

Esclusione del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici: quando la neutralità diventa *bias*. Una riflessione bioetica

Luisa Borgia

*Università Politecnica delle Marche, Comitato Sammarinese di Bioetica,
Steering Committee for Human Rights in the fields of Biomedicine and Health (CDBIO), Consiglio d'Europa*

ESCLUSIONE DEL SESSO FEMMINILE DAGLI STUDI PRECLINICI E CLINICI

Il contesto culturale e normativo

Il pregiudizio culturale della medicina, anche dopo la rivoluzione della medicina scientifica di Claude Bernard, di rappresentare il corpo femminile come un sottogruppo, una semplice “variante” del corpo maschile, la “costola” dell’uomo di antica memoria, ha generato il più radicale errore cognitivo sistematico: sottovalutare le differenze e attribuire al corpo femminile caratteristiche di “neutralità”.

La complessità del corpo femminile e le sue peculiarità fisiologiche, anatomiche e ormonali, (*in primis* le cicliche variazioni ormonali nelle differenti fasce d’età) determinano una considerevole diversità nella farmacocinetica e nella farmacodinamica.

Invece, si continua ad avere disponibili sul mercato farmaci con dosaggi standard per entrambe i sessi.

Se a tali differenze fisiologiche si affianca l’assunzione da parte delle donne di pro-

dotti erboristici e “naturali” [1], integratori alimentari e prodotti cosmetici in misura maggiore rispetto all’uomo, si comprende come le donne siano particolarmente esposte a maggiori effetti avversi e interazioni che ormai risultano evidenti in letteratura. [2]

Eppure, la medicina e la ricerca stentano a effettuare una radicale virata metodologica.

La prima svolta culturale avviene a partire dal 1998, quando l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prende atto delle differenze tra i due sessi e invita le istituzioni internazionali a migliorare la valutazione dei fattori di rischio che impattano sulla salute della donna, fino a che, nel 2001, l’OMS inserisce la “medicina di genere” [3] nell’*Equity Act*, considerando l’individuo come appartenente a un genere con caratteristiche definite: si sancisce l’applicazione dei principi bioetici di equità e di giustizia in relazione all’accesso e all’appropriatezza

delle cure secondo il proprio genere.

Nel 2002 l'OMS istituisce anche in Europa il "Dipartimento per il Genere e la Salute della Donna"; nel 2006 viene fondata l'*International Society For Gender Medicine* (IGM) [4] con la quale collabora strettamente la Rete italiana per la medicina di genere e, nel 2009, l'OMS istituisce un Dipartimento attento alle differenze di genere per poi identificare il "genere" come tema imprescindibile della programmazione sanitaria (*Action plan* 2014-19).

In Europa, nel 2007 la Commissione europea fonda lo *European Institute of Women's Health* (EIW) e nel 2011 l'*European Institute for Gender Equality* (EIGE) che contribuiscono ad affermare che il genere è una variabile fondamentale per capire salute e malattia; inoltre, il programma "Europa 2020" pone l'attenzione sull'importanza dell'uguaglianza di genere nell'ambito del progresso sociale.

Sebbene l'interesse per la "medicina di genere" si stia diffondendo in ambito internazionale, il primo Paese a formalizzare l'inserimento del concetto di "genere" in medicina è stato l'Italia, con l'approvazione del Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere sul territorio nazionale, attraverso il decreto attuativo relativo alla Legge 3/2018 [5] e attraverso l'istituzione di specifici organismi [6]. Inoltre, nell'ambito della presidenza italiana del W20 (2021), il nostro Paese ha istituito una Commissione *Equity in Health*, attribuendo ad una delle Focus Area nell'ambito delle "Misure chiave per sostenere la ripresa economica" la "*Health Equity and Gender Medicine*".

