso medicinali in fase di sperimentazione clinica in termini di sicurezza e efficacia.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- La necessità di includere la condizione del sesso della persona stessa quando si sta affrontando un discorso di immuno-genetica e farmaco-genetica
- Quando si sta parlando di una fascia specifica di popolazione, il GL ha notato l'assenza di due gruppi di particolare rilevanza non inclusi nel documento: donne in fase di pubertà e donne vicine o già in menopausa. E' stato deciso di inserire questi due gruppi sotto un'unica denominazione: popolazione con aspetti ormonali variabili.

Come raccomandazione generale, si è considerato necessario rafforzare certe dichiarazioni in casi dove il lessico utilizzato nel documento non fosse abbastanza incisivo o nei casi in cui il tema trattato fosse di tale importanza da necessitare di una particolare sottolineatura.

A seguito di questo dibattito generale, il documento è stato analizzato e abbiamo proposto i seguenti cambiamenti:

Pag 2/14 del documento CPMP / EMEA

### 3.1

In studi **di sicurezza ed efficacia del farmaco** il numero di donne e individui appartenenti a minoranze etniche è **un dato di particolare importanza per quella parte di popolazione in cui il farmaco verrà adottato.**

- Dopo aver stabilito l'efficacia e la sicurezza del farmaco su **uomini e donne**, si comincerà la sperimentazione **su bambini e adolescenti.**
- Fino a quando non verranno forniti dati esaurienti riguardanti la sicurezza ed efficacia del farmaco nelle fasce di pazienti sopra elencate, il sommario delle caratteristiche del prodotto deve riportare dichiarazioni chiare riguardanti eventuali mancanze.

Pag 3/14 del documento CPMP / EMEA

Fattori genetici dei soggetti, **inclusi il sesso e la provenienza etnica**, influenza il corso naturale ..... pag4/14

### 4.2

- Al fine di ridurre il rischio associato a una terapia sub-ottimale in individui affetti da HIV, i primi studi *farmacocinetici* dovrebbero essere condotti su pazienti sieronegativi **volontari di sesso maschile e femminile.**
- ..... in pazienti sieropositivi in salute di sesso **maschile e femminile.**

#### 4.2.1

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- La concentrazione intracellulare delle molecole può essere influenzata dall'azione delle proteine trasportate, come per esempio gli Inibitori della Proteasi, può essere colpita da polimorfismo *MDRI* e dall'interazione tra farmaco-farmaco, **inclusi ormoni steroidi**.
- E' in oltre raccomandabile che le concentrazioni del farmaco

vengano determinate in soluzioni quali fluidi cefalo-spinali e secrezioni genitali maschili e femminili.

Pg.5/14 del documento CPMP / EMEA

#### 4.2.2

- Se il meccanismo governante, e in particolare se una bassa biodisponibilità orale non è stata chiarita, si necessitano degli studi esploratori con composti comunemente amministrati quali ormoni steroideali e antidepressivi.

Pag10/14 del documento CPMP / EMEA

#### 6.3

- **Studi sulla popolazione con aspetti ormonali variabili**
- **C'è bisogno di ottimizzare la Terapia Anti-Retrovirale (TARV) in adolescenti che stanno attraversando il periodo di pubertà sia per maschi che per le femmine. La produzione di ormoni androgeni durante la pubertà può ampiamente influenzare il risultato della TARV. Contrariamente, non si sanno ancora gli effetti che la TARV può produrre sulla pubertà. C'è quindi bisogno di test clinici futuri ben pianificati.**

Pag 12/14 del documento CPMP / EMEA

- Quando la documentazione copre tutto lo spettro dell'infezione da HIV, l'indicazione generale dovrebbe essere: il farmaco "X" è indicato in combinazione con altri farmaci anti-retrovirali per la il trattamento di persone adulte di sesso **maschile o femminile, donne i menopausa**, adolescenti, e/o bambini al disopra di x nr.di anni.

