



# L'Impegno di Novartis nella Medicina di Genere

**Delia Colombo  
Emanuela Zagni  
Gilberto Bellia**

**Modena, 20 Marzo 2015**

# IMPEGNO NOVARTIS

## GENDER ATTENTION

La donna nella sua reale dimensione: l'effetto del genere e dell'assetto ormonale sull'incidenza di effetti collaterali in pazienti affetti da psoriasi a placche trattati con ciclosporina

### Il progetto METAGEM – Quadro di sintesi

Studio GENDER ATTENTION	 <p>La donna nella sua reale dimensione: l'effetto del genere e dell'assetto ormonale sull'incidenza di effetti collaterali in pazienti affetti da psoriasi a placche trattati con ciclosporina</p>	2010-2013
Analisi post-hoc	  	2013-2015
	  	
Metanalisi su safety	Tutti gli studi sopra riportati per i quali siano stati raccolti dati di safety	2015
		

THE ITALIAN JOURNAL of  
**Gender Medicine**  
 VOLUME 1, NUMERO 1, GENNAIO-MARZO 2015

- **In Italia l'impegno nella «terapia farmacologica di genere» è ridotto.**
- **La donna ha una attesa di vita più lunga, ma meno in salute.**
- **Negli ultimi anni il consumo di farmaci da parte delle donne è in aumento.**

- Comitato Nazionale per la Bioetica. "La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne.
- Bradford A. Dorling D. et al. Life Expectancy: Women Now On Top Everywhere. BMJ. 2006 Apr 8;332(7545):808.
- Osservatorio Nazionale sull'uso dei farmaci, "L'Uso dei Farmaci in Italia". 2006.

## Cyclosporin A in renal transplantation: A prospective randomized trial

*Surgery  
August 1982*

- **Nessun riferimento al genere sia nei risultati sia negli eventi avversi.**

**Table II.** Randomized patient populations

	<i>CsA</i>	<i>Conventional</i>
Total	48	52
Mean age (yr)	37 ± 8	36 ± 8
Diabetic	25	26
Nondiabetic	23	26
Cadaver donor	29	34

In each group there is an equal distribution of diabetic and nondiabetic recipients, second transplants, and cadaveric and living donor recipients. In the cadaveric

Fine hair growth, especially in women,

- **Nessuna citazione al genere nell'abstract e nei materiali e metodi.**

## Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis

J. M. SOWDEN J. BERTH-JONES J. S. ROSS R. J. MOTLEY  
R. MARKS A. Y. FINLAY M. S. SALEK R. A. C. GRAHAM-BROWN  
B. R. ALLEN R. D. R. CAMP

photochemotherapy. **33 patients** took part in a double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of cyclosporin

### Patients and methods

informed consent, **33 patients** aged 17–56 years with severe long-standing atopic dermatitis resistant to conventional therapy were recruited from clinic. 18 patients also had a history of asthma.

- **Primo accenno al genere nei risultati.**
- **Nella segnalazione degli eventi avversi nessuna suddivisione per genere.**

## Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis

J. M. SOWDEN J. BERTH-JONES J. S. ROSS R. J. MOTLEY  
R. MARKS A. Y. FINLAY M. S. SALEK R. A. C. GRAHAM-BROWN  
B. R. ALLEN R. D. R. CAMP

Of 33 patients recruited, 16 were allocated to the placebo-cyclosporin sequence (10 male, 6 female; median age 29 years, range 16–58; median duration of atopic dermatitis 27 years, range 2–50) and 17 to the cyclosporin-placebo sequence (11 male, 6 female; median age 30 years, range 16–43; median duration of disease 23 years, range 2–41).

8 patients reported an adverse event while on placebo and 20 patients reported a total of 39 adverse events on cyclosporin. The main side-effects from cyclosporin were

- Studi CsA nuova formulazione: qualche miglioramento negli ultimi 10 anni!

