PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETARIATO GENERALE
N. 4



Comitato Nazionale per la Bioetica

La sperimentazione farmacologica sulle donne

(28 novembre 2008)

VERSIONE ITALIANA E INGLESE

Presidenza del Consiglio dei Ministri
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

28 novembre 2008

LA SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA SULLE DONNE

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA

INDICE

Presentazione		5
1.	**Premessa**	7
2.	**La sperimentazione clinica**	10
3.	**La sperimentazione clinica sulle donne: sottorappresentatività nell'arruolamento e carenze nell'analisi differenziata dei dati**	11
4.	**Nuove esigenze di sperimentazione differenziata per sesso: i cambiamenti della salute/malattia nelle donne**	13
5.	**Le donne consumatrici di farmaci e il problema degli effetti collaterali**	15
6.	**La vulnerabilità femminile nella sperimentazione clinica: la donna come "soggetto debole"**	16
7.	**L'esclusione/inclusione delle donne in età fertile nei protocolli di sperimentazione**	18
8.	**Presenza delle donne nelle équipe mediche e nei comitati etici**	20
9.	**Linee guida bioetiche internazionali**	20
10.	**La normativa nazionale**	24
11.	**Raccomandazioni bioetiche**	25
Bibliografia		29
Postilla		36

Presidenza del Consiglio dei Ministri



LA SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA SULLE DONNE

28 novembre 2008

PRESENTAZIONE

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) nella seduta plenaria del 28 novembre 2008 ha approvato il Parere "*La sperimentazione farmacologica sulle donne*".

Il documento, a partire dall'analisi dei dati sulla sperimentazione clinica sulle donne, rileva la sottorappresentatività nell'arruolamento e la scarsa elaborazione differenziata dei risultati, con particolare riferimento alle patologie non specificamente femminili. Si evidenzia che, sebbene le donne siano le maggiori consumatrici di farmaci, la sperimentazione tende a non tenere in sufficiente considerazione la loro specificità e il cambiamento delle condizioni di salute femminile, con un conseguente incremento di danni avversi all'assunzione di farmaci. Il documento analizza le principali ragioni di questa carenza, ne discute le problematiche etiche emergenti e analizza le normative internazionali e nazionali sull'argomento.

Il CNB propone linee bioetiche per una equa considerazione della donna nella sperimentazione, rilevando la necessità di una differenziazione, mostrando i pericoli di una farmacologia "neutrale" rispetto alle differenze sessuali. La donna non può essere assimilata all'uomo, come una mera variabile, ma ha una specificità che la sperimentazione è chiamata a tenere in considerazione per promuovere una medicina che riconosca adeguatamente le pari opportunità uomo/donna. Al fine di incrementare la sperimentazione farmacologica differenziata per sesso, il CNB propone di sensibilizzare le autorità sanitarie e incentivare le aziende farmaceutiche a sostenere la sperimentazione distinta per sesso, anche se poco redditizia, incentivando progetti di ricerca sull'argomento; promuovere la partecipazione ai trials clinici delle donne con un'adeguata informazione sull'importanza sociale della sperimentazione femminile; garantire una maggiore presenza delle donne come sperimentatrici e come componenti dei Comitati etici; sollecitare una formazione sanitaria attenta alla dimensione femminile nell'ambito della sperimentazione farmacologica, oltre che della ricerca e della cura; incrementare una cooperazione internazionale, oltre che nazionale e locale, con attenzione alla condizione femminile nell'ambito della sperimentazione clinica.

Questo testo è stato redatto dalla Prof.ssa Laura Palazzani, coordinatrice del gruppo di lavoro, con i contributi del Prof. Silvio Garattini e della Dott.ssa Laura Guidoni. Alla discussione nell'ambito del gruppo di lavoro hanno partecipato i Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Adriano Bompiani, Cinzia Caporale, Francesco D'Agostino, Lorenzo d'Avack, Marianna Gensabella, Maria Luisa Di Pietro, Emma Fattorini, Carlo Flamigni, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, Grazia Zuffa e il Dott. Riccardo Di Segni. Durante gli incontri dei gruppi di lavoro si sono svolte alcune audizioni che hanno offerto importanti contributi, dei Proff. Flavia Franconi, Matilde Leonardi e Carlo Tomino.

Nella seduta plenaria del 28 novembre 2008 il Parere ha ricevuto i consensi dei presenti (Proff. Salvatore Amato, Stefano Canestrari, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Carlo Flamigni, Silvio Garattini, Marianna Gensabella Furnari, Laura Guidoni, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Alberto Piazza, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi e del Dott. Riccardo Di Segni), con l'astensione dei

Proff. Adriano Bompiani, Roberto Colombo, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Maria Luisa Di Pietro, Emma Fattorini. I Proff. Adriano Bompiani, Bruno Dallapiccola, Maria Luisa Di Pietro, Rodolfo Proietti hanno precisato la loro astensione con una postilla, riportata alla fine del testo. I Proff. Luisella Battaglia, Romano Forleo, Claudia Mancina, Vittorio Possenti e Grazia Zuffa, assenti alla seduta, hanno espresso la loro adesione.

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

DOCUMENTO

1. Premessa

Recenti studi mettono in evidenza come le donne, nella società odierna, hanno un'attesa di vita più lunga rispetto agli uomini nelle medesime circostanze economico-sociali, ma la loro vita sembra avere "meno salute"[1]. Un apparente paradosso - le donne vivono più a lungo, ma con problemi di salute maggiori rispetto agli uomini - è spiegabile anche sulla base del fatto che le condizioni di salute e di malattia dipendono da complesse relazioni tra la dimensione biologica, la componente psichica oltre che simbolica e le influenze storico-sociali-culturali. Profondi sono i cambiamenti che ha vissuto e sta vivendo la donna, soprattutto nelle società occidentali, con conseguenti mutamenti nell'ambito del rapporto salute/malattia. Alcune malattie tradizionalmente considerate maschili sono ormai percentualmente più diffuse tra le donne, ma la medicina – in talune delle sue specialità in cui si è articolata – non sembra tenere in adeguata considerazione tali mutamenti nell'ambito delle politiche di prevenzione, di diagnosi e di cura.

La ricerca biomedica – in generale e nei decenni trascorsi – ha teso a riflettere prevalentemente, secondo alcuni, una prospettiva maschile, assimilando la donna all'uomo (fatte salve alcune particolari specializzazioni): molti ricercatori e medici in taluni capitoli della patologia umana non hanno tenuto adeguatamente in considerazione le differenze tra i sessi per quanto riguarda lo studio della sintomatologia, l'accertamento della diagnosi e l'efficacia dei trattamenti. Tale mancata considerazione delle differenze sessuali si inserisce nell'ambito di una ricerca che tende alla generalizzazione dei fenomeni organici (anch'essa peraltro necessaria), non prestando sempre sufficiente attenzione alle differenze, oltre che di sesso, anche di età (si pensi ai minori[2] e agli anziani), di disabilità e di etnicità.

E' doveroso tuttavia segnalare che non solamente una clinica più "matura", ma anche una ricerca più attenta, hanno offerto negli ultimi tempi e offrono sempre più oggi esempi di maggiori equilibri nella formulazione dei protocolli e i relativi "arruolamenti" dei soggetti.

L'approccio 'neutrale' della medicina,'in-differente' rispetto alla differenza sessuale, si è evidenziato a lungo nell'ambito della sperimentazione dei farmaci, per motivi che verranno di seguito chiariti. Di conseguenza se da un lato si rileva un aumento nel consumo dei farmaci da parte delle donne rispetto agli uomini[3], dall'altro lato risulta che gli effetti dei farmaci sulle donne sono meno studiati o non adeguatamente rispetto alla specificità femminile[4]. Le donne sono

[1] Ciò è vero in quasi tutti i Paesi anche se vi sono grandi differenze nell'aspettativa di vita tra uomini e donne. A. Barford, D. Dorling, G. Davey Smith, M. Shaw, *Life Expectancy: Women Now on Top Everywhere,* in "British Medical Journal", 2006, 332, p. 808.

[2] Su questo tema cfr. Regolamento (CE) n. 190/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio d'Europa relativo ai medicinali per uso pediatrico, che pone fine alla commercializzazione di medicinali testati quasi unicamente su soggetti adulti.

[3] Il maggior consumo di farmaci in Italia da parte delle donne è un dato pro-capite, dunque normalizzato. Cfr. § 5.

[4] E. Annandale, K. Hunt, *Gender Inequalities in Health,* Open University Press, Buckingham 2000; F. Franconi, S. Canu, I. Campasi, Gruppo di lavoro 'Approccio di genere alla salute', *Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici,* in "Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione Salute delle Donne", Roma 2008, pp. 39-53.

maggiormente esposte a possibili reazioni avverse al momento dell'assunzione di farmaci dopo l'immissione in commercio e si riscontra una minore efficacia nell'uso di farmaci, con effetti collaterali e indesiderati più frequenti e più gravi rispetto agli uomini[5].