#### 4.5

- l'informazione farmacocinetica può essere portata avanti per dare slancio alle combinazioni, **ormoni steroidi e antidepressivi**.

**GL: FARMACOCINETICA, FARMACODINAMICA, FARMACOGENETICA  
E ASPETTI REGOLATORI :**

Partecipanti al GL:

- Polly Cayden (coordinatrice)
- Martha Bofitto
- Smilijka Malesevic
- Curth Axelsson
- Maria Jose' Campos
- Mauro Guarinieri
- Alessandra Cerioli

Martha Bofitto, su incarico del GL per la FC.FD e aspetti regolatori presenta le conclusioni tratte dal loro lavoro.

**Raccomandazioni**

L'idea generale di questo incontro era quella di analizzare gli studi FC (farmacocinetica) da un punto di vista del genere sessuale. In più, la farmaco-genetica (FG) ha assunto una notevole importanza, caratterizzata da un interesse sempre maggiore per la ricerca; nelle ultime conferenze abbiamo visto un ragguardevole numero di pubblicazioni scientifiche riguardanti questo tema. Sarebbe entusiasmante avere uno studio a larga scale con sotto-gruppi dove si possa compiere una classificazione genetica (a seconda dell'etnia e del sesso). Il campo di interesse sarebbe gli ospiti del polimorfismo- i più noti CYP450, Pgp e persino il CCR5 (sebbene fino ad ora non sia stata identificata alcuna corrispondenza). Si è ancora preoccupati che la ricerca FG possa trasformarsi nella prossima ragione ( economica) per non diffondere la terapia.

Sebbene siamo tutti concordi nel dire che la ricerca FG sia un argomento estremamente interessante e importante, ci stiamo attivando per portare avanti il protocollo EMEA/CPMP, perché il suo primo scopo è quello di legittimare l'utilizzo di un nuovo farmaco.

Alcune riflessioni a favore di studi basati sul genere sessuale:

- uno dei fattori coinvolti nella determinazione del nr. di persone di sesso femminile coinvolte nello studio è dove questi studi sono stati condotti- per esempio in Italia si è avuta una prevalenza femminile.

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

- devono esserci incentivi all'industria per coinvolgere persone di sesso femminile – per esempio in pediatria includendo i bambini nella ricerca si guadagnano sei mesi in più di brevetto.
- l'esempio di due studi su Nevirapina e Eventi Avversi- uno su maschi bianchi nella città di New York, l'altro su donne di colore- i risultati discostavano molto fra di loro- quindi una prova in più che studi su sotto-gruppi di questo tipo hanno un valore.
- la eliminazione SQV è inferiore nelle alle donne, a volte non c'è bisogno che SQV sia boosterato con RTV- sarebbe opportuno prendere in considerazione questo tipo di informazioni.

Passo a passo affrontiamo le linee guida:

1. **attraverso le linee guida , la parola gender (ndt. Identità sessuale maschile o femminile) dovrebbe essere sostituita dal termine sex (ntd. Sesso maschile o femminile)-** questa è una proposta da applicare a tutta la documentazione riguardante i temi FC/FD- in quanto si sta trattando un tema a carattere biologico e non sociologico.

4. FARMACOLOGIA UMANA (capitolo del documento CPMP / EMEA)

- 4.1 Dinamiche farmacologiche in vitro- tema prettamente scientifico.

- 4.2 Farmacocinetiche

2“ al fine di ridurre i rischi indotti da una terapia sub-ottimale nelle persone sieropositive, i primi studi FC dovrebbero essere condotti su persone volontarie in salute e sieronegative.”