*Pharmaceutical Research, Vol. 11, No. 1, 1994*

**Influence of a Fat-Rich Meal on the Pharmacokinetics of a New Oral Formulation of Cyclosporine in a Crossover Comparison with the Market Formulation**

pared in a randomized, four-way crossover study to the currently marketed formulation (Sandimmune) in **24 healthy male** volunteers.

*International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 44 – No. 4/2006 (163-171)*

**Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients**

19 stable renal transplant patients **(9**

**males, 10 females)** participated in this study.

**19 male and female** renal transplant recipients aged 21 – 75 years who had received their

- **Nasce quindi la necessità di «rivedere» (migliorare) il disegno degli studi.**
- **Nasce la necessità di «indagare» anche il profilo ormonale.**
- **Nella fase IV degli studi clinici (osservazionali) è «realmente fattibile».**

- Nasce quindi:

# GENDER ATTENTION

La donna nella sua reale dimensione: l'effetto del genere e dell'assetto ormonale sull'incidenza di effetti collaterali in pazienti affetti da psoriasi a placche trattati con ciclosporina

# OBIETTIVO PRIMARIO

- **Rilevare eventuali differenze nel tasso di incidenza di effetti collaterali (come da foglietto illustrativo) tra genere femminile (stratificato in base allo stato fertile/menopausale) e genere maschile (appaiato per classi d'età), in pazienti affetti da psoriasi in trattamento farmacologico con ciclosporina.**



# OBIETTIVI SECONDARI

- **Rilevare eventuali differenze nel tasso di incidenza di eventi avversi (riconosciuti a giudizio del medico) tra generi e confrontarne anche la gravità.**
- **Descrivere gli effetti collaterali in relazione ai profili ormonali dei pazienti arruolati.**
- **Valutare la soddisfazione complessiva del paziente (TSQM - I) nei confronti della terapia con ciclosporina.**



# Metodi

## Disegno di studio



**Il prelievo ematico per il dosaggio ormonale può avvenire  
in qualunque momento tra la visita basale e quella di  
follow-up, visite comprese**

