



DICHIARAZIONE DELLA COMMISSIONE PER L'ETICA NELLA RICERCA E LA BIOETICA DEL CNR SULLE DIFFERENZE DI GENERE NELLA RICERCA FARMACOLOGICA¹

PREMESSA

In etica, la pretesa neutralità non è quasi mai una virtù. In medicina può anzi divenire un *bias*, un errore cognitivo sistematico che non consente di percepire in modo adeguato la realtà. È quello che è accaduto anche dopo la grande rivoluzione della medicina scientifica (a partire da Claude Bernard), che pur basata sulla capacità di osservazione clinica, su di un nuovo *sguardo clinico*, ha percepito e quindi (almeno inizialmente) descritto il corpo femminile quale "variante" del corpo maschile. Un simile pregiudizio culturale, unitamente ad alcune ragioni oggettive, ha condotto a una sistematica sottovalutazione delle differenze di genere: il corpo della donna è stato studiato *rispetto* al corpo maschile considerato alla stregua di un *universale neutro*. Solo in anni recentissimi vi è stato un progressivo, reale riconoscimento delle differenze di genere in medicina, come testimoniato, ad esempio, dall'istituzione presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità del Dipartimento *Gender, Women and Health* e dall'inserimento della medicina di genere tra gli obiettivi dell'*Equity Act*². Secondo l'OMS, il principio di equità non riguardava più soltanto la parità di accesso alle cure, ma anche la loro appropriatezza in relazione al genere.

La medicina di genere (o meglio, le differenze di genere nella medicina³), è in seguito divenuta oggetto di un crescente numero di iniziative da parte di svariate istituzioni e autorità regolatorie anche in Italia, quali il Ministero della Salute, l'Agenzia del Farmaco, l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, le Società scientifiche⁴, nonché oggetto di formazione accademica seppure non sufficientemente valorizzata. Gli avanzamenti principali hanno però riguardato prevalentemente, in una prima fase, interventi sulla rimozione degli ostacoli nell'*accesso* alle cure e, successivamente, l'individuazione di specifici bisogni di cura della popolazione femminile basati su studi epidemiologici dedicati, nell'ottica di migliorare l'*appropriatezza terapeutica*.

Un ulteriore importante passo avanti in questo percorso richiede infatti un cambiamento che non riguardi soltanto la prassi clinica e le politiche per l'equità nelle cure, quanto piuttosto l'*approccio metodologico stesso* della ricerca scientifica, a partire dagli studi diretti a valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

¹ Cfr. "Nota al testo ed estensori", pag. 13.

² Emendamento del 2000.

³ La Commissione nota che sono sempre più frequenti studi sia prospettici sia retrospettivi su ampie popolazioni di pazienti e/o di soggetti sani, in cui la profilazione di funzioni biologiche, dati clinici e/o elementi biografici è intrecciata *ab initio* al fine di mappare l'interazione tra una serie sempre più ampia di variabili che influenzano la salute. Al riguardo, in particolare relativamente al genere, la Commissione raccomanda la necessaria attenzione all'inclusione delle persone transessuali negli studi di tale ampiezza, pur considerando l'esiguità del sottogruppo.

⁴ Cfr., ad esempio, *Il genere come determinante di salute, lo sviluppo della medicina di genere per garantire qualità e appropriatezza della cura*, Quaderni del Ministero della Salute, n.26 aprile 2006, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2490_allegato.pdf

I dati relativi alla ricerca clinica, come anche le recentissime acquisizioni della medicina personalizzata, hanno messo in evidenza, per l'appunto, la necessità di un cambiamento di metodo, finanche a partire dal disegno stesso dei protocolli di sperimentazione clinica, in cui una corretta considerazione delle differenze di genere sconta ancora notevoli difficoltà, come qui di seguito brevemente evidenziato.

BREVE ILLUSTRAZIONE DEL PROBLEMA

A titolo meramente esemplificativo:

Ricerca pre-clinica. L'attenzione per le differenze fra i sessi deve iniziare dalla ricerca pre-clinica, nella quale molto spesso non si utilizzano in modo adeguato un egual numero di animali sperimentali maschi e femmine⁵. Il problema riguarda prevalentemente la farmacologia, ma anche esperimenti nelle neuroscienze⁶, nell'immunologia⁷, nell'endocrinologia e nella fisiologia, nei quali, come diretta conseguenza, si trascurano importanti differenze di effetto fra maschi e femmine. Persino negli studi *in vitro* è raro che venga registrato se la linea cellulare utilizzata provenga da animali femmine o da maschi, rischiando così di non tenere conto di come tale differenza influenzi molteplici processi biologici⁸.