Bisogna specificare il sesso dei soggetti- non siamo a conoscenza delle differenze legate al sesso ( fattori determinanti FC-AUC.Cmax) ed è bene scoprire quali possano essere. Sarebbe sufficiente un range di 10 individui di sesso maschile a confronto con 10 individui di sesso femminile- in modo da essere sicuri che la risposta sia uguale in tutti e due i sessi e se non dovesse esserlo, al fine di trovare un modo per bilanciare tale dato. La quarta fase degli studi sui temi legati al sesso ha mostrato alcuni risultati che si sarebbero potuti evitare se si fosse svolta una fase specifica uno legata al sesso sulle persone volontarie. **Gli studi dovrebbero essere pianificati in modo da comparare l'esposizione sia femminile e maschile ad un farmaco, e a tal fine si dovrebbe prevedere un numero sufficiente di donne .**

#### 4.2.1 Aspetti generali

- 3** “ per quei componenti legati ad un attivazione intracellulare, ad esempio NRTI, bisognerebbe appurare le fonti di variabilità nella concentrazione di componente attivato come ad esempio l’interazione farmaco-farmaco.” ....**sia in uomini che in donne.**
- 4** “Idealmente, bisognerebbe arrivare alla dimostrazione che concentrazioni raggiungibili e tollerabili in vivo sono molte più volte superiori dei valori proteici aggiustati IC90 per tutta l’intervallo della completa terapia.”..... **sia in uomini che in donne.**
- 5** “ La comprensione di interazioni quali ad esempio dovute a funzioni epatiche limitate, o diversità nella popolazione è un prerequisito base affinché si possa appurare la rilevanza della variazione di un farmaco,”. **Una di queste diversità potrebbe essere il sesso della persona.**

#### 4.2.2 Interazioni

- 6** “ l’uso continuo di HAART e l’ uso concomitante di farmaci necessari possono essere la causa di una probabile interazione farmaco-farmaco. *La parola: farmaci necessari deve essere sostituito con - **altri farmaci**- ( Si prendano in considerazione per esempio le cosiddette droghe o le sostanze per uso ricreativo. Chi decide che la somministrazione di un farmaco è necessaria?- siamo giunti alla conclusione che il termine necessario ha una connotazione troppo critica).*

#### 4.3 STUDI PER STABILIRE LA DOSE EFFICACE E DI FARMACO del documento CPMP / EMEA

- 7** “ I dati relativi a questi studi possono fornire un importante legamen fra la documentazione FC/FD, ad esempio per quanto riguarda potenziali nuove formulazioni”.
- Non ci sono dati riguardanti le differenze fra uomini e donne legate al FD- la differenza consiste nel sperimentare la terapia allo stesso livello di concentrazione plasmatici (comparando il risultato- conta della Carica Virale e dei cd4. **Dovrebbero essere svolti studi ( o sotto studi) sulle variazioni dell’impatto del FD in relazione con il sesso del paziente.**
- 8** “ Se disponibili, dati relativi al FC/FD e/o dati relativi alla classe farmacologia i quali indicano che per esempio il Cmin può essere critico per le attività TARV ,allora si dovrebbe prestare particolare



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di **Serena ed Eleonora della Lila Como**)

attenzione al grado e ai motivi delle variazioni fra i soggetti. In termini di Cmin”....e cioè **in termini di differenze sessuali.**

## **GL: SICUREZZA EFFICACIA E QUALITA' DELLA TERAPIA**

Partecipanti al GL:

- Heidemarie Kremer ( correlatore)
- Milena Stevanovic
- Kathy Anastos
- Eugene Rayness
- Ritva Karjalainen
- Olga Blinova
- Wim Vandeveld

Hiedemarie Kremer, incaricata dal GL, presenta le conclusioni del lavoro svolto.

### 3.1 parti da studiare (1)

..... il numero di donne e di individui provenienti da minoranze etniche dovrebbe essere sufficiente per raggiungere una conclusione generale sulla sicurezza e efficacia.