Dalla prassi clinica al metodo della ricerca scientifica

Se, quindi, in ambito nazionale e internazionale si sta giungendo alla consapevolezza che non può esserci parità tra uomo e donna senza una "medicina di genere", e quin-

di, una medicina personalizzata che tenga conto delle variabili non solo biologiche, ma anche ambientali, culturali e socio-economiche, con l'obiettivo di proporre strategie efficaci per contrastare le disuguaglianze di genere nei sistemi sanitari, molta strada resta da percorrere per un radicale cambiamento metodologico della ricerca scientifica, non solo di quella clinica, bensì anche di quella preclinica, *in vivo* e *in vitro* (anche in questa primissima fase preclinica raramente si registrano i dati sulle caratteristiche sessuali delle cellule utilizzate, non avendo, di conseguenza, informazioni su come i processi biologici potrebbero essere influenzati da tale differenza).

Nonostante negli USA, la legge *Public Health Service Act* (2014) demandava ai *National Institutes of Health* (NIH) americani l'impegno a garantire, nelle sperimentazioni cliniche di farmaci e prodotti medicali, una rappresentanza paritetica tra uomini e donne, nonostante la FDA abbia dedicato un ufficio apposito ai "*Clinical trials gender oriented*" [7] e nonostante il *World Health Statistics* (2019), con il report OMS sullo stato di salute globale, per la prima volta disaggrega i dati per sesso, evidenziando come lo stato di salute e l'accesso ai servizi sanitari sia determinato anche da differenze relative al sesso e al genere, la maggior parte dei protocolli di studi clinici che giungono ai Comitati Etici non si basano su un disegno che consideri correttamente tali differenze. [8]

La rappresentatività femminile sia quantitativa (campione significativo), sia qualitativa (analisi dei dati riferiti alla differenza di sesso) è ancora insufficiente per giungere ad una analisi dei dati esente da distorsioni interpretative [9] le cui conseguenze si manifesteranno solo nella Fase IV post commercializzazione, quando il prodotto sarà assunto da entrambi i sessi e nelle condizioni più disparate, senza lo stretto controllo che viene garantito ai soggetti

arruolati durante le precedenti fasi degli studi clinici.

Se un tale errore metodologico risale, addirittura, agli studi preclinici, così fondamentali per la conoscenza sulla sicurezza del prodotto, e si perpetua nei successivi studi clinici a partire dalla Fase I sui volontari sani (anch'essa essenziale per i dati sulla sicurezza) e via via nelle successive Fasi, va da sé che i dati generati saranno necessariamente incompleti nonché fuorvianti per la conoscenza scientifica.

Vale la pena ricordare che la peculiarità degli studi clinici è il coinvolgimento dell'essere umano, sia come attore/soggetto arruolato, sia come attore/destinatario del prodotto dopo la sua immissione in commercio.

Studi con disegni incompleti, parziali, impattano direttamente sulla salute e sulla vita di uomini e donne che assumeranno quanto sarà disponibile sul mercato e di cui sono garanti tutti i protagonisti della "filiera" della sperimentazione preclinica e clinica: dai promotori (profit e non profit) agli sperimentatori, dai Comitati Etici alle agenzie regolatorie, fino agli editori delle riviste scientifiche.

Basta dire "donna"?

Se pensassimo di risolvere le lacune metodologiche facendo riferimento alla necessità di una maggiore rappresentatività

della "donna" come categoria univoca, commetteremmo un ulteriore errore culturale e scientifico.

Dobbiamo effettuare una duplice "rivoluzione copernicana": non solo la fisiologia non è maschio-centrica [10], ma non è neppure riferibile ad un unico modello femminile.