# Pazienti arruolati, centri coinvolti

## 50 centri italiani di dermatologia coinvolti



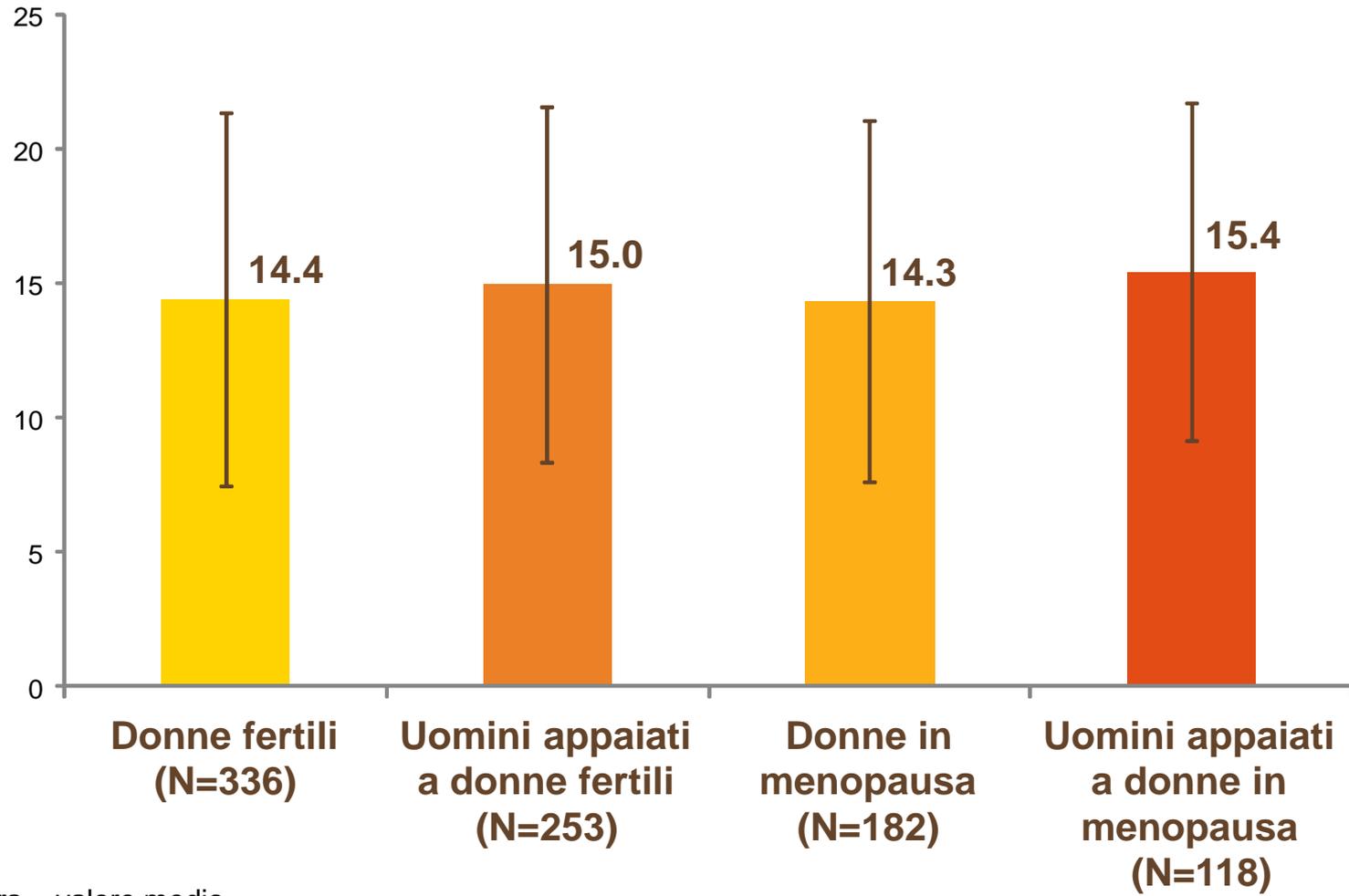
**Pazienti arruolati**  
N=969



**Pazienti valutabili**  
N=889 (91.7%)

# Risultati

## PASI all'inizio del ciclo di ciclosporina



Barra = valore medio  
Baffo = Deviazione Standard

# Risultati

## Trattamento con ciclosporina (2)

### Caratteristiche del ciclo oggetto di studio

	Donne fertili (DF)	Uomini appaiati a donne fertili (UF)	Donne in menopausa (DM)	Uomini appaiati a donne in menopausa (UM)
Dose iniziale in mg/kg/die (media $\pm$ SD)	3.3 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.9
N° di giorni di trattamento alla settimana (25p)	7	7	7	7
N° di somministrazioni al giorno (%)				
1	11.6%	13.0%	12.1%	7.6%
2	81.0%	72.3%	83.0%	81.4%
3	7.4%	14.6%	4.9%	10.2%
Durata del ciclo in mesi (media $\pm$ SD) *	4.3 $\pm$ 1.8	4.6 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 1.8	4.6 $\pm$ 1.8