Pag 9 del documento CPMP / EMEA

**Le scoperte della ricerca suggeriscono differenze rilevanti correlate al sesso del soggetto per quanto riguarda la progressione nell'affezione da HIV, le terapie antiretrovirali, inclusa l'efficacia stessa, effetti collaterali, proprietà farmacocinetiche, sicurezza e aderenza, come pure differenze di sesso legate alla qualità della vita e aspetti specifici nelle donne per quanto riguarda gli aspetti ginecologici e riproduttivi.**

### 3.1. pazienti da studiare (2)

**Al fine di prendere in considerazione le differenze di sesso, il numero di donne e persone appartenenti a minoranze etniche dovrebbe riflettere almeno l'attuale epidemiologia. In alcune aree, sono necessari numeri maggiori di donne e persone appartenenti a minoranze etniche (rispecchiando per esempio sottotipi di HIV) per raggiungere un dato statistico attendibile.**

### **NOTA**

Laddove il sesso (sex) è la differenza biologica fra uomini e donne, secondo OMS il genere sessuale (gender) è definito come: quelle caratteristiche di uomini e

donne che vengono socialmente costruite in contrasto con quelle determinate biologicamente.

Laddove il sesso (sex) assume delle caratteristiche bimorfiche, il genere sessuale (gender) è continuamente influenzato dall'età, razza, sesso, etnia e preferenze sessuali.

### 3.2 misurazioni dei risultati dei trattamenti e indagini supplementari

in aggiunta:

**in tutte le misurazioni dei risultati dei trattamenti e indagini aggiuntive bisognerebbe sempre riportare l'analisi per sesso (sex) e genere sessuale (sex)**

#### 3.2.7 sicurezza (1)

**...indagini di sicurezza dovrebbero includere in specifico una stila del sesso, razza, etnia, età e menopausa ...** un monitoraggio specifico dei pazienti con sofferenza epatica ha altrettanto peso.

#### 3.2.7 sicurezza (2)

... Si raccomanda di svolgere indagini specifiche riguardanti la lipoatrofia, lipoipertrofia, livelli lipidici ematici, glicemia, **ed effetti sulla densità minerale ossea**. Si necessitano studi ben pianificati che seguano pazienti per un periodo di più di un anno al fine di documentare gli effetti sulla lipodistrofia e **densità minerale ossea**.

Ciò vale anche per ogni episodio avverso emerso a seguito a dei risultati clinici e/o episodio avverso riconducibile ad una classe di farmaci, così come le disfunzioni mitocondriache e **acidosi lattica**.

### 7.1 piena approvazione

Bisognerebbe fornire ai pazienti originariamente non in TARV, dati di sicurezza ed efficienza, in genere derivanti da studi comprendenti diversi regimi.

**Una partecipazione statisticamente rilevante di donne e analisi specifiche sul sesso sono un criterio per licenza per la piena approvazione del farmaco . Efficacia e la sicurezza degli TARV dovrebbe essere convalidata nel più ampio possibile range di sottotipi di HIV.**

## 9 informazioni nel riassunto dei criteri del prodotto

.... ” Il farmaco X viene indicato in combinazione con altri prodotti medicinali anti-retrovirali per il trattamento del HIV in adulti sieropositivi, che hanno assunto

anti-retrovirali, adolescenti, e/o bambini al di sopra di X anni (età appropriata) (vedere sezione 5.1)

**...bisogna specificare se l'incidenza è più alta in un gruppo specifico, ad esempio a seconda del sesso. Razza, etnia, età, menopausa.**

### **GL: Aspetti socio-psicologici correlati ai temi regolatori**

#### Partecipanti

- Ulrike Sonnenberg- Schwan (coordinatrice)
- Christohe Palaggi
- Eric Welling
- Harriet Langenke
- Delphine Lucas
- Birgit Mumelter
- Steffan Elfriede
- Silvia Perez
- Zilven Konov

Ulrike Sonnenberg- Schwan, incaricata dal GL, presenta le conclusioni del lavoro svolto ai partecipanti del ECAB. Il seguente testo riflette la versione finale della presentazione del GL sugli aspetti socio-psicologici correlati ai temi regolatori.