E' una questione bioetica che è emersa nella letteratura internazionale, in modo particolare negli Stati Uniti. Si pensi che la Food and Drug Administration (FDA) ha attualmente un ufficio che si occupa specificamente della salute delle donne e della loro partecipazione ai trials clinici[6] (i c.d. "clinical trials gender oriented")[7]. Il dibattito europeo rimanda generalmente alle linee guida statunitensi; in Europa, ad oggi, nessun Comitato di Bioetica ha posto questo tema come oggetto di riflessione. Pochi sono ancora gli studi in Italia in questo ambito, anche se si possono registrare recenti iniziative nella direzione di una maggiore considerazione della specificità femminile nell'ambito della sperimentazione farmacologica. Nel 2005 il Ministero della Salute ha istituito il tavolo di lavoro sulla « Salute delle donne e farmaci per le donne » (con la partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Agenzia Italiana del Farmaco, dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e della Società Italiana di Farmacologia). Nel 2007 è stato istituito un gruppo di lavoro « Approccio di genere alla salute » nell'ambito della Commissione sulla Salute delle donne presso il Ministero della Salute con l'obiettivo di implementare la raccolta di dati statistici sulla salute femminile, promuovere ricerca e formazione in tale ambito. Nel 2008 è stato pubblicato il Rapporto sullo « Stato di salute delle donne in Italia » che nel contesto della considerazione generale della salute femminile, tocca anche la questione dei farmaci. Sempre nel 2008 l'AIFA ha introdotto l'equità uomo/donna tra i criteri della Commissione di valutazione degli Accordi di Programma per l'assegnazione di finanziamenti alle industrie che investono in Italia nell'ambito della ricerca farmacologica. Anche la Società italiana di farmacologia (SIF) ha attivato da alcuni anni un gruppo di lavoro con l'obiettivo di incentivare la ricerca farmacologica sulle differenze sessuali, mediante un'opera di informazione rivolta agli operatori sanitari allo scopo di stimolare la formazione di esperti nel settore e sensibilizzare le autorità sanitarie.

Sta crescendo la consapevolezza - in un'epoca in cui si cerca di ottenere la individualizzazione della cura operando sulla componente genetica o immunitaria - che l'analisi dei dati stratificati per sesso può dare indicazioni sulla migliore terapia da seguire e fornire informazioni utili per approfondimenti su base scientifica per le malattie che colpiscono sia uomini che donne. Un'adeguata partecipazione delle donne alla sperimentazione consentirebbe di capire se nelle terapie vi siano differenze significative ascrivibili al sesso, anche per poter tener conto della diversa incidenza o decorso della patologia.

Il CNB ha già trattato la questione generale della sperimentazione farmacologica (*La sperimentazione dei farmaci,* 17 novembre 1992), ma non ha analizzato specificamente il problema in riferimento alle donne. L'obiettivo di questo documento è di riflettere sullo stato attuale della sperimentazione farmacologica nell'ambito della

[5] Cfr. § 5.

[6] Cfr. sito: http://www.fda.gov/womens/trials.html. In alcune Università nordamericane, come la Columbia University di New York, esistono attività interamente dedicate a queste problematiche. Da alcuni anni la rivista "Gender Medicine" pubblica ricerche rivolte a mettere in evidenza le differenze nella fisiologia, nella fisiopatologia o nella risposta ai farmaci. Anche i congressi sull'argomento sono in crescita, http://www.gendercongress.com/.

[7] Si precisa che in questo documento l'uso dell'espressione "genere" si riferisce alla differenza sessuale uomo/donna. Non è questa la sede per affrontare la questione dell'identità di genere e di altri significati dell'espressione, sui quali il CNB si riserva di ritornare in un altro documento.

differenza sessuale e sulle problematiche bioetiche emergenti, al fine evitare forme di discriminazione e promuovere la parità sessuale nella cura della salute.

Il documento non intende trattare in questa sede la questione della sperimentazione farmacologica sulla donna in gravidanza, riservandosi di tornare sull'argomento in un prossimo documento[8].

2. La sperimentazione clinica

Quando si parla di sperimentazione clinica ci si riferisce generalmente al processo di verifica della sicurezza ed efficacia di un medicinale in relazione a proprietà terapeutiche dopo una fase di ricerca di laboratorio e di sperimentazione pre-clinica su modelli opportuni. La sperimentazione clinica può in realtà riguardare anche altri strumenti terapeutici, diversi dai medicinali, come i dispositivi medici, oppure strumenti diagnostici, inclusi i test genetici. Tuttavia, poiché sia la normativa che l'approccio etico sono stati essenzialmente sviluppati per i medicinali, generalmente ci si riferisce a questo settore della ricerca biomedica, eventualmente trasferendo agli altri settori i modelli e le procedure sviluppati, soprattutto per quanto riguarda le modalità di tutela dei pazienti.

La sperimentazione clinica per lo sviluppo di nuovi medicinali in Italia, come in Europa, si svolge con modalità comuni, attraverso varie fasi sperimentali, in accordo con le norme di "Buona Pratica Clinica" (*Good Clinical Practices*)[9]. Ciò permette di assicurarsi che vi sia omogeneità sia sotto il profilo scientifico che sotto il profilo etico, in relazione al rispetto dei diritti dei pazienti coinvolti. La normativa prevede la verifica della sicurezza e dell'efficacia dei nuovi medicinali prima della commercializzazione. Questa verifica utilizza i metodi della medicina basata sull'evidenza (*evidence based medicine*, EBM), che al momento è considerata il modello più adeguato per garantire che l'introduzione di nuovi medicinali possa portare vantaggi al maggior numero di pazienti. Si può ritenere che questo non sia l'unico modello possibile, ma è quello considerato più adatto generalmente alle esigenze della medicina moderna e al suo impatto con la salute delle popolazioni.

La sperimentazione dei medicinali prima dell'autorizzazione al commercio prevede, dopo la fase pre-clinica, la fase I, sostanzialmente sulla sicurezza, e le fasi II e III, in cui si stabilisce l'efficacia su un numero di pazienti crescente. Successivamente il medicinale viene autorizzato dalle autorità sanitarie ed entra nella pratica clinica. Si possono svolgere altri studi, sempre con caratteristiche sperimentali e quindi con l'arruolamento di un certo numero di pazienti, di fase IV, volti a stabilire meglio l'efficacia del nuovo medicinale in relazione alla sicurezza d'uso, anche su tempi più lunghi. Tutto il processo è sotto il controllo delle autorità sanitarie, in primo luogo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che è chiamata a svolgere un'attività di sorveglianza ed eventualmente di

[8] Per quanto riguarda la sperimentazione non direttamente terapeutica nell'interesse della gestante e delle nutrice al seno, nell'intento di consentire un'efficace tutela della salute della donna, di quella dell'embrione e del feto, e del bambino dopo la nascita, si applicano le condizioni supplementari previste al cap. VI nell'art. 18 del Protocollo addizionale alla Convenzione dei diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica, approvato a Strasburgo il 25 gennaio 2005, che indicano precauzioni particolari.

[9] Le "Good Clinical Practices" costituiscono uno standard internazionale di etica e qualità per la progettazione, conduzione e registrazione degli studi clinici. In Italia sono state recepite per la prima volta nella legislazione nazionale con il decreto ministeriale del 15 luglio 1997.

indirizzo, attraverso suoi finanziamenti, sulle ricerche che riguardano i medicinali[10].

3. La sperimentazione clinica sulle donne: sottorappresentatività nell'arruolamento e carenze nell'analisi differenziata dei dati

Nell'ambito della sperimentazione clinica dei farmaci le donne risultano essere "soggetti deboli", o comunque non oggetto di adeguata considerazione in ordine alla loro specificità sia in senso quantitativo (numero di donne arruolate rispetto al numero di uomini) sia in senso qualitativo (analisi dei dati rispetto alla differenza sessuale).

In Italia numerosi sono gli studi su sperimentazioni cliniche *per patologie femminili*: in questo caso l'arruolamento delle pazienti è definito dalla patologia. Dall'analisi dei dati riportati dall'AIFA, si può notare che su un totale di 4.196 sperimentazioni dal 2000 al 2006, vi è un progressivo incremento di studi specificamente svolti su donne (cfr. tab. 1). Se si analizzano i dati di tali sperimentazioni, emerge una maggiore attenzione per la fase II e III, un'assenza della fase I e una scarsa rilevanza per la fase IV (cfr. tab. 2). Ma ciò che maggiormente rileva è che tali sperimentazioni sono in larga maggioranza dedicate a strategie terapeutiche per patologie femminili, quali il carcinoma mammario e il controllo dell'osteoporosi in post-menopausa[11]. Vengono svolti anche studi nell'area genito-urinaria, nel sistema muscolo-scheletrico, nel tessuto connettivo, nel sistema endocrino, nell'ambito della gravidanza, parto e puerperio e nel contesto dei disordini del sistema nervoso. Vi sono molti studi sulla fecondità femminile sia in relazione alla stimolazione ovarica che alla fecondazione assistita; altri volti a controllare l'incontinenza in donne in post-menopausa (cfr. tab. 3)[12]. Si rileva anche che vi sono sperimentazioni specifiche sulle donne nell'area delle patologie cardiovascolari soprattutto dopo la menopausa, grazie a studi sull'incidenza di queste malattie condotti a livello nazionale, in cui i dati sono anche stratificati per sesso oltre che per età[13]. Vi sono aree in cui si rileva una carenza della sperimentazione farmacologica anche per patologie femminili: in particolare nell'ambito del trattamento sostitutivo ormonale (TSO) nelle donne in post-menopausa ove molti sono i rischi di infarto o di insorgenza di cancro al seno o della tossicità cardiovascolare dei farmaci chemioterapici usati per il trattamento del cancro alla mammella.