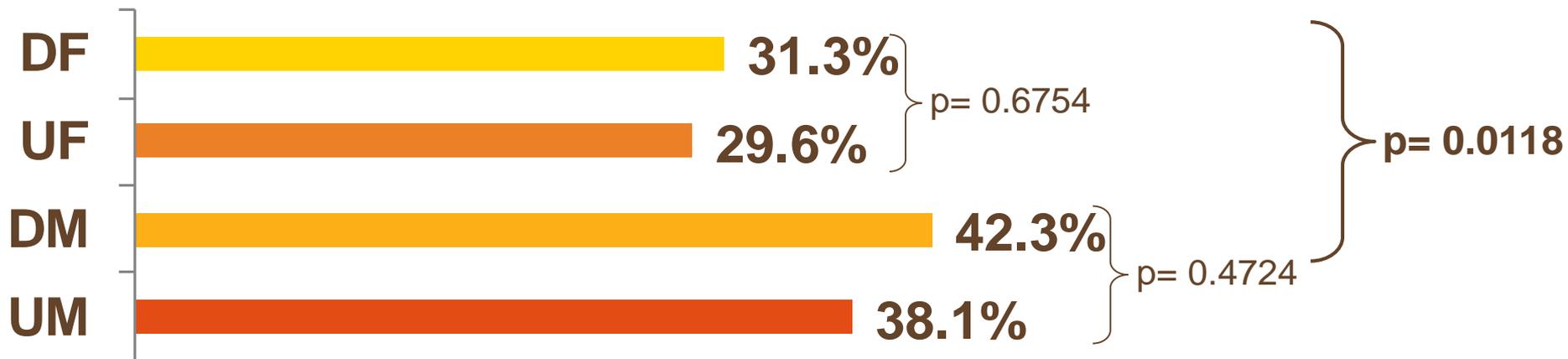
\* 154 pazienti hanno il ciclo in corso a 6 mesi o più dall'inizio dello stesso

Nella maggioranza dei casi il farmaco è stato somministrato **7 giorni a settimana** ed il ciclo oggetto di studio è durato mediamente **dai 4.3 ai 4.6 mesi**.

# Risultati

## Eventi avversi

- Il **34%** dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso nel corso del periodo di osservazione



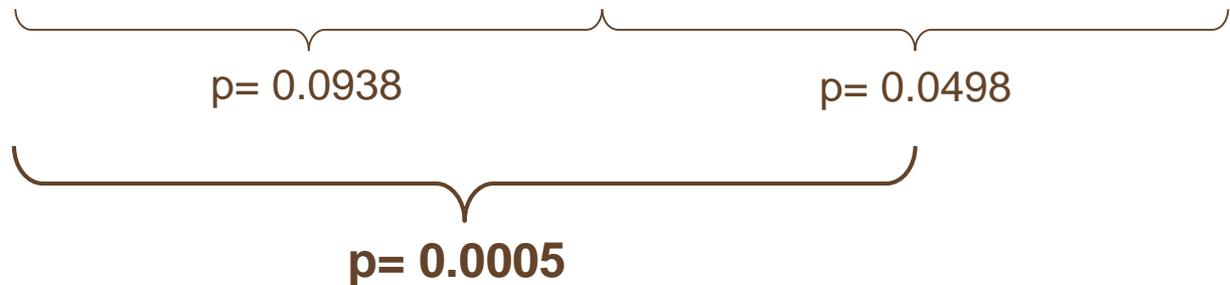
- Una differenza significativa** è stata osservata tra **donne fertili e donne in menopausa**.
- Non sono state osservate differenze statisticamente significative** tra donne fertili e relativi uomini e tra donne in menopausa e relativi uomini.

*I p-value mostrati si riferiscono al test Chi quadrato*

# Risultati

## Gravità degli eventi avversi

	Donne fertili	Uomini appaiati a donne fertili	Donne in menopausa	Uomini appaiati a donne in menopausa
N. eventi di grado 1, 2	317 (95%)	183 (92%)	221 (88%)	148 (94%)
N. eventi di grado 3, 4, 5	15 (5%)	16 (8%)	31 (12%)	10 (6%)