Poiché l'elemento fisiologico che caratterizza il sesso femminile (oltre alla doppia X, *ça va sans dire*) è il fattore ormonale, un corretto protocollo dovrebbe prevedere una stratificazione non solo per sesso, ma anche per differenti "stadi ormonali": pre-pubere, fertile, gravidanza, menopausa, post-menopausa.

a) La donna in post-menopausa

Fino ad ora, la letteratura scientifica ha evidenziato le conseguenze dell'esclusione delle donne in età fertile dagli studi clinici anche per evidenti ragioni legate alla sicurezza del prodotto non solo sulla donna, ma, altresì, sul feto. Ed è su questa fascia di età che si concentra anche la riflessione bio-etica, al fine di individuare le soluzioni che possano conciliare i differenti diritti coinvolti. Su questo aspetto ci soffermeremo nel prossimo paragrafo, ora preme mettere in risalto come sia ancora trascurato il problema dell'arruolamento delle donne non più in età fertile, considerandole genericamente, nella categoria di "anziani" [11].

Tabella 7
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2019 672

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	66	10,8	225	36,9	278	45,6	41	6,7	610	90,8
Femmine	4	11,8	15	44,1	13	38,2	2	5,9	34	5,1
Maschi	4	14,3	8	28,6	16	57,1	60	0,0	28	4,2
Totale	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	672	100,0

Le proiezioni demografiche dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), aggiornate al 2021, indicano che nel prossimo futuro, nei Paesi ad alto reddito, più del 34% [12] della popolazione sarà di età pari o superiore ai 65 anni di cui, in maggioranza, donne, stimando che tale proporzione aumenterà con l'avanzare dell'età [13].

Se, tradizionalmente, gli anziani sono stati sottorappresentati come categoria dagli studi clinici, rendendo necessaria l'estrapolazione delle evidenze dai dati dei soggetti più giovani [14], ben poche riflessioni sono state effettuate sul fatto che, nella stessa categoria, ancor meno rappresentate sono state le donne: la carenza di tali informazioni produce una scarsa conoscenza della differenza dell'efficacia terapeutica e degli effetti avversi tra uomini e donne anziane [15].

Se a questa esclusione a monte della filiera terapeutica si affianca una minore aderenza alle prescrizioni e una maggiore esposizione alle interazioni con altri farmaci per le polipatologie tipiche dell'età anziana, risulta evidente come sia improcrastinabile una approfondita riflessione da parte della letteratura scientifica per spezzare il cerchio di questa catena che rende le donne, in particolare le donne anziane, particolarmente esposte alle ricadute farmaco-tossicologiche.

In tale contesto, l'appropriatezza prescrittiva non può non tenere conto del fenomeno delle cascate prescrittive, anche in considerazione delle possibili influenze del sesso e del genere, dal momento che risulta sempre più evidente che i fattori socioculturali legati al genere creano inegualianza sistematica che colpisce in modo sproporzionato le donne anziane [16].

La letteratura sta cominciando ad approcciare questi argomenti analizzando i fattori socioculturali che possono influenzare le decisioni terapeutiche delle donne anziane:

su queste ricadrebbe spesso il ruolo di *caregiver* per il coniuge o per altri membri della famiglia, verso i quali le donne avrebbero la responsabilità della supervisione e della somministrazione dei farmaci; al contrario, quando le donne anziane diventano il soggetto da assistere, hanno maggiori difficoltà a trovare in famiglia un *caregiver* che si occupi della loro terapia, anche in considerazione del fatto che, in percentuale maggiore, le donne sopravvivono al coniuge [17]. Inoltre, emergerebbe come, sebbene le donne siano più favorevoli a consultare professionisti sanitari, le stesse dimostrerebbero minore aderenza alle prescrizioni terapeutiche [18].

Tali fattori devono essere necessariamente considerati per giungere ad una maggiore conoscenza degli effetti avversi sulle donne anziane, a partire dagli errori metodologici contenuti negli studi fino alle pratiche di prescrizione inappropriata e della scarsa *compliance* da parte delle pazienti.

b) La donna in età fertile

L'arruolamento delle donne in età fertile negli studi clinici segue una lunga e complessa evoluzione, partendo dall'assoluta esclusione negli anni '70, specie negli studi di Fase I e II (come da indicazioni FDA, ad eccezione di alcune patologie tipicamente femminili o potenzialmente fatali), passando per l'esclusione raccomandata solo per la Fase I negli anni '80 [19], per giungere all'inclusione raccomandata sia da FDA sia da OMS [20] in tutte le Fasi, a partire dagli anni '90.