Ricerca clinica. A livello clinico la non adeguata considerazione dell'importanza della presenza di femmine è purtroppo comune, particolarmente negli studi di fase 1, ovvero in quelli che valutano la dose massima tollerata⁹. Tale sottorappresentazione è presente anche nelle successive fasi di studio clinico di tipo 2 nonché 3¹⁰. In sostanza, si registra, in tutte le fasi e particolarmente nelle fasi 1 e 2, un arruolamento sistematicamente insufficiente di soggetti femminili. Lo stesso *bias* influenza anche le pubblicazioni scientifiche che assai spesso non differenziano i risultati ottenuti in rapporto al genere. Tutto ciò risulta lesivo per le donne ammalate perché si presume che gli studi condotti prevalentemente sui soggetti maschili siano applicabili tout court anche ad esse, mentre la ricerca,

⁵ Ad esempio, una revisione sistematica della letteratura sulle statine indica che nel topo, nel ratto e nel coniglio si sono impiegate solo il 10 per cento di femmine (Moja et al., 2010).

⁶ Ad esempio l'olanzapina, farmaco antipsicotico, aumenta il peso corporeo nel ratto femmina, ma non del maschio (Davey et al. 2012).

⁷ Ad esempio, Klein e Flanagan (2016) dimostrano come maschi e femmine differiscano nella risposta immunitaria agli antigeni e mostrino differenze sia nell'immunità innata sia in quella adattativa. Alcune differenze immunologiche legate al genere sono presenti nel corso di tutta la vita, mentre altre si manifestano solo dopo la pubertà e prima della senescenza riproduttiva, suggerendo un duplice coinvolgimento genetico e ormonale. Va notato che alcune di queste differenze basate sul genere contribuiscono a variazioni nell'incidenza di malattie autoimmuni e tumori, nonché nella suscettibilità a malattie infettive e nella risposta vaccinale individuale. Già nel 2011, Orterlt-Prigione aveva evidenziato un maggior vigore nella risposta immunitaria delle femmine se comparate ai maschi, cosa che comporta come conseguenza un aumento delle sindromi autoimmuni nella popolazione femminile e, di converso, una migliore risposta immunitaria contro patogeni e virus. Gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, hanno infatti un'influenza sulle cellule immunitarie sia di tipo quantitativo che qualitativo. Anche Nunn et al. nel 2009 avevano dimostrato che molto spesso le femmine sono più 'immuno-competenti' dei maschi.

⁸ Ad esempio, una maggior tendenza all'apoptosi dei neuroni femminili rispetto a quelli maschili (Due et al., 2014).

⁹ Si noti ad esempio come negli studi di neurologia che riguardano la valutazione dei farmaci, solo nel 35% dei trial clinici siano presenti femmine. Inoltre, negli studi in cui le femmine sono effettivamente presenti, esse rappresentano solo un terzo dei partecipanti (Pinnow et al., 2009).

¹⁰ Ad esempio, secondo Biaciwet et al. (2007), negli studi di fase 3, su 628 trial clinici, ben il 73% non differenziava i risultati ottenuti in rapporto al genere dei partecipanti. In Stramba-Badiale (2010) si evidenzia invece che solo il 36% degli studi riportava i risultati divisi per genere delle ischemie cardiache e solo il 17% degli studi riguardanti farmaci ipocolesterolemizzanti.

pur ancora esigua, già indica importanti differenze di genere per quanto riguarda sia la farmacocinetica, sia la farmacodinamica.

Riguardo alla farmacocinetica, per fare alcuni esempi, lo svuotamento gastrico è più lento nelle femmine rispetto ai maschi, il peso corporeo è minore, come pure il volume di distribuzione del farmaco, mentre la componente adiposa è maggiore. Inoltre, il metabolismo epatico di alcuni farmaci è maggiore nei maschi, mentre quello di altri è maggiore nelle femmine¹¹. Tali fattori e la loro combinazione determinano una differenza sostanziale nei livelli ematici dei farmaci tra femmine e maschi, con una modulazione che dipende anche dall'età della persona cui si somministra il farmaco¹².