#### Perché è importante includere gli aspetti psicosociali nelle linee guida regolatorie

- Il regime di trattamento e gli effetti collaterali hanno un forte impatto su vari aspetti del APS quali:
  - QUALITÀ DELLA VITA (vale a dire funzione socio-cognitiva, attività di tutti i giorni, cura del lavoro e della famiglia, stati depressivi, ansia e disfunzioni sessuali)
  - Aderenza terapeutica

#### Raccomandazioni generali

**Gli APS che devono essere inclusi sia nelle procedure di licenza sia in quelle post licenza**

- dovrebbero riguardare gli Eventi Avversi a breve e lungo termine

**Bisogna tener in considerazione le preoccupazioni dei pazienti. E soprattutto**

- **nessun ritardo nei tempi per la procedura di licenza**
- **la scelta di strumenti di verifica dovrebbe prevedere il punto di vista del paziente**

**Dovrebbe essere rappresentate nello studio le caratteristiche socio economiche della popolazione del PLWHA**

Verifica del APS in sperimentazione

**Uso di un questionario sulla QdV nei seguenti termini.**

- **sensibilità a seconda del sesso**
- **rappresentazione del background socio-economico**
- **presenza di temi riguardante la routine di tutti i giorni, attività sessuale, vita di coppia, cura della famiglia, funzioni socio-cognitive, percezione dei cambiamenti delle abitudini corporee, soddisfazione del trattamento.**

Raccomandazione all'industria

**Il numero di donne e individui appartenenti a minoranze etniche che prenderanno parte alla sperimentazione clinica dovrebbe essere statisticamente rilevante a confronto con la popolazione di pazienti in cui il farmaco verrà realmente applicato.**

**L'inclusione dei seguenti aspetti nella formazione dei medici e personale paramedico**

- **sensibilità legata al genere sessuale**
- **sensibilità culturale con riferimento a : religione, provenienza etnica, gruppi marginalizzati, alimentazione.**

## **GL: gravidanza e aspetti regolatori**

Partecipanti:

- Karen Beckman (coordinatrice)
- Kate de Clercq
- Albert Adalsteinsson
- Veronique Collard
- Joyce Dreezens-Fuhrke
- Sarah Halans
- Luis Mendao

Katy de Clercq , su incarico del GL sulla gravidanza e aspetti regolatori presenta il contributo del GL.

### Fine del primo e aggiunta al secondo paragrafo

**Donne in gravidanza e altri gruppi di persone pretrattate sono un altro gruppo che ha urgente bisogno di terapie efficaci. Questi gruppi non dovrebbero essere automaticamente esclusi da alcune sperimentazioni**

#### 3.2.1 fine del terzo paragrafo

**In più, le donne sieropositive che hanno ricevuto una profilassi MTCT (materno-fetale) rappresentano un gruppo che potenzialmente sono state esposte a mono e bicombinazioni sub-ottimali. E importante includere tali donne in sperimentazioni cliniche e valutare i loro profili di resistenza all'inizio dello studio.**

#### 3.2.7 fine del secondo paragrafo

- inserire “e acidosi lattica” dopo disfunzione
- **le donne che pesano > 80kg e donne in cinta sembrano essere a rischio significativamente più alto per queste combinazioni e dovrebbero essere seguite con particolar cura e monitoraggio più intenso.**
- **Gli studi sulla MTCT potranno essere notevolmente migliori quando includeranno dei follow-up i risultati sullo stato di salute di madre e bambino, e non solo limitati allo studio di resistenze alla TARV e al raggiungimento di una sospensione durevole della viremia plasmatica.**

4.2 dopo “ malattia avanzata”

- a malattia avanzata e durante i cambiamenti ormonali associati alla gravidanza e alla menopausa. Saranno necessarie valutazioni preliminari della farmacocinetica .