La spinta a tale cambiamento proviene sicuramente dalle evidenze scientifiche che hanno dimostrato un'incidenza maggiore di reazioni avverse e di sovradosaggi nelle donne rispetto agli uomini [21] e un conseguente erroneo approccio "taglia unica" alla prescrizione terapeutica.

Purtuttavia, a fronte di sempre maggio-

ri evidenze, vi sono obiettive difficoltà da parte dei promotori ad arruolare donne in età fertile in protocolli disegnati correttamente, secondo stratificazioni di genere:

- il primo maggior deterrente è dato dal possibile effetto teratogeno del farmaco, che comporta, per ogni donna in età fertile che voglia arruolarsi in uno studio, la clausola di assumere il mezzo contraccettivo più efficace, pena l'esclusione da qualsiasi forma di indennizzo o risarcimento [22]. Questa clausola, ineccepibile in ambito giuridico e medico-legale, solleva una più ampia e articolata riflessione bioetica. Se, da un lato, previene o impedisce possibili danni al feto in una gravidanza contestuale o successiva allo studio, in ambito bioetico può rappresentare una intromissione nell'esercizio di un diritto personalissimo quale la sessualità e nell'esercizio dell'autodeterminazione, nei casi in cui la donna non possa assumere il farmaco contraccettivo per motivi medici o anche culturali/religiosi. La prescrizione del farmaco estroprogestinico, infatti, può avvenire solo a seguito di un'attenta analisi che escluda le controindicazioni alla sua assunzione. Nei casi in cui la donna presentasse tali controindicazioni sarebbe costretta a scegliere tra la possibile "beneficialità" derivante dalla partecipazione ad uno studio clinico che potrebbe essere determinante per la propria patologia e la "maleficenza" derivante dagli effetti avversi del farmaco estroprogestinico, con un'evidente ricaduta sul principio di giustizia e di equo accesso alle cure. La criticità bioetica si manifesta in quei protocolli che prevedono l'obbligo del mezzo contraccettivo indicato dal promotore (generalmente la pillola estroprogestinica per la maggiore efficacia rispetto ad altri) come clausola vincolante per l'arruolamento delle donne in età fertile. Siamo perfettamente con-

sapevoli che tale clausola è richiesta come *conditio sine qua non* anche dalle compagnie assicuratrici e che difficilmente si permetterà di giungere ad una "contrattazione" caso per caso tra la donna e lo sperimentatore per individuare il mezzo contraccettivo più indicato per ciascuna, ma siamo altrettanto consapevoli che tale "uniformità" non giova alla produzione di dati che rispecchiano la realtà del corpo femminile. Uno studio con risultati significativi non può non contenere un disegno con stratificazioni non solo tra uomo e donna, ma tra donna in età fertile, donna in menopausa, donna in post-menopausa, donna che assume la pillola estroprogestinica e donna che assume un altro mezzo contraccettivo. Solo una rilevazione di dati così differenziati potrà rilevare eventuali interazioni ed effetti avversi sulla donna, nelle diverse situazioni che rispecchiano la reale assunzione del farmaco post-commercializzazione.

- Un'altra difficoltà è data dalla maggiore complessità richiesta da un disegno metodologico contenente stratificazioni per sesso e all'interno del sesso femminile, come riportato precedentemente. Ciò implicherebbe per il promotore un maggiore investimento in termini di tempo e di risorse, beni sempre più preziosi e spesso dirimenti nella competizione tra aziende farmaceutiche. Anche l'utilizzo di animali maschi e femmine nella fase preclinica comporta inevitabilmente un aumento di tempi e di costi e, poiché l'autorizzazione all'immissione in commercio non richiede tali dati, le aziende non sono stimolate ad intraprendere studi considerati svantaggiosi. Inoltre, i finanziamenti pubblici selezionano le patologie tipicamente femminili (ad esempio l'osteoporosi) per poter meglio affrontare le politiche sanitarie di un paese in cui le

donne sono più longeve, trascurando le patologie considerate tradizionalmente non femminili [23]. Eppure, il prossimo futuro della medicina, della farmacologia e della tossicologia è sempre più contraddistinto dalla personalizzazione, ma necessita di un cambiamento nell'approccio culturale e scientifico, a partire da un corretto disegno degli studi preclinici e clinici.