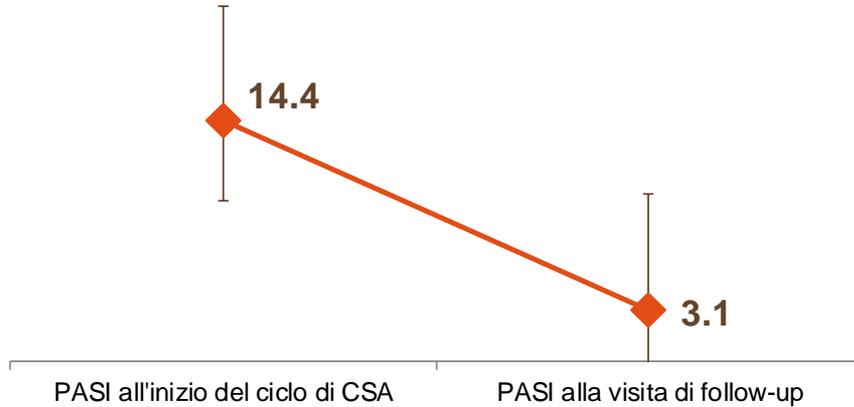


Gravità dell'EA assegnata dallo sperimentatore secondo CTCAE v. 3.0  
 I p-value mostrati si riferiscono al test Chi quadrato