Le aree di criticità e svantaggio delle donne si evidenziano, in particolare, nell'ambito delle sperimentazioni di farmaci *per patologie non specificamente e tradizionalmente femminili* (anche se scarsi sono i dati riportati, proprio a conferma di tale disinteresse). La maggior parte delle sperimentazioni non prevede una differenza tra maschi e femmine al momento dell'arruolamento e dell'analisi dei dati. La percentuale di donne (se confrontata con quella degli

[10] Presso l'AIFA si trova l'Osservatorio sulla sperimentazione dei medicinali, che raccoglie i dati di tutte le sperimentazioni italiane, pubblicati periodicamente sui bollettini. I dati dell'Osservatorio sono reperibili sul sito http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it.

[11] J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice, A.Z. LaCroix, et al. (Group for the Women's Health Initiative Investigators), *Risks and Benefits of Estrogens plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women,* in "JAMA", 2002, 288, pp. 321-332.

[12] Sul sito dell'Osservatorio si possono cercare gli studi in corso, utilizzando come parola chiave "donne": gli studi che riguardano specificamente le donne, in relazione a patologie femminili, sono poco meno di 60.

[13] Ne è un esempio il 'Progetto CUORE' coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

uomini) reclutate nella sperimentazione rimane bassa: si parla di 'inappropriatezza rappresentativa' o 'sottorappresentazione' delle donne[14]. Il dosaggio dei farmaci è in genere misurato su uomini (di peso di 70 kg) e la donna è considerata una 'variazione' del modello maschile: ma la differenza di peso tra uomo e donna, oltre alla differenza morfologica e fisiologica, determina una considerevole diversità nella farmacocinetica, ossia nel diverso modo in cui il farmaco viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato, e nella farmacodinamica, ossia nella risposta del corpo ad una data concentrazione di farmaco nel sangue o nel tessuto[15]. Nonostante sia maturata la conoscenza della specificità del corpo femminile, i protocolli di sperimentazione non sono stati modificati, permanendo l'arruolamento senza distinzione tra uomo e donna e una conseguente analisi indifferenziata dei dati. Le donne sono generalmente incluse (ove lo siano) nella fase III dell'arruolamento della sperimentazione, ma non nella fase I e nella fase II della sperimentazione (fasi importanti, come detto, per stabilire il dosaggio, gli effetti collaterali e la sicurezza nell'uso di farmaci). La mancanza di studi specifici sulle donne, soprattutto nelle fasi precoci della ricerca, non consente di misurare la reale efficacia dei farmaci su di loro, ma potrebbe avere anche limitato l'identificazione di farmaci specifici per le donne (cfr. tab. 4) [16].

4. Nuove esigenze di sperimentazione differenziata per sesso: i cambiamenti della salute/malattia nelle donne

Il fatto che manchino studi che tengano conto della differenza sessuale nell'ambito della sperimentazione farmacologica risulta ancor più problematico, dato il recente cambiamento delle condizioni di salute/malattia delle donne nel contesto del mutamento generale della condizione femminile. Alcune delle malattie considerate 'maschili' tendono oggi ad essere più frequenti nelle donne.

Molti sono i fattori, come è noto, che hanno contribuito ad un cambiamento delle condizioni delle donne, almeno per quanto riguarda le società occidentali. Si pensi: all'aumento della istruzione (negli ultimi anni le donne superano gli uomini nel numero dei laureati e diplomati); al cambiamento nella partecipazione nel mondo del lavoro (molti dei lavori tradizionalmente maschili, sono accessibili a donne), ad una forte spinta femminile alla carriera, ma a persistenti difficoltà nel mondo del lavoro (partecipazione comunque inferiore delle donne rispetto agli uomini, con maggiori problemi di disoccupazione o rinuncia al lavoro a causa della maternità e della mancanza di agevolazioni lavorative e aiuti sociali); all'incremento della partecipazione pubblica sul piano sociale, politico,

[14] F. Franconi, S. Canu, I. Campasi, Gruppo di lavoro 'Approccio di genere alla salute'. *Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici*, cit.

[15] M. Anthony, M.J. Berg, *Biological and Molecular Mechanism for Sex Differences in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics: part I*, in "Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine", 2002, 11 (7), pp. 601-615; M. Gandhi, F. Aweeka, R.M. Greenblatt, T. Blaschke, *Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics,* in "Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.", 2004, 44, pp. 499-523; A.D.M. Kashuba, A.N. Nafzinger, *Physiological Canges during the Menstrual Cycle and their Effects on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs,* in "Clinical Pharmacokinetics", 1998, 34 (3), pp. 203-218; P.A. Thuermann, B.C. Hompesch, *Influence of Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs,* in "International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1998, 36 (11), pp. 586-590.

[16] Cfr. anche A. Holdcroft, *Gender Bias in Research: How Does it Affect Evidence Based Medicine?,* editorial "J. Royal Soc. Med.", p. 100.

economico, ma persistenti marginalizzazioni (poche sono ancora le donne nei posti di potere e responsabilità); a tratti comportamentali generalmente più frequenti nelle donne (es. la propensione alla cura degli altri e lo spirito di abnegazione). Il cambiamento delle condizioni delle donne sul piano storico, culturale e psicologico ha rilevanti implicazioni sulle loro condizioni di malattia e di salute, sul modo di percepirle e di viverle. Si rileva come molte patologie tradizionalmente ascrivibili al sesso maschile a causa della struttura corporea o delle abitudini comportamentali sul piano individuale e sociale, sono diffuse anche - e a volte in misura maggiore - nel sesso femminile a causa del cambiamento di stili di vita e dei fattori di rischio e/o alla mancanza di un'adeguata prevenzione, diagnosi e cura.

La ricerca sulla salute delle donne, elaborata da ONDA (Osservatorio nazionale sulla salute della donna) in collaborazione con l'Osservatorio nazionale sulla salute delle regioni italiane dell'Università Cattolica del S. Cuore[17], mette in evidenza (nella II parte: "I bisogni di salute e l'assistenza sanitaria") la condizione di salute delle donne e la qualità dell'assistenza sanitaria. Tra le patologie più frequenti nelle donne - ove la frequenza delle patologie è correlabile all'età e alla condizione sociale - si possono cogliere alcuni elementi rilevanti: un aumento di patologie cardiache (ipertensione arteriosa, cardiopatia coronaria, arteriopatie periferiche e scompenso cardiaco, patologie tromboemboliche); un incremento in ambito oncologico, oltre ai 'tumori femminili' (tumore del seno, carcinoma della cervice uterina, tumori endometriali, neoplasie dell'ovaio), anche di tumori trachea-bronchi-polmoni, a causa della diffusione del tabagismo già in età adolescenziale; un aumento di patologie psichiche (sindromi ansiose e depressive, disordini alimentari, sindromi psicotiche); una tendenza all'incremento dell'obesità, a causa di scarsa attività fisica e vita sedentaria, con aumento di rischi di malattie cardiovascolari e diabete; un aumento dell'abuso di alcool (con squilibri nutritivi e dipendenza); un incremento di malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, sclerosi multipla, demenza senile); un aumento dei problemi correlati all'infertilità, causati dalla posticipazione della decisione di avere un figlio o dall'uso protratto di anticoncezionali; emergono anche problemi e patologie connesse alla non accettazione dell'invecchiamento[18].

Tali cambiamenti delle condizioni di salute e malattia delle donne mettono in evidenza, ancor più, la carenza di un'adeguata sperimentazione differenziata per la cura della salute femminile, oltre alle aree tradizionali.

5. Le donne consumatrici di farmaci e il problema degli effetti collaterali

Il fatto che le donne non siano adeguatamente considerate nell'ambito della sperimentazione clinica è penalizzante dato l'aumento nel consumo di farmaci proprio da parte loro.

[17] F. Angeli, *La salute della donna. Stato di salute e assistenza nelle regioni italiane. Libro bianco*, Milano 2007.

[18] Diverse le cause: i problemi della terapia ormonale sostitutiva; la possibilità di rimandare di decenni l'invecchiamento fisico sia prolungando per anni il ciclo mestruale che intervenendo con la chirurgia estetica, con possibili pericoli per la salute delle donne, e non solo per la cattiva qualità dei trattamenti - come nel caso delle morti per operazioni di lieve entità, quali la liposuzione - ma anche per effetti nocivi di protesi, liquidi iniettati e più complessivamente stress per la fatica di non dimostrare l'età anagrafica.

Come si rileva dai dati sull'assistenza territoriale relativi al consumo e alla spesa pubblica lorda pro-capite per i farmaci rimborsati (classe A) dal SSN[19], le donne risultano le maggiori consumatrici di farmaci in particolare nella fascia di età compresa tra i 15 e i 54 anni (cfr. tab. 5). Le ragioni della differenza nell'uso di farmaci in rapporto al sesso richiederebbe complesse analisi farmaco-epidemiologiche: sono state formulate alcune ipotesi, secondo le quali le donne hanno una maggiore attenzione alla cura di sé rispetto agli uomini, una maggior consapevolezza della propria condizione patologica, ma anche un maggior numero di trattamenti dovuto allo stato riproduttivo e alla più alta morbilità per patologie croniche non mortali[20].

Ma se le donne consumano in maggior misura i farmaci che non sono adeguatamente testati su di loro, ne risulta inevitabilmente una maggior frequenza e gravità di reazioni avverse, spesso dovute a sovradosaggio o politerapie[21]. La Rete nazionale di farmacovigilanza nel 2007 ha rilevato che le segnalazioni spontanee di reazioni avverse delle donne costituiscono il 57% del totale (cfr. tab. 6). Esempi di reazioni avverse in donne sono gravi aritmie, scompensi cardiaci e fratture di arti indotte da farmaci, anche di largo consumo[22]. Negli Stati Uniti vi è stato il ritiro di alcuni farmaci per l'alto numero di effetti collaterali riscontrati nelle donne[23].