La situazione attuale nella sperimentazione clinica e nella ricerca biomedica

Ad oggi, nonostante le premesse riportate in precedenza, assistiamo ancora ad una oggettiva difficoltà nel reperire studi comparativi robusti sulle differenze di sesso negli studi clinici.

Se a ciò si aggiunge un'inadeguata analisi dei dati che genera una distorsione nell'interpretazione dei risultati, ci si può rendere conto di come un tale errore metodologico, un *bias*, riduca la capacità conoscitiva e l'applicabilità dei risultati scientifici conseguiti, con una grave lesione del diritto alla salute, così come costituzionalmente garantito [24].

Nemmeno la recente esperienza pandemica ha modificato tale approccio metodologico, dal momento che anche gli studi sul SARS-CoV-2 hanno mostrato poco interesse verso la differenza di sesso [25]. La letteratura indica che gli uomini sono a maggior rischio di sviluppare la malattia in modo grave e letale, mentre le donne sembrano avere maggiori probabilità di soffrire di "long Covid" e di subire un maggiore impatto sociale ed economico. Pertanto, risulterebbe evidente che il sesso biologico e il genere possono influenzare non solo la risposta ai farmaci, ma anche l'esposizione al virus [26].

Da una interessante metanalisi di Nature [27] del 2021 su 4.420 studi sul SARS-CoV-2 risulta che ci sia stata un'attenzione

molto bassa al sesso e al genere sia nelle fasi di registrazione, sia in quelle di pubblicazione, con inevitabili ricadute sulla possibilità di promuovere azioni preventive e modulare il decorso dell'infezione e l'accesso ai farmaci.

Le informazioni nei foglietti illustrativi

I foglietti illustrativi contengono, di norma, una sezione dedicata alle donne in relazione alla gravidanza e all'allattamento al seno, ma non vi sono informazioni né sul coinvolgimento delle donne durante la fase sperimentale, né sul dosaggio distinto per sesso.

È legittimo sollevare un quesito: in caso di effetti avversi o danni attribuibili ad un'assunzione del farmaco non sperimentato sulle donne o prescritto in dosi non distinte per genere, a chi dovrebbe essere attribuita la responsabilità?

Probabilmente, se la questione fosse valutata anche da una simile prospettiva ci sarebbe un maggiore incentivo al coinvolgimento del sesso femminile in tutte le fasi degli studi e ci sarebbe una maggiore attenzione nel rendere disponibili questi dati nei foglietti illustrativi.

L'esempio dello Zolpidem: per tale ipnoinduttore, dopo molti anni dall'immissione in commercio (2008), nel 2013 la FDA ha approvato una dose distinta per sesso [28], a seguito di evidenze di una ridotta capacità nella guida da parte delle donne il mattino dopo l'assunzione. La decisione è avvenuta sulla base di una serie di studi clinici [29] e studi di simulazioni di guida [30] che dimostravano una ridotta eliminazione del farmaco nelle donne, tale da compromettere la vigilanza nelle attività dopo il risveglio. La FDA richiedeva, inoltre, nuove etichette sui farmaci contenenti Zolpidem, in cui fosse indicata la differenza nel dosaggio per uomini e donne. Tale indicazione, richiesta da FDA, non è invece riportata nella scheda tecnica dell'EMA e

in Italia il farmaco è in commercio con la sola raccomandazione di usare dosi minori negli anziani o nei pazienti con grave insufficienza epatica, senza alcun riferimento alle donne.