Anche per la farmacodinamica, ovvero per lo studio dei meccanismi d'azione dei farmaci e cioè, da ultimo, per la loro efficacia, si possono identificare differenze significative, anche se i dati disponibili sono ad oggi piuttosto scarsi e spesso di qualità non ottimale¹³.

Farmacovigilanza e ricerca epidemiologica. Per quanto attiene agli effetti avversi dei farmaci, i dati sono scarsi poiché in generale è carente una farmacovigilanza attiva, questo sia per le femmine sia per i maschi. Tuttavia, sappiamo che nelle femmine gli effetti avversi potrebbero essere maggiori¹⁴ (dipendendo dal farmaco) proprio perché mancano dati che stabiliscano quali siano le dosi ottimali specifiche per loro¹⁵. Gli effetti collaterali dipendono anche dal fatto che, tendenzialmente, le femmine assumono più farmaci dei maschi¹⁶ e mostrano una maggiore aderenza alle terapie¹⁷. Si osserva, infine, un'oggettiva difficoltà nel reperire studi comparativi sufficientemente ampi e scientificamente fondati sulle differenze di genere nella sperimentazione clinica e nella ricerca biomedica fondamentale. A questo si aggiunge un ulteriore problema, ovvero che l'analisi dei dati non è comunque correlata alle differenze di genere, un fatto che di per sé non consente di utilizzare gran parte della letteratura scientifica oggi disponibile ai fini di *survey* sufficientemente ampie e rappresentative sul campione femminile nei trial e nella pratica clinica.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Pur essendo indubbiamente apprezzabili gli avanzamenti registrati negli ultimi anni e la generale maggiore attenzione al problema, la Commissione sottolinea come di fatto permanga una rilevante

¹¹ Cfr. Franconi e Campesi, 2017.

¹² Ad esempio, alcuni farmaci antidepressivi come l'amitriptilina e la sertralina, a parità di dosi raggiungono concentrazioni ematiche più elevate nelle femmine rispetto ai maschi (Frackientcz et al., 2000), come pure la vita media del diazepam è considerevolmente più elevata nelle femmine rispetto ai maschi (Macled et al., 1979). Particolare importanza va inoltre ascritta all'età in cui si somministra il farmaco. Ad esempio, per quanto riguarda la quetiapina, un farmaco antispastico, non esiste differenza nei livelli plasmatici fra maschi e femmine fino all'età di 60 anni, ma per l'anziano i livelli plasmatici aumentano molto di più nella femmina che nei maschi, sempre a parità di dosi. Analoga tendenza esiste per la clozapina (Westin et al., 2017).

¹³ Ad esempio, l'ossicodone, un oppioide, è molto più efficace nel controllare il dolore nelle femmine giovani e anziane rispetto al maschio (Kasko et al., 1996), mentre per quanto riguarda l'effetto antidolorifico della morfina sono necessarie dosi più alte nelle femmine rispetto ai maschi. Per molti altri farmaci, come per gli antidepressivi, è tuttavia impossibile osservare differenze in quanto non esistono studi comparativi.

¹⁴ Ad esempio, si tenga conto della proaritmia, un effetto collaterale che può insorgere con la somministrazione di farmaci antiaritmici così come di farmaci prescritti per altre indicazioni. Tale effetto sembra maggiormente pronunciato nelle femmine (si veda, tra gli altri, Ozcan e Curtis, 2018).

¹⁵ Ad esempio, la tosse da ACE-inibitori (antipertensivi) è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi, come pure l'emorragia da farmaci anticoagulanti (Tadok et al., 2012), nonché la nausea, il vomito e il mal di testa durante la terapia con aripiprazolo, un farmaco antipsicotico (Mazzarro et al., 2014).

¹⁶ Cfr. Moga et al., 2018.

¹⁷ Cfr. Krivoy et al., 2015.

sottorappresentazione di soggetti femminili negli studi preclinici e clinici, nonostante le recenti acquisizioni scientifiche abbiano ampiamente documentato significative differenze basate sul genere quanto a effetti ed efficacia dei farmaci.