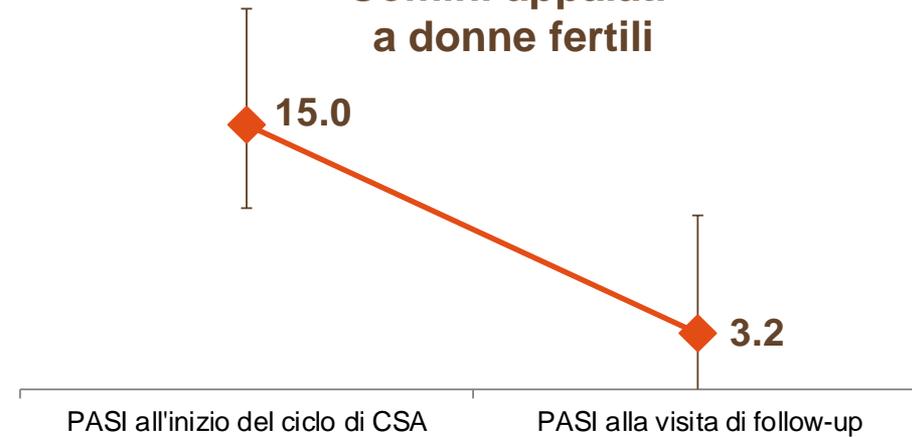
# Risultati

## Variation of PASI in the observation period

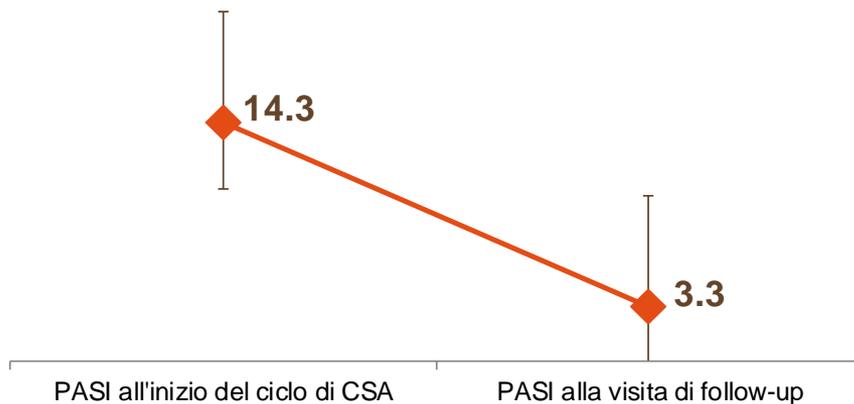
### Donne fertili



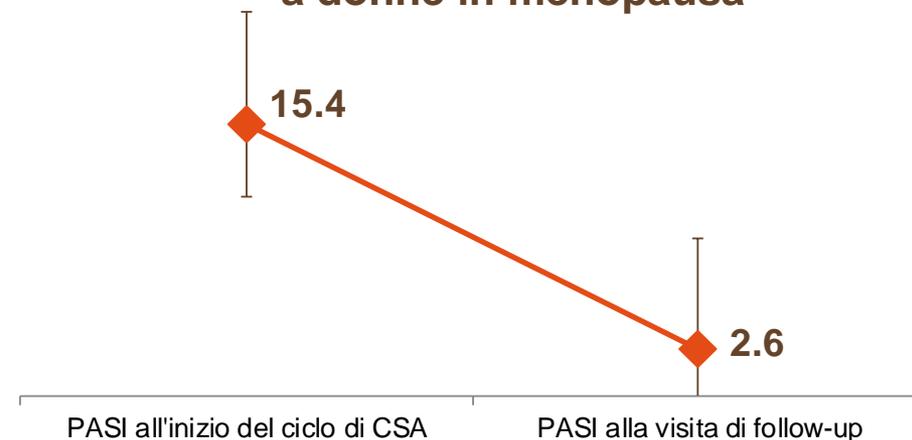
### Uomini appaiati a donne fertili



### Donne in menopausa



### Uomini appaiati a donne in menopausa



# Conclusioni

La **percentuale** di pazienti con almeno un EA è risultata **maggiore nelle donne in menopausa** che in quelle fertili (risultato significativo).

Non si sono osservate differenze significative nella % di pazienti con almeno un EA tra **donne fertili e uomini appaiati** e tra **donne in menopausa e uomini appaiati**.

# Conclusioni

**Il tasso di incidenza di eventi avversi è risultato maggiore nelle donne in menopausa che in quelle fertili (risultato significativo).**

**Non si sono osservate differenze significative tra tasso di incidenza di eventi avversi in donne fertili vs uomini appaiati ed in donne in menopausa vs relativi uomini.**

# Conclusioni

## I risultati finali dello studio GENDER ATTENTION

confermano il **buon profilo di sicurezza** della  
ciclosporina in un ampio campione di pazienti  
italiani affetti da psoriasi

# I progetti Novartis nella medicina di genere

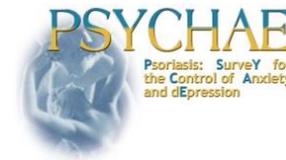
## Il progetto METAGEM – Quadro di sintesi

Studio GENDER ATTENTION

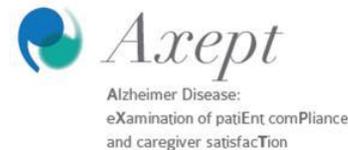
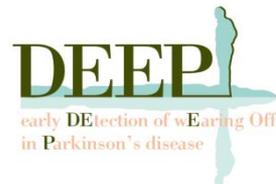


2010-2013

La donna nella sua reale dimensione: l'effetto del genere e dell'assetto ormonale sull'incidenza di effetti collaterali in pazienti affetti da psoriasi a placche trattati con ciclosporina



Analisi post-hoc



2013-2015



Metanalisi su safety

Tutti gli studi sopra riportati per i quali siano stati raccolti dati di safety

2015

# I progetti Novartis nella medicina di genere

Open Access Journal of Clinical Trials

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

METHODOLOGY

## A gender-medicine post hoc analysis (MetaGeM) project to test sex differences in previous observational studies in different diseases: methodology

Delia Colombo<sup>1</sup>  
Gilberto Bellia<sup>1</sup>  
Donatella Vassellatti<sup>1</sup>  
Emanuela Zagni<sup>1</sup>  
Simona Sgarbi<sup>2</sup>  
Sara Rizzoli<sup>2</sup>

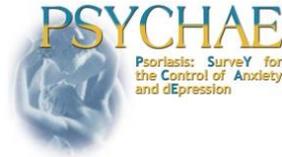
<sup>1</sup>Novartis Farma, Origgio, <sup>2</sup>MediData, Modena, Italy

The MetaGeM project aims to analyze and describe by means of post hoc analyses and meta-analyses, clinical outcomes, therapeutic approaches, and safety data of these studies, by sex: PSYCHAE; GENDER ATTENTION in psoriasis; Synergy in psoriatic arthritis; ICEBERG in HBsAg carriers; SURF and CETRA in liver- and renal transplanted patients, respectively; DEEP in Parkinson's disease; and EVOLUTION and AXEPT in Alzheimer's disease.