(RCP consultabile nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA al seguente indirizzo: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_038927_RCP.pdf&sys=m-0b113).

Conclusioni

L'esclusione aprioristica del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici ha una profonda valenza bioetica, in quanto impedisce l'attuazione dei fondamentali principi di beneficiabilità/non maleficenza, di autonomia/autodeterminazione e di giustizia/equo accesso alle cure.

La scarsa rappresentatività e la mancanza di dati differenziati per sesso, sia prima sia dopo l'immissione in commercio, pertanto, costituisce un fattore di discriminazione per la salute delle donne e riveste una grande rilevanza sociale.

Le peculiarità fisiologiche e sociali delle donne non possono giustificare l'esclusione, al contrario, devono incentivarne l'arruolamento non solo in riferimento a patologie tradizionalmente femminili, ma anche per le nuove patologie, per giungere alla ormai ineludibile medicina personalizzata.

Per quanto riguarda le donne in età fertile, un loro corretto arruolamento non può prescindere da un'approfondita informazione preliminare sia sull'impiego dei mezzi contraccettivi, sia sulle possibili interazioni tra i trattamenti in studio e i sistemi contraccettivi utilizzati [31].

È quanto mai opportuno evidenziare come la partecipazione delle donne negli studi clinici non debba essere intesa solo come

soggetto arruolato ("oggetto" dello studio), ma anche come soggetto attivo all'interno dell'équipe medica che progetta il protocollo, che conduce lo studio e all'interno dei Comitati Etici.

Sulla presenza delle donne nelle équipe di progettazione degli studi non vi sono ancora dati, ma è utile segnalare un recente progetto intrapreso dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, delle Professioni Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione (FNO TSRM e PSTRP [32]) che mira ad affrontare il tema dell'equità di sesso e di genere all'interno delle professioni sanitarie anche con proposte operative per incrementare la sensibilità, la conoscenza e l'*expertise* riguardo alla cura attenta alle differenze, offrendo una formazione dedicata ai professionisti sanitari.

L'equità di sesso e genere si declina anche nell'opportunità di avere un trattamento adeguato in caso di malattia, nello spirito con cui Amartya Sen intende il concetto di equità della salute: *"Non già cure uguali per tutti, né cure estese ugualmente a tutti, ma cure tali per cui tutti possano avere uguali probabilità di godere di buona salute"*.

Note

^{1.} Si vedano, tra gli altri: Glover D.D, Rybeck B.F, Tracy T.S, Medication use in a rural gynecologic population: Prescription, over-the-counter, and herbal medicines, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 190, Issue 2, Febbraio 2004, pp. 351-357, in cui si riporta, ad esempio, l'interazione tra l'iperico e la pillola estroprogestinica e tra farmaci antidepressivi e "coadiuvanti" erboristici. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S, *Herb-drug interactions: a literature review. Drugs*. 2005;65(9):1239-82, in cui gli Autori dimostrano come l'iperico, oltre a ridurre le concentrazioni ematiche, ad esempio di ciclosporina con possibile rigetto d'organo, causa emorragie da rottura e gravidanze non pianificate se usate in concomitanza con contraccettivi orali.

^{2.} Si vedano, tra gli altri: Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, Tacconelli E. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*.