6. La vulnerabilità femminile nella sperimentazione clinica: la donna come "soggetto debole"

L'inferiorità numerica della partecipazione delle donne a studi sperimentali è dovuta a diverse ragioni[24].

a) Ragioni sociali. Alcuni studi sociologici mettono in rilievo le difficoltà delle donne ad entrare negli studi clinici a causa della mancanza di tempo (dovuta principalmente al ruolo di cura familiare o nel caso di donne-lavoratrici, per il duplice impegno lavorativo e domestico) o a causa di basso reddito (per la ancora non adeguata partecipazione delle donne al mondo del lavoro e per la

[19] Cfr. Osservatorio Nazionale sull'uso dei farmaci, *L'uso dei farmaci in Italia,* 2006.

[20] Progetto Arno, *Donne e farmaci. Rapporto 2003,* vol. VII, Ed. Centauro, Bologna 2004.

[21] Analisi internazionali riportano una frequenza maggiore di 1,7 volte e riscontrano la gravità, con anche ricoveri ospedalieri, nel 59% delle donne. Cfr. M. Pirmohamed, S. Meakin, C. Green, et al., *Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18.820 Patients,* in "British Medical Journal", 2004, 329, pp. 15-19.

[22] Ne è un esempio l'aspirina che usata sia per uomini che per donne come prevenzione di patologie cardiovascolari, induce reazioni avverse nelle donne con percentuale superiore, a causa di una differenza nella coagulazione del sangue. Cfr. *The Puzzle of Aspirin and Sex,* in "New England Journal of Medicine", 2005, 352, pp. 1366-1368. Un caso che ha suscitato l'attenzione dell'opinione pubblica è rappresentato dalla vicenda del Digoxin: l'analisi citata in una prestigiosa rivista internazionale metteva in evidenza che il farmaco somministrato agli uomini proteggeva dal rischio di morte, mentre nel caso delle donne le pazienti non risultavano protette. Cfr. R. Short, *Fracture Risk is a Class Effect of Glitazones,* in "British Medical Journal", 2007, 334, p. 551; S. Saif Rathore, M.P.H. Yongfei Wang, H. M. Krumholz, *Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure,* in "N EJM", 2002, 347, pp. 1403-1411.

[23] Cfr. *Withdrawn Drugs Posed Greater Health Risk for Women than Men, GAO says*, in "American Journal of Health-System Pharmacy", 2001, March 15, 58 (6), pp. 458-462; United States General Accounting Office, *Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years had Greater Health Risks for Women,* Washington D.C. 2001.

[24] D. Wrigt, N.J. Chew, *Women as Subjects in Clinical Research,* in "Applied Clinical Trials", 1996, 5 (9), pp. 44-54; E. Shuster, *For her Own Good: Protecting (and Neglecting) Women in Research,* in "Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics", 1996, 5, pp. 346-361.

scarsa retribuzione). In parte la reticenza alla partecipazione dipende anche dalla scarsa attenzione dei reclutatori alle necessità pratiche e alle esigenze psicologiche femminili.

b) Ragioni ambientali esterne. Vi sono anche altri fattori legati allo stile di vita o l'esposizione a sostanze che possono interagire con i farmaci sperimentali. In ambienti lavorativi esterni in genere dovrebbero essere note le sostanze presenti; in ambienti lavorativi meno controllati si possono però verificare condizioni di rischio. Anche lo stile di vita, che include abitudini alimentari o il ricorso a rimedi naturali, possono dare luogo all'esposizione a sostanze che influenzano la risposta clinica alla sperimentazione farmacologica. Le donne sono generalmente più inclini a utilizzare sostanze naturali e rimedi domestici consolidati nella tradizione culturale familiare. Anche se nelle sperimentazioni cliniche il trattamento è uguale nei diversi bracci sperimentali, non sempre è possibile tenere sotto controllo le differenze di stile di vita e di fattori esterni che possono incidere sulla sperimentazione stessa in modo diverso fra uomini e donne.

c) Ragioni economiche. Le case farmaceutiche preferiscono non investire sulla sperimentazione femminile a causa dell'aumento inevitabile dei costi. L'arruolamento si dovrebbe necessariamente moltiplicare: per stratificare i dati secondo il sesso bisognerebbe reclutare donne e uomini, raddoppiando o quadruplicando gli arruolamenti, aumentando tempi e costi, costi della sperimentazioni e costi assicurativi per coprire eventuali conseguenze negative. Anche l'uso di animali maschi e femmine in fase pre-clinica aumenta i tempi e i costi della ricerca. Dato che l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco non lo richiede, le industrie farmaceutiche non sono stimolate ad intraprendere studi, economicamente svantaggiosi, di questo genere. D'altra parte i finanziamenti pubblici selezionano le patologie tipicamente femminili (come l'osteoporosi in menopausa), per poter meglio affrontare le politiche sanitarie di un paese in cui le donne vivono più a lungo, trascurando le patologie considerate tradizionalmente non femminili.

d) Ragioni biologiche. Le donne sono state sempre considerate soggetti "difficili" per la sperimentazione a causa della diversità biologica e fisiologica, ma soprattutto enzimatica e ormonale, dovuta alle variazioni in età fertile e non fertile (ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa) e all'assunzione possibile di anticoncezionali a scopo contraccettivo o terapeutico (estrogeni e progestinici modificano il metabolismo delle donne; gli estrogeni influenzano anche il funzionamento dei geni). Tale variabilità non consente di ottenere "dati puliti" dai trials misti per sesso e diminuisce la rilevanza statistica della sperimentazione. Anche nel caso in cui vi siano donne nella sperimentazione, non è detto che il numero arruolato permetta di vedere eventi significativi.

e) La possibile gravidanza in età fertile[25]. Una delle ragioni che ha portato le case farmaceutiche ad escludere le donne dalle sperimentazioni è connessa alla possibilità che la sperimentazione di un nuovo farmaco possa danneggiare il feto[26] nel caso in cui avvenga la gravidanza. Vi è inoltre la possibilità che il

[25] U. Halbreich, S.W. Carson, *Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations*, in "J. Clin. Pharmacol", 1989, 9, pp. 328-333.

[26] I rischi di teratogenicità per il feto sono classificati nel modo seguente dalla Food and Drug Administration: 'studio controllato senza rischio' quando è dimostrata la sicurezza del farmaco in ogni fase della gravidanza; 'rischio remoto, ma possibile' quando non è dimostrato negli studi su animali un incremento delle anomalie fetali ma il rischio è possibile; 'non possibilità di escludere il rischio' quando i rischi sono dimostrati essendo scarsi gli studi sull'uomo e avendo dimostrato gli studi sugli animali effetti teratogeni; 'evidenza positiva di rischio' quando l'effetto teratogeno è

farmaco studiato possa avere effetti negativi anche dopo il termine della sperimentazione, a distanza di mesi. Ciò spiega perché in genere la casa farmaceutica impone l'uso di specifici contraccettivi ormonali[27] come condizione della partecipazione ad una ricerca che non possa considerarsi "senza rischio" per il feto.

7. L'esclusione/inclusione delle donne in età fertile nei protocolli di sperimentazione

Nell'ambito della questione della sperimentazione farmacologica su donne in età fertile si registrano in letteratura posizioni diverse: fra queste possiamo ricordare quelle prevalenti.

Alcuni ritengono che l'inclusione delle donne in età fertile nella sperimentazione sia eticamente prioritaria, nel bilanciamento tra possibili danni al feto (ritenuto non avente ancora dignità in senso forte) e prevedibili benefici diretti sulla donna e in senso lato sulla società[28]. In questa prospettiva, l'esclusione aprioristica delle donne in età fertile dalla sperimentazione (per proteggere l'eventuale feto) produce ingiustizia nella ricerca biomedica, in quanto le donne non avrebbero le stesse opportunità degli uomini nell'ambito della cura di determinate malattie. Le particolari condizioni fisico-psichiche e sociali delle donne non dovrebbero giustificarne l'esclusione, ma, al contrario, incentivare lo studio differenziato rispetto all'uomo. E' altresì criticata la pretesa della casa farmaceutica che la donna debba fare uso di contraccettivi ormonali in quanto limitativa della libertà intesa come autodeterminazione.

Altri ritengono che laddove la sperimentazione clinica possa anche solo in modo ipotetico e probabile mettere in pericolo la vita o la salute del feto (riconosciuto come soggetto avente dignità in senso forte) sia eticamente consigliabile alle donne in età fertile di non partecipare a studi clinici in quanto il rischio per la vita nascente supera i potenziali benefici per la donna. Tuttavia, si ammette che la donna possa decidere di entrare nella sperimentazione per finalità sociali e per necessità di salute personale. In tal caso, però, non si ritiene moralmente accettabile l'imposizione da parte della casa farmaceutica dell'uso di anticoncezionali ormonali in quanto, anche per questa corrente di pensiero, l'obbligo risulta lesivo della libertà e responsabilità di chi si sottopone alla sperimentazione. Si ritiene che sia sufficiente l'impegno esplicito della donna ad evitare la gravidanza e che spetti a lei scegliere le metodiche di

---

dimostrato; 'controindicato in gravidanza' quando vi è evidenza positiva, sugli studi su animali e sull'uomo, del rischio per il feto. Anche i potenziali benefici per la donna sono variabili e oscillano dalla terapia per malattie mortali non altrimenti curabili (ad esempio, cure per tumore) alla cura di patologie non mortali (si pensi alla cura dell'acne).