5.2 alla fine del quinto paragrafo dopo...” questi concetti sono incoraggiati”

- le donne diagnosticate durante la gravidanza rappresentano un gruppo crescente di individui mai trattati con TARV.
- non esistono dati che definiscano una combinazione ottimale di ARV in gravidanza e che possano anche dare risultati in una sospensione durevole della viremia materna post-parto.

Sezione aggiuntiva

5.3.4

**Vi sono un numero sempre crescente di donne in gravidanza che si erano già sottoposte a terapia antiretrovirale ed in fallimento terapeutico. I dati relativi a questa popolazione sono estremamente limitati. Questi studi andrebbero incoraggiati.**

6.3 paragrafo 1

**Aggiungere dopo “conseguenze per il bambino” : ad oggi il rischio maggiore corso dal feto esposto ad HIV e il contagio per via verticale e il rischio di rimanere orfano.**

6.3 paragrafo 2

**dopo...” dati sul follow up attendibili”: per madri e per i neonati esposti ad HIV o sieroconvertiti che sono stati esposti ad TARV in utero.**

Fine del paragrafo due

**La esclusione automatica dagli studi a causa della gravidanza deve essere scoraggiata, soprattutto in pazienti che hanno già assunto una terapia e che non hanno molte altre terapie alternative. Idealmente, i partecipanti alla ricerca e gli esaminatori vaglieranno le opzioni terapeutiche , i dati sull’efficacia e sicurezza riguardanti i gli agenti e le opzioni riproduttive. In questo setting , che dovrebbe essere poco frequente, la possibilità riproduttiva dovrebbe**

**essere supportata dai diritti internazionali. In più, le donne a cui è permesso di abbandonare la sperimentazione dovrebbero aver accesso ad un livello di cura ottimale, assicurandosi che la propria decisione a riguardo della gravidanza non sia influenzata dalle preoccupazioni di portare avanti una terapia.**

**Gli studi sulla MTCT offrono un'importante opportunità di esaminare i mutamenti immunitari associati con la gravidanza e il parto.**

**L'era che stiamo vivendo è quella dell'avvento delle terapie contro AIDS anche nel terzo mondo. In questo contesto, la sperimentazione della MTCT deve includere terapie ottimali per donne sieropositive in gravidanza e misure che portino ad una maternità sana.**

### **Discussione interna ECAB a conclusione della esposizione di tutti i gruppi di lavoro.**

Qui di seguito troverete un riassunto dei punti salienti legati ai suggerimenti del GL e discussi all'interno del ECAB durante e dopo la presentazione del GL è prese:

- Alcuni membri del ECAB hanno sottolineato le loro preoccupazioni riguardanti il fatto che i nostri suggerimenti e raccomandazioni potessero di fatto tradursi in ritardi nello sviluppo e approvazione dei nuovi farmaci contro HIV. Questo punto è stato tema di un lungo dibattito all'interno del gruppo stesso. Altri membri hanno minimizzato queste preoccupazioni, dichiarando che se le autorità regolanti avrebbero preso in considerazione solamente una parte dei nostri suggerimenti nei loro documenti pilota utilizzati nei confronti delle industrie farmaceutiche e che di conseguenza secondo il loro punto di vista sarebbe stato meglio chiedere tutto ciò che ritenevamo necessario al fine di ottenere il più possibile. In più alcuni membri hanno posto enfasi sul fatto che è responsabilità dell'industria di fornire informazioni rilevanti sulla popolazione che adopererà i farmaci da loro prodotti e che le industrie hanno anche i mezzi necessari per raggiungere tale scopo. In generale, il gruppo ha riconosciuto la necessità di prendere sempre in considerazione l'equità necessaria fra sicurezza ed efficacia su grande massa, la possibilità di avere accesso a nuovi agenti in breve tempo, e a lungo termine, e i dati rilevabili dopo la commercializzazione.
- Di conseguenza, il gruppo ha posto grande enfasi sull'etichetta dei prodotti medicinali, vale a dire quando un farmaco non è stato testato su una certa parte di popolazione-donne, donne anziane, e popolazione che sta



Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di Serena ed Eleonora della Lila Como)

attraversando una fase ormonale transitoria ecc- ciò non significa necessariamente che tale prodotto debba essere bocciato, ma che il foglio informativo del prodotto riporti tali limitazioni. Se le industrie vogliono che il proprio prodotto venga approvato, devono prima testarlo sui gruppi sopra elencati.

- Nonostante l'impatto delle linee guida regolatorie, la partecipazione femminile ai test è funzionale sotto diversi punti di vista. Fra gli altri quelli qui riportati dall'ECAB hanno un impatto cruciale:
  - centri che conducano le ricerche prendendosi cura delle donne.
  - bisogna prendersi cura delle preoccupazioni delle donne (vale a dire, cura dei figli, trasferimenti, responsabilità lavorative e casalinghe).
  - le industrie, i ricercatori, gli ideatori e i coordinatori devono presentare adeguatamente la ricerca per garantire alle donne una chiara percezione e comprensione.
  - la possibilità di sottoporsi ad una terapia sperimentale deve essere presentata individualmente ad ogni potenziale partecipante all'interno del contesto specifico e sottolineando i diritti riproduttivi delle donne e la sua responsabilità nel momento che viene informata.
  - Altri incentivi, come una retribuzione per i partecipanti, devono essere vagliati.

Il diritto di fornire studi tossicologici pre-clinici su nuovi farmaci, a prescindere da qualsiasi inclusione di partecipanti femminili, previene la partecipazione femminile negli stadi iniziali della ricerca clinica, dato che tali studi vengono di solito condotti in parallelo con gli studi corrispondenti di prima fase. Il portavoce del EMEA , il sig. Nilsson, ha sottolineato che studi clinici preliminari condotti su individui in buono stato di salute ( fase I) non fornisce alcun beneficio ai partecipanti e quindi mette in questione l'utilità della partecipazione femminile in studi clinici così agli inizi.

Alcuni partecipanti invece, hanno sottolineato che studi tossicologici riproduttivi non dovrebbero essere solamente svolti in relazione alle donne e in tal modo tralasciando l'effetto che i farmaci potrebbero avere sullo sperma maschile. In generale, si è compresa l'importanza dell'includere le donne anche nelle fasi preliminari degli studi clinici e che studi tossicologici sulle facoltà riproduttive dovrebbero riuscire ad informare la ricerca abbastanza velocemente sugli sviluppi del farmaco in modo da garantire una partecipazione femminile alla sperimentazione.

I partecipanti del ECAB si sono trovati concordi sull'inclusione di una quota mandataria di donne nei test clinici era senza scopo. Al contrario, si è convenuto

Sperimentazione clinica e differenze di genere  
(traduzione a cura di **Serena ed Eleonora della Lila Como**)

che il numero di donne da includersi nella ricerca clinica deve essere statisticamente rilevante in modo da raggiungere delle conclusioni significative per la popolazione che adotterà il farmaco.

- Si sottolinea la necessità di condurre una ricerca pre-clinica su scimmie primati soprattutto per quanto riguarda i casi di donne in gravidanza. Fra i farmaci antiretrovirali solamente l'efavirez è stato sperimentato in tali termini. Alcuni membri hanno sottolineato che la ricerca su primati non umani è molto complicata e onerosa. In più tale aspetto è legato in modo peggiore alla ricerca pre-clinica, mentre il nostro scopo ora era lo sviluppo di una guida sullo sviluppo clinico di farmaci contro HIV.
- Alcuni membri hanno proposto di fornire all'EMA una sequenza prioritaria ai nostri suggerimenti, in modo che un accento particolare venga posto sui quelli più importanti nelle nostre comunicazioni con le agenzie regolanti. Altri partecipanti non ha ritenuto adeguata questa strategia e hanno sottolineato il bisogno di non auto limitarci nelle nostre richieste.