- er. 2016 Jul;71(7):1800-6. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020 Jun 5;11(1):32. Fisher JL, Jones EF, Flannery VL, Williams AS, Ramsey EJ, Lasseigne BN. Considerations and challenges for sex-aware drug repurposing. *Biol Sex Differ.* 2022 Mar 25;13(1):13.
3. È doveroso rimarcare come “sesso” e “genere” non siano sinonimi, anche se spesso sono usati in maniera intercambiabile (Haig D. Of sex and gender. *Nat Genet.* 2000 Aug;25(4):373), dal momento che con il termine “sesso” si indicano le caratteristiche biologiche di un individuo alla sua nascita (cromosomi, ormoni, gameti, organi riproduttivi) e con il termine “genere” ci si riferisce alla tipizzazione sociale, culturale e psicologica di un individuo (caratteristiche che possono variare nel tempo e nello spazio). In questo articolo si utilizza il termine “genere” in riferimento ai documenti e ai programmi intrapresi dai diversi organismi su questa tematica.
 4. <http://www.isogem.eu/>.
 5. Legge 11 gennaio 2018, n.3, Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019) (GU Serie Generale n.25 del 31-01-2018), a cui è seguito il Decreto del 13 giugno 2019 “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere, in attuazione dell'articolo 3, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”.
 6. Sulla Medicina di Genere in Italia, si rimanda a: il Centro di riferimento per la medicina di genere dell'ISS; l'Osservatorio dedicato alla medicina di genere; il Centro studi nazionale su salute e medicina di genere; il Gruppo italiano salute e genere (Giseg); l'International Society of Gender Medicine (Igm); l'Italian Journal of Gender Specific Medicine; le pagine di ISSalute dedicate alla medicina di genere; il documento “Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura” (n. 26 aprile 2016).
 7. <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-clinical-trials>.
 8. Benjeaa, Y., Geysels, I., Gender Bias in the Clinical Evaluation of Drugs, *Applied Clinical Trials*, 12-01-2020, Volume 29, Issue 12.
 9. Nell'ultimo Rapporto Nazionale AIFA, La Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. 19° Rapporto Nazionale Anno 2020 sugli studi 2019 emerge come, anche nel 2019, le sperimentazioni riguardanti sia femmine sia maschi costituiscono oltre il 90% del totale, ma soltanto 28 sperimentazioni coinvolgono esclusivamente la popolazione femminile e 34 solo quella maschile, con quote percentuali intorno al 5%, senza distorsi da quelle degli anni precedenti.
 10. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J.* 2016 Feb;30(2):519-24. doi: 10.1096/fj.15-279554.
 11. Rochon PA, Mason R, Gurwitz JH, Increasing the visibility of older women in clinical research. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1530-1532. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30849-7. PMID: 32416775.
 12. <https://www.istat.it/it/files/2022/09/REPORT-PREVISIONI-DEMOGRAFICHE-2021.pdf>.
 13. Rochon PA, Mason R, Gurwitz JH. Increasing... cit.
 14. Tinetti ME, The gap between clinical trials and the real world: extrapolating treatment effects from younger to older adults. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):397-8.
 15. Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, O'Mahony D, Sternberg SA, Stall NM, Gurwitz JH, Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev.* 2021 May;2(5):e290-e300.
 16. Rochon P, Pratt M, Rawdat R, The Impact of Sex and Gender on Prescribing Cascades in Older Adults. *Healthc Q.* 2023 Jan;25(4):6-9.
 17. Reinhard SC, Levine C, Samis S. AARP Public Policy Institute. Home alone: family caregivers providing complex chronic care, 2012. <https://www.aarp.org/ppi/info-2018/home-alone-family-caregivers-providing-complex-chronic-care.html>.
 18. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A, Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 112-19.
 19. WHO, Proposed International Guidelines, 1982.
 20. Tra i documenti e le iniziative principali che hanno impresso la prima svolta negli anni '80 e '90, si ricordano: FDA, Linee Guida per il formato ed il contenuto delle sezioni cliniche e statistiche di richieste di nuovi farmaci, 1988; WHO, Proposed International Guidelines, 1993; FDA, Linee Guida per lo studio e la valutazione delle differenze di sesso nella valutazione clinica dei farmaci, 1993; FDA, FDAMA Women and minorities working group, 1997; FDA - Ufficio per la salute della donna, Programma di educazione per il personale dell'Agenzia riguardo le pubblicazioni sulla salute delle donne, 2001.
 21. Si citano, tra i primi, importanti studi: Martin R.M. et al., Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, vol. 46, pp. 505-511; fino ai più recenti Zucker I, Prendergast BJ, Sex differences in pharmacokinetics