Tale sottorappresentazione è sia quantitativa (campione femminile arruolato) sia qualitativa (analisi dei dati correlati alla differenza di genere). Negli studi clinici controllati, e perciò nelle conoscenze che riguardano la farmacocinetica, la farmacodinamica e la tossicità dei farmaci, essa resta un problema etico cogente, cui è necessario e urgente porre rimedio.

Il fenomeno penalizza in primo luogo la ricerca stessa, in quanto condizionata da una selezione implicita dei soggetti a favore del genere maschile, cui si aggiunge un'inadeguata analisi dei dati che non riconosce l'importanza delle differenze di genere con una conseguente distorsione nell'interpretazione dei risultati. **Questo errore metodologico ha come conseguenza una riduzione della portata conoscitiva, dell'applicabilità concreta e dell'impatto individuale e sociale dei risultati scientifici conseguiti, con una grave lesione del diritto alla salute, indipendentemente dal genere, così come costituzionalmente garantito. In questo senso, sostenere una maggiore e appropriata inclusione dei soggetti femminili nei protocolli sperimentali risulta eticamente doveroso e metodologicamente imprescindibile ai fini di una corretta applicazione del metodo scientifico.**

D'altra parte, il paragone sovente proposto con l'esigenza di porre maggiore attenzione verso l'inserimento nei trial clinici dei 'soggetti vulnerabili' (ad esempio bambini e anziani) si è rivelato in realtà, per l'eterogeneità dei fini, un ostacolo formidabile proprio per l'equa considerazione dell'arruolamento delle donne negli studi sperimentali. Esso infatti porta a percepire e a "codificare" le donne alla stregua di un *sottogruppo* all'interno del gruppo maschile, riproponendo del tutto inconsapevolmente il *principale* stereotipo della nostra cultura.

Sul piano deontologico e socio-economico sono state sottolineate le difficoltà oggettive che, comprensibilmente, almeno in parte spiegano la persistenza del fenomeno, quali ragioni sociali o psicologiche, dovute ad esempio a una registrata minore disponibilità delle donne a partecipare a trial clinici, o ragioni biologiche, quali in primo luogo i possibili danni al feto in caso di gravidanza e la maggiore stabilità della fisiologia maschile, o ancora ragioni di ordine economico, dovute ai costi in termini di tempo e di personale che richiede il reclutamento di un sufficiente numero di donne nei trial clinici¹⁸. Sono a ben vedere delle difficoltà oggettive e consistenti, soprattutto nei settori della ricerca già penalizzati da uno scarso investimento economico. **Tuttavia, questo non esime i ricercatori dal fare ogni sforzo perché negli studi riguardanti l'efficacia e la sicurezza dei farmaci si tenga conto del genere e non si continui a penalizzare quello femminile.**¹⁹

Pertanto, la Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR:

1. chiede ai ricercatori pre-clinici e clinici di applicare tutte le condizioni e di mettere in atto tutte le misure atte a favorire il riconoscimento delle differenze di genere riguardanti i farmaci e a superare i *bias* attualmente presenti nella conduzione delle pratiche sperimentali, colmando nel minor tempo possibile questa forma di iniquità e ingiustizia;

¹⁸ Cfr. Comitato Nazionale per la Bioetica, La sperimentazione farmacologica sulle donne, 28 novembre 2008, http://bioetica.governo.it/media/170695/p82_2008_speriment_farmac_sulle_donne_it.pdf

¹⁹ Peraltro, va notato che l'atteggiamento di discriminazione basato sul genere qui descritto in taluni casi potrebbe penalizzare anche i soggetti maschili quando sia allo studio una patologia tipicamente femminile ma possibile anche negli uomini (ad esempio, il tumore mammario).

2. in particolare, reputa necessario che vengano articolati protocolli sperimentali basati sulle differenze di genere e che in ogni caso i dati di tutte le ricerche vengano analizzati con una correlazione di genere in modo da superare le attuali carenze metodologiche;
3. raccomanda ai Comitati Etici di verificare nella valutazione dei protocolli che il disegno sperimentale tenga conto delle differenze di genere e che esso adotti criteri e modalità conseguenti;
4. esorta il Ministero della Salute affinché promuova anche negli studi di farmacovigilanza analisi che tengano conto delle differenze di genere;
5. auspica che anche l'editoria scientifica faccia la propria parte al riguardo, sollecitando i ricercatori a pubblicare i propri risultati correlandoli al genere;
6. invita la comunità scientifica, principalmente quella del CNR, a promuovere ricerche dirette a conoscere e a rispondere ai bisogni di salute delle donne, anche e soprattutto in riferimento alle nuove frontiere della medicina.