# I progetti Novartis nella medicina di genere

Clinical Dermatology 2014; 2 (2): 77-83

Original article



## Therapeutic approaches in psoriasis: a post-hoc analysis of the PSYCHAE study from a gender point of view

Delia Colombo<sup>1</sup>

Sergio Chimenti<sup>2</sup>

Alberto Giannetti<sup>3</sup>

Alberto Caputo<sup>4</sup>

Flavia Franconi<sup>5</sup>

Sara Rizzoli<sup>6</sup>

Gilberto Bellia<sup>1</sup>

*on behalf of the PSYCHAE study group<sup>7</sup>*

786 patients, 61% males.

Italian dermatologists seemed to have the same approach in treating male and female patients with psoriasis, although females should have deserved more attention to their higher psychological distress.

# I progetti Novartis nella medicina di genere

*Research Article*

## **The “Gender Factor” in Wearing-Off among Patients with Parkinson’s Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study**

**Delia Colombo,<sup>1</sup> Giovanni Abbruzzese,<sup>2</sup> Angelo Antonini,<sup>3</sup> Paolo Barone,<sup>4</sup>  
Gilberto Bellia,<sup>1</sup> Flavia Franconi,<sup>5</sup> Lucia Simoni,<sup>6</sup> Mahmood Attar,<sup>1</sup> Emanuela Zagni,<sup>1</sup>  
Shalom Haggiag,<sup>7</sup> and Fabrizio Stocchi<sup>8</sup>**



Our results suggest WO as more common among women, for both motor and non motor symptoms. Prospective studies are warranted to investigate this potential gender-effect.

# I progetti Novartis nella medicina di genere

## Nuovo approccio di Novartis agli studi osservazionali

Raccogliere, oltre al genere di appartenenza del paziente, dati di dettaglio sulle donne:

- ✓ Stato fertile/menopausale
- ✓ Gravidanza e parti

Inserire obiettivi di studio specifici che valutino le differenze tra generi

# I progetti Novartis nella medicina di genere

Le prime applicazioni



*An Italian, 3-year, Multicenter, prospective, cohort observational study to evaluate pharmacological management in COPD patients*



*Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma*

*Two new Italian observational studies aimed to compare male and female patients affected by COPD and Asthma*

# The Italian Journal of Gender Medicine

## THE ITALIAN JOURNAL of Gender Medicine

VOLUME 1, NUMERO 1, GENNAIO-MARZO 2015

### OGGI

489 *Recenti acquisizioni nella conoscenza dei disturbi di flusso coronarico negli interventi percutanei aoromatici*

DAVIDE CAPODANNO,  
CORRADO TAMBURINO

### CASE RECORDS IFC/CNR

493 *Cardiotossicità da chemio- e radioterapia*

VERA SREBOTI, FRANCESCO SBRANA,  
MAFFEI, MARCO SOLINAS, DANIELA

### CASISTICA CLINICA

499 *Apasia eritroide pura secondaria a disturbo linfoproliferativo croniamidolare primario con un caso inusuale*

JAVIER ROSADA, YOEL ANTA PEREZ, MASSIMO BINOI, DANIELA MORUZZO, MARCOS A. JACOMINO, JAQUELINE DIAS, MAIDO CASTIGLIONI

### OSSERVATORIO

502 *Lavoro a turni e rischio metabolico*

ALFREDO COPERTARO,  
MARIELLO BARBIARESI, MASSIMO

### EDITORIALE

508 *Il ruolo della medicina di genere nella pratica clinica*

GIULIANO ROSSI

510 *La medicina di genere tra l'approccio multidisciplinare e il dialogo interdisciplinare*

