



Gender en Geneesmiddelen

Peter Mol

Principal clinical assessor

Member Scientific Advice Working party

CBG-MEB

De discussie

- Vrouwen ≠ Mannen
- ZonMW *Kennisagenda* Gender en Gezondheid
- Verschillen in:
 - Geneesmiddelenonderzoek
 - Dierproeven
 - Fase I en II, PK
 - Fase III
 - Geneesmiddelen toezicht
 - FDA vs EMA
 - Beoordeling
 - Communicatie



Kennisagenda Gender en Gezondheid Geneesmiddelen

- Meer mannelijke dan vrouwelijke proefdieren & -personen
 - Hormonen & anticonceptie
 - Zwangeren
- Wel beter dan vorige eeuw
- Farmacokinetiek apart beschreven
- Behandeleffect niet apart beschreven
- Bijsluiters geen onderscheid vrouw vs man
- ICH 'gender considerations' (2005) verschillend geïnterpreteerd in EU en VS
 - Tijd voor een internationaal congres?
 - Regulatory review: sekse specifieke analyses in EU vs VS
 - Doseringsaanpassing -> bijsluiter & SPC
- Verschillend gebruik, bijwerkingen: vrouwen > mannen

Recente beoordelingen: PK

- V/M PK verschillen door verschil in lichaamsgrootte, metabolisme en lichaamsvet
- Interne review PK* (geneesmiddelen beginnend met 'A')
 - 36 geneesmiddelen
 - 6 individuele dosis titratie
 - 21 doseeraanpassingen in subgroepen
 - 0 sexe
 - 7 nierfunctie
 - 9 leverfunctie
 - 2 gewicht
 - 1 leeftijd
 - 2 geneesmiddelinteracties
 - Sexe verschillen in PK
 - 1 ja
 - 26 niet klinisch relevant
 - 6 geen info

*C Versantvoort

Recente beoordelingen: Klinisch

ziekte	product	Populatie % Vrouw	Studie % vrouw	Effect-size HR (95%CI)
CV	Ambrisentan (PAH)	80%	78% (AMBITION)	V: 0,47 (0,31; 0,73) <i>TTCW</i> M: 0,58 (0,28; 1,20)
	El-Gazayerly, Carrière en Rook			
Conclusie: Vrouwen (vrijwel) evenredig vertegenwoordigd Geen (relevante) effect modificatie				
Diabetes				
<i>Bron: European Public Assessment Reports</i> (www.ema.europa)				
Reuma (naïve pt)	Certolizumab pegol (CZP)	V:M = 2:1 ratio (>60 jaar)	76,7%	V: 26% (CZP) vs. 24% (PB) Allen: 29% (CZP) vs. 15% (PB) <i>remissie</i>
	Tocilizumab (TCZ)		78%	45% (TCZ) vs. 15% (PB) V: OR 4.0 (2,6; 6,3) M: OR 7,8 (3,1; 19.8) <i>remissie</i>

Beoordeling M/V verschillen

- PK - M/V effect (vrijwel altijd) beoordeeld
- Fase 2 – minder vrouwen dan mannen?
- Fase 3 – vrouwen evenredig vertegenwoordigd,
 - Effectiviteit: (meestal) subgroep analyses
 - Bijwerkingen: subgroep analyses indien aanwijzingen (+/-)
- SPC & bijsluiter
 - PK sexe-impact (meestal) benoemd, *maar niet klinisch relevant?*
 - Weinig info over effectiviteit / bijwerkingen, *maar bv.*
 - *Tocilizumab - geen effect modificatie door geslacht*
 - *Empagliflozin – vaginale /blaas infecties*
- Post registratie: RMP, bij onzekerheden, zwangerschapsregisters

Wat kan het CBG doen?

- Meer expliciet sexe verschillen beoordelen:
 - Systematisch aandacht voor sexe in PK, effecten en bijwerkingen, => EPAR
=> aanpassen nationale template
 - SPC: altijd benoemen sexe in PK sectie 5.2, waar nodig in doseersectie (4.2)
 - PIL: relevante M/V verschillen expliciet benoemen
- CBG-website:
 - Webpagina('s) met beoordelingsaanpak
 - Speciale aandacht voor vrouwen en beoordeling
- Collegedag 8 juni: sessie Gender & geneesmiddelen

Relevante onderzoeksvragen voor CBG

- CBG-geïnitieerd
 - Wat zijn de verschillen tussen FDA en EU review van geneesmiddelen?
 - In subgroepanalyses uitgevoerd; effect modificatie gezien?
 - Doseeradviezen
 - Geslachtsspecifieke contra-indicaties & waarschuwingen
 - Worden (meer) bijwerkingen verklaard door geneesmiddel*vrouw interactie, of zijn de verschillen ook in de placebo groep te zien?
 - Geven dierproeven & fase 2 onderzoek inzicht in gevonden geslachtsverschillen?
 - Sexe verschillen in EMA richtlijnen, Wetenschappelijke Adviezen, RMP
- CBG als partner
 - Is relevantie voor 'oude middelen' voldoende bekend?
 - *bv. aspirine, digoxine, SSRIs antipsychotica, macrolides [QT]?*
 - *STIP project: geneesmiddelen en levercirrhose (Borgsteede)*
 - Internationale conferentie (*Kennisagenda p. 52*)?

**DANK VOOR UW
AANDACHT**