[27] Ci si riferisce all'uso di anticoncezionali ormonali, in quanto l'uso di contraccettivi di barriera (es. il profilattico), pur non interagendo con i farmaci, ha una percentuale di rischio di gravidanza. L'esigenza dell'uso di anticoncezionali è funzionale alla sperimentazione sia per la protezione del feto che per garantire condizioni di omogeneità.

[28] E' questa la teoria sostenuta anche in ambito femminista. Cfr. D.A. DeBruin, *Justice and the Inclusion of Women in Clinical Studies: an Argument for Further Reform,* in "Kennedy of Institute of Ethics Journal", 1994, 4, pp. 117-146; S. Sherwin, *Women in Clinical Trials: a Feminist View, I* in "Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics", 1994, 3, pp. 533-538; Id., *No Longer Patient. Feminist Ethics and Health Care,* Temple University Press, Philadelphia 1992, pp. 158-175; V. Merton, *Ethical Obstacles to the Participation of Women in Biomedical Research,* in Wolf S.M. (ed.), *Feminism & Bioethics. Beyond Reproduction,* Oxford University Press, Oxford-New York 1996.

regolazione/controllo delle nascite coincidenti con il proprio stile di vita e valori, tra queste anche astenersi da rapporti sessuali[29].

8. Presenza delle donne nelle équipe mediche e nei comitati etici

Un aspetto importante per la tutela delle donne nella sperimentazione è la partecipazione delle donne non solo come 'oggetto' della sperimentazione (ossia individuo reclutato nella sperimentazione), ma anche come 'soggetto' della sperimentazione, nel senso di soggetto attivo che è presente nelle équipe mediche che progettano e definiscono l'iter della sperimentazione e nei comitati etici che valutano i protocolli di sperimentazione. La presenza delle donne potrebbe contribuire ad un'attenzione nei confronti della rilevanza femminile nella partecipazione alla sperimentazione e potrebbe consentire una maggiore sensibilità rispetto alle esigenze femminili, sul piano psicologico e sociale.

Per quanto riguarda la presenza delle donne nelle équipe mediche non vi sono dati mentre per quanto riguarda la presenza delle donne nei Comitati etici è possibile fare una verifica mediante un'analisi delle composizioni come risulta dai dati dell'Osservatorio sulle sperimentazioni. In generale la presenza delle donne, per quanto spesso associata al settore infermieristico e di rappresentanza dei pazienti, è consistente, anche se quasi sempre minoritaria e dipende fortemente dalle situazioni locali.

9. Linee guida bioetiche internazionali

Negli anni '70 erano emerse esplicite indicazioni che prevedevano l'esclusione delle donne da studi clinici allo scopo di preservare la salute del nascituro, dato che si erano verificati casi drammatici di morte fetale e gravi danni a bambini nati a causa di sperimentazioni indiscriminate[30]. Nel 1977 la Food and Drug Administration (FDA) nelle *General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs* raccomandava l'esclusione delle donne in età fertile dalla sperimentazione, soprattutto nelle fasi I e II, non essendo noti i dati sulla teratogenicità, ad eccezione di donne con patologie mortali; le donne in età fertile potevano partecipare agli studi di fase II e III solo se erano state raccolte informazioni sufficienti sulla sicurezza ed efficacia, anche negli studi su animali, che escludessero interferenze con le funzioni riproduttive. Nel 1982 la World Health Organization emanava le *Proposed International Guidelines* che

[29] Questa è la posizione che si richiama alla inscindibilità della dimensione unitiva e della dimensione procreativa dell'atto coniugale. Cfr. R. Minacori, D. Sacchini, A.G. Spagnolo, *Women of Childbearing Potential as Research Subjects in Clinical Trials: Ethical Issues,* in A.G. Spagnolo, G. Gambino (a cura di), *Women's Health Issues,* Società Editrice Universo, Roma 2003, pp. 123-129; A.G. Spagnolo, M. Cicerone, *Sperimentazione farmacologica e donne in età fertile,* in "Medicina e Morale", dalla letteratura internazionale, 2005, 3, pp. 667-670; Università Cattolica del S. Cuore, Comitato etico, *Raccomandazioni riguardo alla inclusione di donne in età fertile nei protocolli di sperimentazione clinica,* in "Medicina e Morale", 1996, 46, pp. 141-143. Cfr. per una ricostruzione storica M. Pelaja, L. Scaraffia, *Due in una carne. Chiesa e sessualità nella storia,* Laterza, Bari 2008, p. 261 ss.

[30] S. Cagliano, *Dieci farmaci che sconvolsero il mondo,* Laterza, Roma-Bari 1994, pp. 43-68.

affermavano il dovere di escludere le donne da sperimentazioni non terapeutiche su volontari sani[31].

Nel 1988 si registra un cambiamento radicale nell'orientamento della FDA che, con la pubblicazione del documento *Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of New Drug Application,* rileva la sottorappresentazione femminile nella sperimentazione farmacologica e raccomanda l'analisi di dati differenziati per sesso nei trials clinici[32]. Nel 1993 sempre la FDA emana le *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs,* riconoscendo l'inferiorità percentuale di partecipazione delle donne a sperimentazioni cliniche in patologie non tipicamente femminili rispetto agli uomini e auspicando l'inclusione delle donne nei protocolli di sperimentazione al fine di garantire un'eguale rappresentazione. La FDA ammette che tale esclusione possa avere, in modo sottile, suscitato una visione dell'uomo come 'primary focus' della medicina e dello sviluppo farmacologico, con una considerazione secondaria delle donne; raccomanda pertanto la rimozione della proibizione della partecipazione delle donne in età fertile nelle prime fasi della sperimentazione al fine di prevenire forme di discriminazione, evitando un atteggiamento paternalistico. La FDA ritiene che non sia necessaria l'esclusione della donna a causa dei potenziali rischi al feto potendo minimizzare i pericoli con un esplicito impegno della donna a non iniziare la gravidanza, oltre che mediate l'uso di test di laboratorio che accertino tali comportamenti. La FDA non impone alcun obbligo di inclusione delle donne nelle sperimentazioni alle aziende farmaceutiche e alle IRBs (Institutional Review Boards, equivalenti dei Comitati etici indipendenti), ma intende rimuovere il 'non necessario impedimento', al fine di favorire una maggiore partecipazione delle donne alle sperimentazioni, lasciando una 'flessibilità' alle IRBs, ai ricercatori, agli sponsor e anche in ultima analisi alle pazienti correttamente informate nella determinazione delle misure più sicure per la tutela della salute e dei diritti individuali, riconoscendo l'autonomia responsabile alla donna come soggetto di ricerca.

A livello internazionale queste preoccupazioni vengono recepite in un documento di indirizzo in ambito medico. Sempre nel 1993 il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) emana le *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (riviste nel 2002), raccomandando ai ricercatori, agli sponsor e ai comitati etici di non escludere donne in età fertile dalla sperimentazione, non ritenendo la potenzialità della gravidanza una ragione sufficiente per precludere o limitare la partecipazione e riconoscendo alle donne la capacità di prendere una 'decisione razionale' nella partecipazione alla ricerca (guideline n. 16). Nel caso di rischio per la salute del feto, la donna deve accettare di sottoporsi al test di gravidanza ed essere disponibile ad accedere ad un 'efficace metodo contraccettivo', consentendo, con tali procedure, anche un arruolamento nelle prime fasi della sperimentazione con dosi controllate della nuova sostanza; si sottolinea come il consenso informato debba essere garantito offrendo alla donna un congruo tempo ed adeguate condizioni ambientali per prendere una decisione, ritenendo

[31] K.L. Baird, *The New NIH and FDA Medical Research Policies: Targeting Gender, Promoting Justice,* in "Journal of Health Politics, Policy and Law", 1999, 24 (3), pp. 531-566.

[32] R.B. Merkatz, *Historical Background of Changes in FDA Policy on the Study and Evaluation of Drugs in Women*, in "Acad Med", 1994, 69, pp. 703-707; R.B. Merkatz, R. Temple, S. Sobel, *Women in Clinical Trials of New Drugs. A Change in Food and Drug Administration Policy,* in "The New England Journal of Medicine", 1993, 329 (4), pp. 292-296.

doveroso un consenso individuale, non sostituibile con quello del partner. Inoltre si ritiene ammissibile (guideline n. 17) come soggetto di sperimentazione anche la donna incinta, subordinatamente alla minimizzazione dei rischi (per la donna e per il feto), lasciando alla donna la decisione anche in caso di incertezza ed ambiguità nella definizione del rischio; la ricerca può essere promossa solo se rilevante per la salute della donna su cui si effettua la sperimentazione e delle altre donne nella medesima condizione; si ritiene che la donna non possa essere reclutata nella ricerca solo nel caso in cui vi siano studi pre-clinici che attestino la teratogenità del farmaco.