- predict adverse drug reactions in women, Biology of Sex Differences*, 2020 Jun 5;11(1):32. Da quest'ultimo lavoro (una metanalisi di 5000 studi) si evince come la farmacologia abbia cercato la causa di tale differenza prevalentemente nel minor peso e nella minore taglia corporea della donna, sottovalutando il basilare "problema di genere" e riportando dati distorti poiché basati sul metabolismo maschile. Su 76 farmaci valutati in questa metanalisi, infatti, emergono forti differenze tra i sessi nella farmacocinetica: nelle donne le concentrazioni di farmaco in circolo risultano in media più alte e necessitano di maggior tempo per la loro eliminazione. Tali risultati evidenziano come le differenze nel metabolismo dei farmaci siano riferibili, prevalentemente, al sesso.
22. Halbreich U, Carson S.W, *Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations*, J. Clin. Pharmacol, 1989, 9, pp. 328-333. Lyerly AD, 'Experimental pregnancy' revisited. *Theor Med Bioeth*. 2022 Aug;43(4):253-266.
 23. Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 28 novembre 2008.
 24. Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR - "Dichiarazione della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica" - 2018.
 25. Palmer-Ross A, Ovseiko PV, Heidari S, *Inadequate reporting of COVID-19 clinical studies: a renewed rationale for the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines*, *BMJ Global Health* 2021;6:e004997; Schiffer V, et al, *The "sex gap" in COVID-19 trials: a scoping review*, *EClinicalMedicine*, November 30, 2020.
 26. Magazine Fondazione Umberto Veronesi, *Sperimentazione e medicina di genere: nei trial 8 su 10 sono uomini*, 28/09/2021; *Medicina di genere: nei trial 8 su 10 sono uomini* | Fondazione Umberto Veronesi (fondazioneveronesi.it).
 27. Brady E, Nielsen M.W, Andersen J.P, et al. *Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies*. *Nat Commun* 12, 4015 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24265-8>. Gli autori evidenziano come solo il 4% degli studi analizzati indica un piano per includere il sesso/genere come variabile analitica e il 21,2% cita il sesso/genere come dato richiesto nella sola fase di reclutamento. La maggior parte del campione (66,7%) non fa menzione di sesso/genere nella registrazione dello studio. Infine, delle 45 pubblicazioni per studi clinici randomizzati controllati per interventi farmacologici per COVID-19, solo otto (17,8%) riportano risultati disaggregati per sesso o analisi di sottogruppi.
 28. U.S. Food and Drug Administration (FDA): *Zolpidem containing products: Drug Safety Communication - FDA requires lower recommended doses*. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2013. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
 29. Si veda, tra gli altri: Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J, *Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(6):PCC.09r00849; Hoque R, Chesson AL Jr. *Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem*. *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5):471-6. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Durool AL, Harrel-Joseph LM, Shader RI, *Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 May;293(2):435-43. Si segnala che, successivamente, alcuni degli Autori dello studio appena citato hanno effettuato ulteriori analisi sugli stessi dati, insieme ad una revisione della letteratura, giungendo alla differente conclusione che la riduzione del dosaggio nelle donne non è supportata da prove scientifiche disponibili e può, al contrario, portare a sottodosaggio e al conseguente rischio di insonnia non adeguatamente trattata: Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T, *Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk?*, *J Clin Psychopharmacol*. 2019 May/June;39(3):189-199.
 30. Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, Luthringer R. *Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;181(4):790-8. Verster JC, Roth T, *Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature*. *Traffic Inj Prev*. 2012;13(3):286-92.
 31. Mexas F, Efron A, Luiz RR, Cailleaux-Cezar M, Chaisson RE, Conde MB, *Understanding and retention of trial-related information among participants in a clinical trial after completing the informed consent process*. *Clin Trials*. 2014 Feb;11(1):70-6.
 32. Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, delle Professioni Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione e l'Associazione di promozione sociale EngHea *Engendering Health: progetto SeGeA*.