512 *La medicina di genere nei pazienti affetti da sclerosi sistemica*

EDUARDO SAVARINO, MASSIMO GHIO, ELISA MARA BOTTO, PATRIZIA ZENTILIN, GIORGIO SAMMITO, GIUSEPPE CITTADINI, LUCA SCOMFENZI, CARMELINA MURROLO, LORENZO GEMIGNANI, FRANCESCO INDIVERI, VINCENZO SAVARINO

### MEDICINA E LETTERATURA

517 *L'orologio sul comodino. Da: Vita e opinioni di John Cromer*

ADAM MARS-JONES

### INFINITI ISTANTI

518 *Acqua di mare renato corradi*

519 *Effetti a distanza della cura del cancro del bambino*

PIER LUIGI GIORGI

520 *Nelle mie mani* ALICE MORGAN

521 *Obesità e rischio di diverticolite e di sanguinamento da diverticoli*

522 *Effetti acuti del fumo passivo*

523 *Obesità e rischio di diverticolite e di sanguinamento da diverticoli*

524 *Effetti acuti del fumo passivo*

esempio

- Rivista italiana di respiro internazionale
- Sia versione cartacea che web
- Modalità di diffusione "Open Access"
- Edizione in lingua italiana e inglese
- Rivista trimestrale (quattro numeri l'anno)

Con la collaborazione di  
**NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

 **NOVARTIS**

# The Italian Journal of Gender Medicine

## “Attualità”

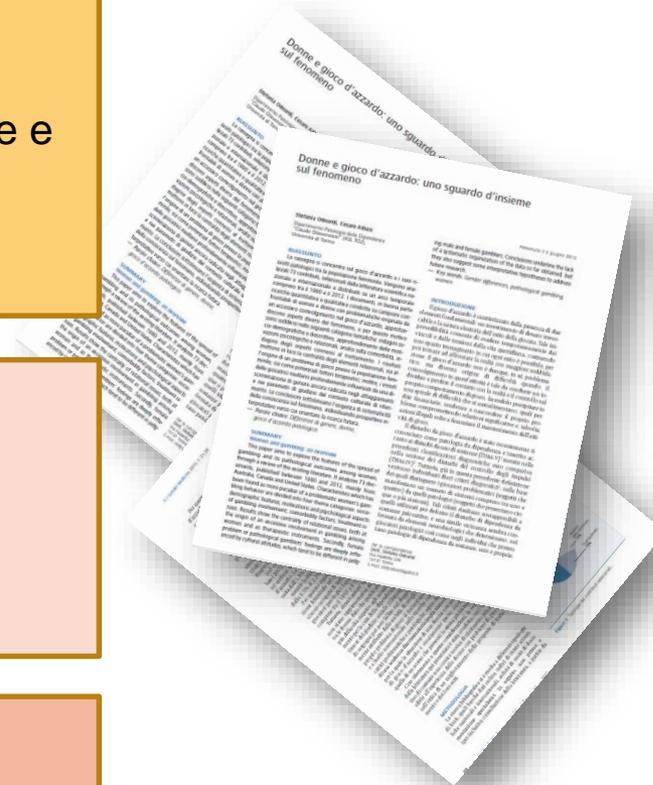
notizie, resoconti, interviste con protagonisti della Sanità istituzionale e Regionale, legislazione e aggiornamenti della normativa europea, nazionale o locale

## “Rassegne e Original Articles”

la parte centrale di ogni quaderno è dedicata all’approfondimento scientifico: resoconti di ricerca sperimentale o osservazionale

## “Dalla letteratura e dal Mondo”

schede sintetiche di contributi di particolare importanza apparsi sulle riviste internazionali, segnalazione e resoconto di eventi e congressi, ecc





GRAZIE DELL'ATTENZIONE



La donna nella sua reale dimensione: l'effetto del genere  
e dell'assetto ormonale sull'incidenza di effetti collaterali in pazienti affetti  
da psoriasi a placche trattati con ciclosporina