Nel 1994 negli Stati Uniti viene istituito presso la FDA un ufficio dedicato denominato "Office of Women's Health", con l'obiettivo di favorire l'inclusione delle donne negli studi clinici, valutando le differenti risposte per l'efficacia e la sicurezza dei farmaci. Nel 1995 le indicazioni precedenti vengono ulteriormente rafforzate nel documento *Investigational New Drug Applications* esigendo esplicitamente nella sperimentazione la non discriminazione per sesso, oltre a età e razza. Nel 1998 la FDA emana le *Final Rule on the Investigational New Drug Applications* con lo scopo di intervenire attivamente nei confronti di sponsor che non rispettino le indicazioni di equità nell'ambito della differenza sessuale. Nel 1999 viene istituito un gruppo di lavoro "FDA-MA Women and Minorities Working Group" allo scopo di preparare specifiche linee guida per incentivare la corretta inclusione delle donne e dei soggetti deboli nelle sperimentazioni cliniche. Nel 2001 il National Institute of Health degli USA emana il documento *Policy and Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research* per promuovere una politica di inclusione delle donne nell'arruolamento della sperimentazione farmacologica. Va rilevato che il Department of Health and Human Services nell'emanare le *Regulations for the Protection of Human Subjects* nel 2001 non prende in considerazione esplicitamente orientamenti e direttive per ricercatori, medici e IRBs sul tema specifico della sperimentazione delle donne in età fertile.

Nell'ambito del biodiritto europeo si rileva un'attenzione alla specificità femminile nell'ambito generale della salute[33], ma la mancanza di una previsione specifica di politiche di non esclusione o inclusione delle donne negli studi clinici (limitandosi semmai alla rilevazione della carenza di dati in tale ambito)[34]. Vi

[33] M.T. Ruiz Cantero, M.A. Pardo, *European Medicines Agency Policies for Clinical Trials Leave Women Unprotected*, in "Journal Epidemiol. Community Health", 2006, 60, pp. 911-913.

[34] L'Ufficio Generale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, Regional Office for Europe) ha posto una specifica attenzione alla questione della differenza fra i sessi in sanità in senso lato, senza esplicito riferimento alla questione delle sperimentazione. A partire dalla rilevazione della diversità dei ruoli sociali e dei comportamenti maschili e femminili l'OMS ritiene che i fattori di rischio nell'ambito della salute siano inevitabilmente diversi. Per questa ragione ha promosso il programma «Gender and Health Program» al fine di identificare le diseguaglianze (gli svantaggi delle donne rispetto agli uomini) ed elaborare risposte attive al fine di promuovere l'equità sanitaria nell'ambito delle politiche, dell'organizzazione dei servizi e nell'accesso alle cure, adeguato rispetto alle diverse esigenze declinate secondo il sesso. Nel 1995 nel documento *Highlights on Women's Health in Europe* l'OMS indica anche l'Italia tra i Paesi europei carenti nel fornire dati specifici sulla salute femminile rispetto ai dati sulla popolazione generale. Il Consiglio d'Europa e l'Unione Europea rivolgono attenzione, da tempo, alle questioni che investono la differenza uomo/donna in generale. A seguito della "presa di posizione" del Comitato dei Ministri del Consiglio di Europa, fu elaborato nel 1998 da parte del Comité Directeur pour l'égalitée de gendre (CDEG), organo intergovernativo responsabile nella definizione e implementazione delle azioni del Consiglio d'Europa volte a promuovere l'uguaglianza tra uomini e donne, il Rapporto *Gender Mainstreaming: Conceptual Framework Methodology and Presentation of Good Practice* che doveva fornire la base concettuale per l'azione futura raccomandata agli Stati facenti parte del

sono comunque alcune iniziative di sensibilizzazione. Nel 1998 l'EMEA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Farmaceutici) ha emanato la *Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials* ammettendo negli studi clinici le donne in età fertile solo con l'uso di contraccettivi. Sempre l'EMEA nel 2003, a seguito del contributo di un gruppo di lavoro che includeva ricercatrici e rappresentanti delle aziende farmaceutiche provenienti da tutta Europa (XX group), ha pubblicato la *Note for Guidance on the Clinical Development of HIV-Medical Products* raccomandando di elaborare protocolli di studio che garantiscano la comparazione tra i sessi, con la garanzia di una partecipazione statisticamente significativa di donne ed una formazione medica adeguata. Nel documento *Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials* emanato dalla Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA) nel gennaio 2005 si rileva esplicitamente la non necessità dell'elaborazione di specifiche linee guida europee sulla sperimentazione farmacologica delle donne (diversamente da quanto avvenuto in riferimento alla differenza di età, in relazione a minori e anziani) ritenendo sufficienti le linee guida internazionali che affrontano la questione.

10. La normativa nazionale

Nell'ordinamento giuridico italiano manca un esplicito riferimento alla condizione femminile nell'ambito della sperimentazione clinica. Nel decreto legislativo del 24 giugno 2003 n. 211 *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico* all'art. 1 c. 2 « Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa», si fa riferimento al 'soggetto' inteso come «persona che partecipa alla sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo » (art. 2. i), senza distinzione tra uomo e donna. Si parla di tutela dei soggetti della sperimentazione, con particolare riferimento agli adulti incapaci di dare il proprio consenso informato e ai minori, ma nessun riferimento esplicito alle donne.

La nuova normativa sui *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali* (decreto ministeriale 12 maggio 2006) non specifica che vi debba essere una rappresentanza equilibrata di entrambi i sessi.

Consiglio d'Europa, ove si sottolineava la necessità di tenere in considerazione la differenza sessuale nel contesto dei diversi ruoli sociali. Il Comitato europeo della sanità (CDSP- Consiglio d'Europa) a partire da una valutazione attenta della situazione esistente sul tema "donne e salute" e da un'insufficienza di analisi nei Paesi europei, sottolinea la mancanza di informazioni dettagliate sull'accesso alle cure sanitarie per donne e uomini, la necessità di prevenire discriminazioni anche per migliorare sotto il profilo economico l'efficacia delle politiche sanitarie. In particolare il Comitato rileva la mancanza di dati disaggregati per sesso e di indicatori per definire gli effetti della differenza uomo/donna nei rilievi sanitari; la necessità di implementare le politiche sanitarie nella considerazione delle differenze sessuali. Infine il documento fa riferimento a distorsioni esistenti nella ricerca biomedica, con esplicito richiamo ai test farmacologici condotti solamente su individui maschi

11. Raccomandazioni bioetiche

1. Il CNB intende mettere in evidenza alcuni elementi di rilevanza bioetica per la promozione della salute delle donne in quei settori della sperimentazione clinica che sembrano risentire maggiormente di una sorta di ideologia 'neutralistica' della medicina. In particolare il CNB intende sottolineare il principio etico fondamentale della doverosità di una sperimentazione farmacologica sia su uomini che su donne, in condizioni effettive di parità, senza esclusioni o marginalizzazioni indebite, ritenendo necessaria l'identificazione e la rimozione delle cause delle iniquità. Così come è da ritenersi doverosa e giusta una sperimentazione farmacologica attenta alle fasce di età in condizioni di fragilità (ad es. la sperimentazione pediatrica e geriatrica), allo stesso modo è da ritenersi doverosa e giusta una sperimentazione che tenga adeguatamente in considerazione la differenza sessuale.

2. Il CNB auspica che già a livello della ricerca biomedica sia incentivato lo studio specificamente rivolto all'analisi delle condizioni di salute delle donne (malattie diffuse, fattori di rischio, incidenza ecc.), anche e soprattutto alla luce dei recenti cambiamenti della condizione psicologico-sociale e culturale, al fine di individuare le aree di carenza del sistema sanitario nella risposta ai nuovi e variabili bisogni femminili. In tale direzione andrebbe implementato lo studio sugli aspetti fisiologici e psicologici, oltre all'analisi dei fattori sociali e culturali e alle loro interazioni con la salute femminile.

3. Il CNB ritiene bioeticamente rilevante l'incremento della sperimentazione clinica sulle donne quale percorso importante per garantire effettive condizioni di parità nell'ambito della cura rispetto all'uomo: la scarsa rappresentatività e la mancanza di dati differenziati per sesso costituiscono un fattore di discriminazione per la salute delle donne. L'incremento della sperimentazione clinica va promosso non solo in riferimento a patologie tradizionalmente femminili ma anche per le nuove patologie, auspicando un collegamento tra i risultati della ricerca medica differenziata per sesso e la sperimentazione farmacologica. In questo senso si raccomanda un potenziamento dell'arruolamento di donne nell'ambito della sperimentazione clinica in ogni fase anche per lo studio delle modalità di azione ed efficacia dei farmaci, promuovendo l'analisi differenziata dei dati in base al sesso. La sperimentazione dovrebbe tenere conto già al livello pre-clinico della differenza sessuale al fine di valutare la tossicità dei farmaci nell'ambito della sperimentazione animale, ma anche nella ricerca di metodologie alternative. Andrebbe anche incentivata la stratificazione dei dati per sesso dopo l'avvenuta autorizzazione al commercio con la rilevazione degli effetti avversi sulla donna che possano contribuire ad un miglioramento nella progettazione dei percorsi della sperimentazione.

4. Il CNB ritiene che debba essere indicata sulle etichette dei medicinali l'avvenuta o non avvenuta sperimentazione specifica sulle donne e che debba essere precisato e messo in evidenza qualsiasi elemento che possa generare risposte diverse in uomini e donne. La mancanza di tale riferimento presuppone un'assimilazione indebita della donna all'uomo, con possibili conseguenze dannose sulle donne ma anche sugli uomini.