NOTA AL TESTO, GRUPPO DI LAVORO ED ESTENSORI

La Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR²⁰ pone la presente Dichiarazione all'attenzione della comunità scientifica, in primo luogo dell'Ente. Commenti e osservazioni, e in particolare integrazioni agli esempi riportati nel testo al paragrafo "Breve illustrazione del problema", possono essere inviati all'indirizzo di posta elettronica cnr.ethics@cnr.it

La Dichiarazione, approvata nell'assemblea plenaria del 21 giugno 2018, è stata elaborata con il contributo di tutti i Componenti della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR. Sono stati estensori del documento Cinzia Caporale e Silvio Garattini. Si ringrazia per il contributo scientifico e redazionale l'esperta ad acta Elena Mancini (CNR).

²⁰ **Composizione attuale della Commissione (2017-2020):** Massimo Inguscio (presidente del CNR e presidente della Commissione), Evandro Agazzi (Università degli Studi di Genova e Universidad Panamericana, Città del Messico), Lucio Annunziato (Università degli Studi di Napoli Federico II), Francesco Donato Busnelli (Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento S. Anna di Pisa), Cinzia Caporale (Coordinatore della Commissione, Istituto di Tecnologie Biomediche, ITB-CNR), Elisabetta Cerbai (Università degli Studi di Firenze), Emilia D'Antuono (Università degli Studi di Napoli Federico II), Giuseppe De Rita (Centro Studi Investimenti Sociali – CENSIS, Roma), Carmela Decaro (Libera Università Internazionale degli Studi Sociali LUISS Guido Carli, Roma), Laura Deitinger (Assoknowledge, Confindustria Servizi Innovativi e Tecnologici, Roma), Ombretta Di Giovine (Università degli Studi di Foggia), Vincenzo Di Nuoscio (Università degli Studi del Molise), Daniele Fanelli (London School of Economics and Political Science, UK), Giovanni Maria Flick (Presidente emerito della Corte Costituzionale, Roma), Silvio Garattini (IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano), Stefania Giannini (Università per Stranieri di Perugia), Louis Godart (Accademia Nazionale dei Lincei, Roma), Giuseppe Ippolito (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma), Paolo Legrenzi (Università Ca' Foscari, Venezia), Ivanhoe Lo Bello (Unioncamere, Roma), Vittorio Marchis (Politecnico di Torino), Armando Massarenti (Il Sole 24 Ore, Milano), Federica Migliardo (Università degli Studi di Messina e Université Paris-Sud), Roberto Mordacci (Università Vita-Salute San Raffaele, Milano), Demetrio Neri (Università degli Studi di Messina), Francesco Maria Pizzetti (Università degli Studi di Torino), Maria Luisa Rastello (INRIM - Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica, Torino), Angela Santoni (Sapienza Università di Roma), Carlo Secchi (Università Commerciale Luigi Bocconi, Milano), Giuseppe Testa (Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS, Milano), Lorenza Violini (Università degli Studi di Milano). Oltre ai componenti sopra menzionati, hanno fatto parte dei mandati precedenti della Commissione: Ugo Amaldi (European Organization for Nuclear Research - CERN Ginevra, 2010-2013), Nicola Cabibbo[†] (Sapienza Università di Roma, 2009-2010), Gilberto Corbellini (Sapienza Università di Roma, 2013-2017), Maria De Benedetto (Università degli Studi Roma Tre, 2014-2016), Giuliano Ferrara (Il Foglio Quotidiano, 2009-2010), Lorenzo Leuzzi (Ufficio per la Pastorale Universitaria - Vicariato di Roma, 2013-2016), Mario Magaldi (Magaldi Industrie S.r.l. 2013-2017), Luciano Maiani (Presidente del CNR, 2009-2011), Luigi Nicolais (Presidente del CNR e Presidente della Commissione 2013-2016), Fabio Pammolli (IMT Alti Studi Lucca, 2013-2016), Gianfelice Rocca (Techint Spa, 2009-2013), Stefano Rodotà[†] (International University College of Turin, 2013-2016), Mauro Ronco (Università degli Studi di Padova, 2013-2016).