5. Il CNB ritiene che i percorsi per un incremento della sperimentazione farmacologica differenziata per sesso possano essere indicati nel modo seguente: a) sensibilizzare le autorità sanitarie e incentivare le aziende farmaceutiche a sostenere la sperimentazione distinta per sesso, anche se poco redditizia, promuovendo progetti di ricerca sull'argomento, mostrandone la

rilevanza sociale finalizzata al raggiungimento di un'equità effettiva uomo/donna nell'accesso alla cura della salute; b) promuovere la partecipazione ai trials clinici delle donne con un'adeguata informazione (anche divulgata attraverso i mass-media) sulle conseguenze negative della mancata sperimentazione differenziata e sull'importanza sociale della sperimentazione femminile, garantendo anche un sostegno ed una specifica attenzione alle esigenze psicologiche e pratiche nei confronti delle donne; c) assicurare una maggiore presenza delle donne come sperimentatrici e come componenti dei Comitati etici per una partecipazione attiva delle donne (non solo ricercatrici, ma anche rappresentanti di associazioni di pazienti) alla elaborazione dei procedimenti per i protocolli e per il relativo consenso informato; promuovere una maggiore attenzione da parte dei Comitati etici alla differenza di sesso nei protocolli di ricerca; d) incentivare una formazione sanitaria attenta alla dimensione femminile nell'ambito della sperimentazione farmacologica, oltre che della ricerca e della cura; e) incrementare una cooperazione internazionale, oltre che nazionale e locale, con attenzione alla condizione femminile nell'ambito della sperimentazione clinica, con il coinvolgimento delle autorità sanitarie e delle case farmaceutiche.

6. Il CNB considera rilevante eticamente e socialmente la partecipazione anche delle donne in età fertile alla sperimentazione farmacologica, a condizione che possa essere garantita un'adeguata tutela per il nascituro. Il CNB sottolinea l'importanza di una consulenza preliminare sulla sperimentazione che si intende effettuare con un'adeguata informazione, chiara e completa, secondo una classificazione oggettiva tecnico-scientifica sui rischi e benefici che lo studio comporta per la paziente, ma anche in considerazione dei rischi per il feto in caso di gravidanza[35]. Si consideri, altresì, che l'esclusione delle donne in età fertile dalla sperimentazione non consente, nei fatti, una tutela del feto in quanto le donne potrebbero trovarsi ad assumere il farmaco sperimentato (ma non su di loro) in commercio con analoghi rischi in caso di gravidanza e senza oltretutto adeguate tutele.

Il CNB ritiene che l'inclusione delle donne in età fertile nella sperimentazione farmacologica che presenta rischi per il feto esige, imprescindibilmente, l'esplicitazione di un impegno consapevole e responsabile della donna a non porre in essere rapporti che possano implicare la gravidanza. Nella misura in cui nell'ambito delle sperimentazioni non si possa escludere il pericolo per la vita e la salute del feto, ma vi siano probabili benefici per le donne in generale e in particolare nella cura di malattie, il CNB ritiene che la richiesta di impegno all'assunzione di anticoncezionali quale misura di sicurezza ritenuta necessaria dallo sponsor dello studio - per evitare una gravidanza, nella quale la sperimentazione potrebbe essere dannosa per il feto - possa essere inclusa tra i criteri di partecipazione allo studio.

Il CNB ritiene inoltre importante che nell'ambito della consulenza informativa, anche il coniuge o convivente della donna debba essere di norma coinvolto, in quanto sono in gioco scelte che riguardano la vita di coppia.

[35] Nel bilanciamento vanno considerati i rischi per il feto e i benefici per la donna, secondo una gradualità di giustificazione etica: è considerata non problematica sul piano etico la sperimentazione di farmaci senza rischi per il feto (per qualsiasi finalità, sia per finalità terapeutiche che non terapeutiche, ad es. estetiche); è considerata eticamente non giustificabile la sperimentazione ove vi sia un rischio certo o incerto per la vita e la salute del nascituro, con la sola eccezione di farmaci che possono curare malattie gravi per la donna che si sottopone alla sperimentazione.

Il problema che rimane aperto è la sperimentazione di farmaci che possano rendere inefficaci i contraccettivi ormonali o viceversa che vi siano interazioni fra i trattamenti in studio e i sistemi contraccettivi utilizzati: in questo caso gli sperimentatori devono informare adeguatamente la donna (ma anche il coniuge o convivente) e reclutare solo a condizione di un impegno, esplicitato nel consenso informato (con congruo tempo di riflessione), a non iniziare la gravidanza durante il periodo di sperimentazione e, in taluni casi, anche per un certo periodo successivo da definire in relazione alla tipologia di sperimentazione. La donna, da parte sua, deve essere disponibile ad effettuare controlli (test di gravidanza) che consentano allo sperimentatore di verificare le condizioni di sicurezza per procedere. Il consenso informato e l'impegno a non procreare vale anche per l'uomo che entrasse in un protocollo di sperimentazione con il rischio di danneggiare il feto tramite i propri gameti.

Bibliografia[*]

Bennett J.C., *Inclusion of Women in Clinical Trials. Policies for Population Subgroups,* in "New England Journal of Medicine", 1993, 329 (4), pp. 288-292

Borgia L.M., *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici,* Edizioni Medico Scientifiche, Torino 2008, cfr. pp. 36-45

Buffoni F., *Donne nella ricerca farmacologica italiana,* Quaderni della SIF, marzo 2006, 5, pp. 6-7

Ceci A., *Legislazione e criticità nella sperimentazione dei farmaci,* Agenzia Sanitaria Servizi Sanitari Monitor ASSR, 2005, 12, pp. 67-71

Commissione Nazionale per la Parità e le Pari Opportunità tra Uomo e Donna, Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Guida alla salute delle donne,* a cura di E. Reale, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 2003

Fleisch J., Fleisch M.C., Thurmann P.A., *Women in Early-Phase Clinical Drugs Trials: Have Things Changed over the Past 20 Years?,* in "Clinical Pharmacology and Therapeutics", 2005, 78 (5), pp. 445-452

Food And Drug Administration, Department of Health and Human Services, *FDA Scholarship in Women's Health Program, Participation of Females in Clinical Trials and Gender Analysis of Data in Biologic Product Application,* 2001

Franconi F., Brunelleschi S., Steardo L., Cuomo G., *Gender Differences in Drug Responses,* in "Pharmacological Research", 2007, 55 (2), pp. 81-97

Healy B., *The Yentl Sindrome,* in "The New England Journal of Medicine", 1991, 25, pp. 274-276

Holden C., *Women Abound in NIH Trials,* in "Science", 2008, 322, p. 219

Kaiser J., *Gender in the Pharmacy: Does it Matter?,* in "Science", 2005, 308, pp. 1572-1574

Keitt S.K., Wagner C.R., Marts S.A., *Understanding the Biology of Sex and Gender Differences: Using Subgroup Analysis and Statistical Design to Detect Sex Differences in Clinical Trials,* in "Medscape General Medicine", 2003, 5 (2)

Loui M., Sieczkiewicz J., *Law, Ethics, and Gender Impact of the US Patent System on the Promise of Personalized Medicine*, in "Gender Medicine", 2007, 4, pp.187–192; 1550-8579

Mastroianni A.C., Faden R., Federman D. (eds.), *Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies,* National Academy Press, Washington D.C. 1994, vol. I e vol. II

[*] Si ringraziano per la ricerca bibliografica la Dott.ssa Vanna Pistotti e la Dott.ssa Cinzia Colombo dell'Istituto Mario Negri.

Mattison D.R., *Sex Matters in Pharmacology: Principles of Pharmacology for Women,* in Leppert P.C., Peipert J.F. (eds.), *Primary Care for Women,* Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 112-117

Mccarthy C.R., *Historical Background of Clinical Trials Involving Women and Minorities,* in "Academic Medicine", 1994, 69 (9), pp. 695-698

Mccullough L., Coverdale J.H., Chervenak F.A., *Preventive Ethics for Including Women of Childbearing Potential in Clinical Trials,* in "Americal Journal of Obstetrics & Gynecology", 2006, 194, pp. 1221-1227

Mccullough L., Coverdale J.H., Chervenak F.A., *A Comprehensive Ethical Framework for Responsibly Designing and Conducting Pharmacologic Research Involving Pregnant Women,* in "Americal Journal of Obstetrics & Gynecology", 2005, 193, pp. 901-907

Meinert C.L., Gilpin A.K., Unalp A., Dawson C., *Gender Representation in Trials,* in "Controlled Clinical Trials", 2000, 21, pp. 462-475

Merton V., *The Exclusion of Pregnant, Pregnable, and Once-Pregnable People (a.k.a. Women) from Biomedical Research,* in "Am. J. Law Med.", 1993, 19, pp. 369-451

Miller M.A., *Gender-Based Differences in the Toxicity of Pharmaceutical, the Food and Drug Administration's Perspective,* in "International Journal of Toxicology", 2001, 20 (3), pp. 149-152

Ministero Della Salute, *Lo stato di salute delle donne in Italia,* Primo Rapporto sui lavori della Commissione in "Salute delle donne", Roma, marzo 2008, www.ministerosalute.it: Franconi F. in collaborazione con Canu S., Campasi I. (a cura di), *Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici,* pp. 39-53

Mordacci R., *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee guida*, Franco Angeli, Milano 1997, pp. 208-214

Osservatorio Nazionale Sull'Impegno Dei Medicinali, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2006,* Il Pensiero Scientifico, Roma 2006

Prout M.N., Fish S.S., *Participation of Women in Clinical Trials of Drug Therapies: a Context for the Controversies,* in "Medscape Women's Health Journal", 2001, 6 (5)

Rosser S.V., *Re-visioning Clinical Research: Gender and the Ethics of Experiment Design,* in "Hypatia", 1989, 4 (2)

Schonfeld T.L., Gordon B.G., *Contraception in Research: a Policy Suggestion,* IRB Ethics & Human Research, 2005, 27 (2), pp. 15-20

Schwartz J.B., *The Current State of Knowledge on Age, Sex, and the Interactions on Clinical Pharmacology,* in “Clinical Pharmacology & Therapeutics”, 2007, 82, pp. 87-96

Uhl K., Parekh A., Kweder S., *Females in Clinical Studies: Where are we Going?,* in “Clinical Pharmacology &.Therapeutics”, 2007, 81, pp. 600-602

United States General Accounting Office, *Women’s Health: FDA Needs to Censure More Study of Gender Differences in Prescription Drug Testing,* Washington D.C. 1992

Us National Institute Of Health, *NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research*, October, 2001

Wizemann T.M., Pardue M.L., *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?,* Committee on Understanding the biology of sex and gender differences, National Academy Press, Washington D.C. 2001

TABELLE

Tabella 1

Anno	Sperimentazioni cliniche
2000	55
2001	45
2002	62
2003	57
2004	51
2005	66
2006	76
Totale	**412**

Sperimentazioni cliniche su donne nell'ambito delle sperimentazioni cliniche - Osservatorio per le sperimentazioni cliniche (dati AIFA 01/01/2000 - 31/12/2006)

Tabella 2

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

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

Tabella 3

Area terapeutica	**SC donne**	***%***	***% Italia***
Oncologia	258	*62,6*	*28,1*

Ginecologia e ostetricia	73	*17,7*	*1,7*
Malattie apparato muscolo- scheletrico	33	*8,0*	*2,7*
Endocrinologia	11	*2,7*	*5,8*
Neurologia	7	*1,7*	*8,2*
Sistema genito-urinario	6	*1,5*	*1,6*
Anestesiologia	6	*1,5*	*1,4*
Immunologia e malattie infettive	5	*1,2*	*9,4*
Nefrologia/Urologia	5	*1,2*	*3,4*
Dermatologia/Chirurgia plastica	4	*1,0*	*2,2*
Cardiologia/Malattie vascolari	1	*0,0*	*11,1*
Gastroenterologia	1	*0,0*	*7,0*
Psichiatria/Psicologia	1	*0,0*	*2,8*
Farmacologia/Tossicologia	1	*0,0*	*0,8*
Totale	**412**	**100,0**	**100,0**

Sperimentazioni cliniche su donne per area terapeutica (dati AIFA 01/01/2000 - 31/12/2006)

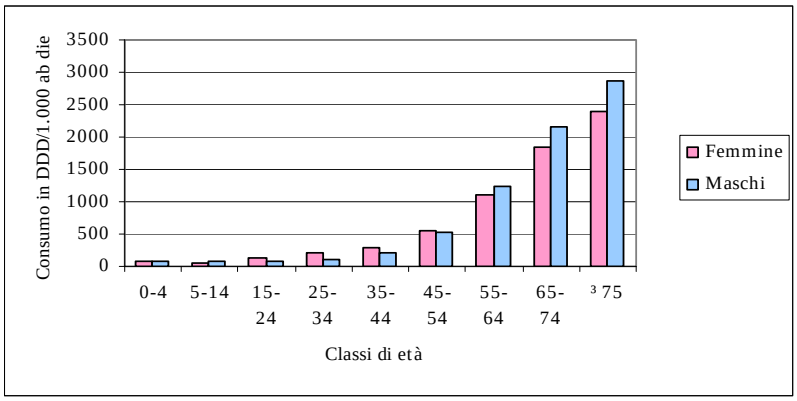
Tabella 4

Classe terapeutica	Sperimentazioni cliniche controllate	N. soggetti	Donne (%)
Trombolitici	176	279.179	24.1
Antitrombotici	103	167.878	27.0
Antiaritmici	80	45.430	22.6
Beta bloccanti	70	56.517	20.6
Antiaggreganti	69	91.172	24.0

Dati sulla partecipazione delle donne alla sperimentazione clinica nelle principali classi terapeutiche (80% delle sperimentazioni). La tabella è parte di una tabella più estesa: non sono riportate tutte le classi terapeutiche (le altre riguardano il 20% delle sperimentazioni). Nella versione originale RCT sta per 'Randomized Controlled Trials'. Dati tratti da P.Y. Lee, K.P. Alexander, B.G. Hammill et al., *Representation of Elderly Persons and Women in Published Randomized Trials of Acute Coronary Syndromes,* JAMA, 2001; 286(6): 708-713

Tabella 5

Distribuzione dei consumi farmaceutici territoriali SSN per età e genere

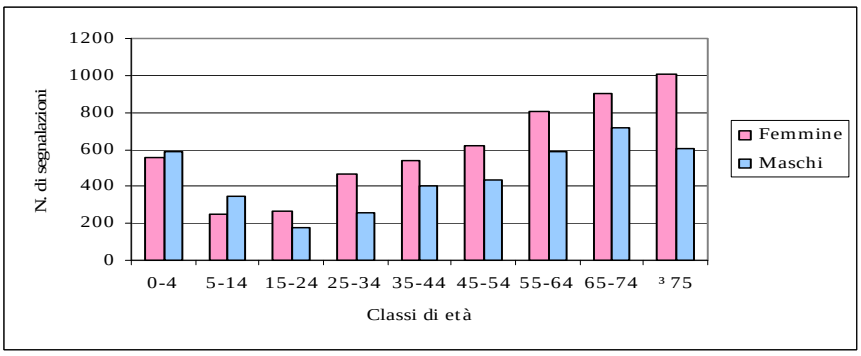


Fonte dei dati e anno di riferimento: OsMed. L'uso dei Farmaci in Italia. Anno 2006.

Consumi farmaceutici per età e sesso (DDD – Dose Definita Giornaliera per 1000 abitanti al giorno) – dati AIFA relativi all'anno 2006

Tabella 6

Adrs per sesso ed età



Fonte dei dati e anno di riferimento: Elaborazione AIFA dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anno 2007

Segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (Adrs- Adverse Drug ReactionS) per sesso ed età – dati AIFA relativi all'anno 2007

Postilla a firme dei Proff. Adriano Bompiani, Bruno Dallapiccola, Maria Luisa Di Pietro, Rodolfo Proietti

Il nostro voto di "astensione" – e non il "voto contrario" – sul documento "La sperimentazione farmacologia sulle donne", approvato dal Comitato Nazionale per la Bioetica il 28 novembre 2008, è dettato dalla consapevolezza di quanto sia centrale una riflessione bioetica sulla questione dell'inclusione delle donne in età fertile nelle sperimentazioni cliniche farmacologiche. Si tratta – in questo caso – di comporre esigenze importanti per il progresso della ricerca medica e la commercializzazione di nuovi farmaci, nel rispetto di diritti fondamentali delle pazienti, se coinvolte come soggetti di sperimentazione.

Da una parte occorre, infatti, considerare la necessità di includere le donne nei trials clinici affinché siano opportunamente valutati - in relazione alle differenze peculiari dell'organismo femminile – la farmacocinetica, la farmacodinamica, la tossicità, l'efficacia e la sicurezza dei nuovi trattamenti farmacologici. Ciò rappresenta un'esigenza medica ineludibile, onde evitare che siano immessi in commercio prodotti inesplorati per le donne, per quanto concerne il vantaggio terapeutico risultante dalla valutazione dell'efficacia terapeutica e degli effetti avversi. Inoltre, la possibilità di accedere ad un trial clinico può costituire, soprattutto in alcune situazioni di particolare gravità (ad esempio, in caso di patologie refrattarie ai trattamenti standard o di malattie rare) un'ulteriore opportunità di terapia – seppure di incerto esito –, che non può essere *a priori* preclusa alle donne a motivo della condizione di fertilità. Dall'altra parte, è parimenti doveroso, per chi promuove e conduce una sperimentazione clinica, considerare sempre il potenziale rischio di teratogenicità in caso di gravidanza, soprattutto se vi sono già pregresse evidenze negli studi su animali. Da qui l'assoluta necessità per i soggetti potenzialmente fertili (anche gli uomini sono portatori di tale rischio quando il farmaco può produrre modificazioni patologiche degli spermatozoi) di evitare il concepimento nel corso del trattamento sperimentale e fino alla conclusione dei suoi effetti.

Riteniamo che questi aspetti siano stati ben individuati nel documento e concordiamo con le argomentazioni in tale sede assunte.

Non ci sembra, invece, eticamente accettabile, né giustificato dal punto di vista medico, condizionare l'inclusione delle pazienti potenzialmente fertili nelle sperimentazioni cliniche farmacologiche all'utilizzo di mezzi contraccettivi scelti e imposti dal promotore e sostenuti da clausole obbliganti delle compagnie assicurative per erogare le necessarie garanzie economiche a copertura di eventuali danni. Tale richiesta, indipendentemente dagli orientamenti etici e religiosi, non è infatti conforme a quella libertà di scelta responsabile che – nell'ambito di decisioni del tutto personali come appunto quelle relative alla vita coniugale e alla responsabilità procreativa – la paziente candidata all'arruolamento nei trials clinici dovrà assumere in modo personale e autonomo previo un esauriente colloquio con il medico sperimentatore.

Si fa, inoltre, osservare che l'imposizione contrattuale all'utilizzo di mezzi contraccettivi da parte del promotore della sperimentazione pone ai Comitati etici, che operano in istituzioni sanitarie regolate da particolari statuti, alcune evidenti difficoltà nella valutazione e accettazione dei protocolli.

Redazione Comitato Nazionale per la Bioetica



Pubblicazione edita dalla ***Presidenza del Consiglio dei Ministri***
Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria

Capo del Dipartimento Elisa Grande



Presidenza del Consiglio dei Ministri
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA