

## I soggetti invisibili nella ricerca clinica: intersezionalità e strategie giuridiche di inclusione

Viola Cappelli\*

INVISIBLE SUBJECTS IN CLINICAL RESEARCH: INTERSECTIONALITY AND LEGAL STRATEGIES FOR INCLUSION

ABSTRACT: The under-representation of women, older people and ethnic minorities in clinical trials of drugs and medical devices has the potential to significantly impact the health protection of these clinical populations. Adopting an intersectional perspective, the article first reconstructs the causes of this phenomenon and illustrates its serious consequences, and then proposes the identification of (*de iure condito* and *de iure condendo*) legal solutions that could facilitate the circulation of more inclusive trial protocols.

KEYWORDS: Clinical trials; exclusion; patient protection; intersectionality; civil liability

ABSTRACT: La diffusa tendenza alla sottorappresentazione di donne, anziani e minoranze etniche nelle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici costituisce un fattore capace di incidere fortemente sulla tutela della salute di queste popolazioni cliniche. L'articolo adotta una prospettiva intersezionale e, una volta ricostruite le cause del fenomeno e illustrati i suoi gravi effetti, si propone di individuare alcune soluzioni giuridiche che, *de iure condito* e *de iure condendo*, possano favorire la diffusione di protocolli sperimentali maggiormente inclusivi.

PAROLE CHIAVE: Sperimentazioni cliniche; esclusione; protezione dei pazienti; intersezionalità; responsabilità civile

SOMMARIO: 1. I soggetti invisibili nella ricerca clinica: intersezionalità e strategie giuridiche di inclusione – 2. Ragioni (addotte) ed effetti della sottorappresentazione di donne, anziani e persone appartenenti a minoranze etniche nelle sperimentazioni cliniche – 3. L'assenza di una prospettiva di inclusione nella disciplina europea sulle sperimentazioni cliniche – 4. Per una maggiore inclusività nelle sperimentazioni cliniche: alcune proposte... – 5. ... E una suggestione: quali spazi per un'ipotesi di responsabilità civile in caso di danni ai pazienti appartenenti a popolazioni cliniche escluse dalle sperimentazioni? – 6. Riflessioni conclusive: la necessità di un mutamento di paradigma culturale per una maggiore inclusività delle sperimentazioni in Europa.

---

\* *Assegnista di ricerca in Diritto Privato presso la Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa. Mail: [viola.cappelli@santannapisa.it](mailto:viola.cappelli@santannapisa.it). Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.*

## 1. I soggetti invisibili nella ricerca clinica: intersezionalità e strategie giuridiche di inclusione

La sperimentazione clinica sull'uomo costituisce l'ultima fase del lungo processo – scoperta/progettazione, sperimentazione preclinica, sperimentazione clinica<sup>1</sup> – che porta alla nascita di farmaci e dispositivi medici: essa permette di valutare la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità di questi prodotti prima della loro approvazione per la commercializzazione e garantisce un rapporto rischi/benefici favorevole al paziente<sup>2</sup>. Il processo di sviluppo di farmaci e dispositivi non si arresta poi con la loro messa in commercio: nella cosiddetta fase quattro, quella della sorveglianza *post-marketing*, è possibile verificare la loro attività su larghissima scala, per meglio identificare anche le reazioni avverse rare<sup>3</sup>.

Un elemento cruciale per garantire l'attendibilità dei risultati delle sperimentazioni cliniche risiede nelle modalità di selezione dei partecipanti, i quali dovrebbero costituire un campione rappresentativo della popolazione potenzialmente destinataria del farmaco o del dispositivo medico (*target population*)<sup>4</sup>. Tuttavia, numerosi studi scientifici rilevano criticità nell'inclusione di specifiche categorie di

<sup>1</sup> La sperimentazione clinica dei farmaci si articola in tre fasi principali. Nella fase I vengono coinvolti solitamente da 100 a 200 volontari sani (o malati, a seconda del caso). L'obiettivo principale di questa fase è valutare la sicurezza del farmaco, stabilire la dose massima tollerabile e identificare i possibili effetti collaterali. Durante la fase II, il campione si amplia, coinvolgendo tra i 400 e 600 pazienti affetti dalla patologia *target*. Questa fase consente di valutare l'efficacia del farmaco nel trattare specifiche patologie. Infine, la fase III prevede l'arruolamento di migliaia di soggetti – tra i 2000 e i 4000 – e mira a confermare la reale efficacia del farmaco su larga scala e dimostrarne così la sicurezza per l'uso pubblico. Sul punto, AIFA, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, [www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci](http://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci) (ultima consultazione 27/09/2024). Diversamente, gli studi clinici dei dispositivi medici non ancora marcati CE (o marcati CE ma modificati in modo sostanziale oppure marcati CE ma impiegati per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della marcatura) prevedono degli studi di fattibilità (*studi pilota*), che hanno lo scopo di raccogliere informazioni preliminari sul dispositivo e pianificare le successive fasi di sviluppo. Questi sono poi seguiti da *studi "pivotal"*, finalizzati a fornire dati sull'evidenza clinica dei benefici che il dispositivo apporta ai pazienti, sulla sua *performance* e sui rischi che pone. In materia di studi clinici sui dispositivi medici si veda il Documento di Indirizzo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici secondo il Regolamento UE 2017/745*, 2022, [www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/indirizzo\\_valutazione\\_indagini\\_cliniche\\_22\\_08\\_2022.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/indirizzo_valutazione_indagini_cliniche_22_08_2022.pdf) (ultima consultazione 27/09/2024).

<sup>2</sup> Per una panoramica sull'*iter* di sviluppo dei farmaci E. NOVELLINO, L.M. FUCCELLA, D. BARONE, V. IADEVAIA, R. COLONNA, *Storia, ricerca e sviluppo dei farmaci*, in E. NOVELLINO (a cura di), *Il farmaco. Ricerca, sviluppo e applicazioni in terapia*, Napoli, 2019, 1 ss.; M. MENICHINCHERI, *Progettazione dei farmaci*, in *Enciclopedia Treccani*, [www.treccani.it/enciclopedia/progettazione-dei-farmaci\\_%28XXI-Secolo%29/](http://www.treccani.it/enciclopedia/progettazione-dei-farmaci_%28XXI-Secolo%29/) (ultima consultazione 27/09/2024), 2010; EMA, *From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA*, 2019. Per una panoramica sull'*iter* di sviluppo dei dispositivi medici, J.B. PIETZSCH, L.A. SHLUZAS, M.E. PATÉ-CORNELL, P.G. YOCK, J.H. LINEHAN, *Stage-Gate Process for the Development of Medical Devices*, in *The Journal of Medical Devices*, 3(2), 2009; EMA, *Medical devices*, disponibile online al sito [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices) (ultima consultazione 27/09/2024).

<sup>3</sup> B.M. CESANA, E. M. BIGANZOLI, *Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues*, in *Current Clinical Pharmacology*, 13(1), 2018, 14 ss.

<sup>4</sup> A.C. MASTROIANNI, R. FADEN, D. FEDERMAN, *Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies*, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Vol. 1, Washington, DC, 1994, 79: «*In the most general sense, the failure to match study groups with target user groups can cause the unstudied or understudied group to receive no medical treatment, ineffective treatment, or even harmful treatment*».

soggetti nelle sperimentazioni cliniche e carenze nell'elaborazione di strategie per l'analisi disaggregata dei dati, necessarie per valorizzare adeguatamente quelle caratteristiche essenziali che influenzano il quadro clinico di un individuo nella sua complessità, come il sesso, il genere, l'età, origine etnica. Un approccio standardizzato alla sperimentazione clinica sull'uomo potrebbe pertanto accentuare le disuguaglianze sociali già esistenti, con effetti di fatto discriminatori sulla tutela della salute di ampie fasce della popolazione. È più probabile, infatti, che un farmaco o un dispositivo risulti inefficace o meno efficace nella cura della patologia trattata e finanche foriero di effetti avversi specifici nelle popolazioni meno rappresentate nei contesti di ricerca.

Sulla scorta di queste considerazioni, il giurista è quindi chiamato a riflettere sull'adeguatezza del quadro normativo attuale, al fine di valutare se e in che modo le disposizioni vigenti affrontino la questione ed, eventualmente, se esse stesse contribuiscano alla perpetuazione di protocolli clinici escludenti; a proporre infine, se del caso, soluzioni interpretative, normative e di *policy* più sensibili al tema dell'inclusività.

Il presente lavoro mira a perseguire proprio questo obiettivo, senza però rinunciare a valorizzare il respiro interdisciplinare che è proprio della questione: ai fini del suo necessario inquadramento, saranno dapprima individuate le ragioni scientifiche che sono attualmente addotte per giustificare la predisposizione di protocolli sperimentali scarsamente attenti all'inclusione di certe popolazioni cliniche; saranno poi menzionati alcuni casi emblematici che ben mostrano gli esiti irragionevoli in termini di tutela della salute a cui conduce un approccio neutrale nei contesti di ricerca (Sezione 2). Su queste basi, saranno analizzate le disposizioni di diritto europeo in materia di partecipazione alle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici e individuati gli eventuali limiti di un quadro normativo siffatto nell'ottica di promuovere una maggiore inclusività. In particolare, sarà evidenziato che sia il Regolamento (UE) 536/2014 sulla sperimentazione di medicinali<sup>5</sup> sia il Regolamento (UE) 745/2017 sui dispositivi medici<sup>6</sup> sono prevalentemente incentrati su una concezione di tutela della persona come protezione *dai trials* clinici, la quale, con specifico riferimento ai soggetti qualificati come vulnerabili, ne consente la partecipazione solo in quei limitati casi in cui la sperimentazione non può che essere condotta su di loro. L'assenza di una prospettiva di tutela che promuova attivamente la partecipazione di soggetti diversi dal prototipo ideale – maschio, sano, bianco, di età compresa tra i 18 e i 35 anni – sarà individuata, anche alla luce dell'attuale riflessione bioetica in materia, come un fattore che può contribuire alla diffusione di protocolli non inclusivi, con rilevante pregiudizio per la salute della *target population* (Sezione 3). Rilevato, dunque, il radicamento anche culturale dell'attuale sistema regolatorio, saranno delineate alcune proposte interpretative e normative volte ad affiancare all'irrinunciabile approccio protettivo quello, altrettanto cruciale, di promozione di una partecipazione inclusiva alle sperimentazioni cliniche. La prospettiva adottata sarà necessariamente multidimensionale, o meglio

<sup>5</sup> Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27/05/2014, p. 1–76).

<sup>6</sup> Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 05/05/2017, p. 1–175).

intersezionale<sup>7</sup>, al fine di tenere in considerazione tutte quelle forme, più o meno evidenti, di discriminazione – legate a fattori quali l'età, il sesso, il genere, l'etnia, la condizione socioeconomica, etc. – capaci di incidere sull'effettività della tutela della salute della popolazione e dell'accesso alle cure (Sezione 4 e Sezione 5).

## 2. Ragioni (addotte) ed effetti della sottorappresentazione di donne, anziani e persone appartenenti a minoranze etniche nelle sperimentazioni cliniche

Le donne, gli anziani e gli individui appartenenti a minoranze etniche sono frequentemente identificati nella letteratura scientifica come gruppi clinici sottorappresentati nelle sperimentazioni. Le ragioni di questa sottorappresentazione sono molteplici: alcune sono intimamente correlate al contesto in cui nella pratica sponsor e produttori conducono le sperimentazioni, altre sono di carattere più propriamente tecnico, mentre altre ancora affondano le proprie radici in suggestioni di natura culturale.

La più limitata partecipazione della popolazione di sesso femminile ai *trials* clinici trova storicamente la propria giustificazione principale nelle esigenze di preservazione della fertilità, potenzialmente esposta a seri rischi a causa della somministrazione di prodotti medicali non ancora utilizzati su larga scala, innescando così comportamenti prudenti in sponsor e produttori<sup>8</sup>. Un'ulteriore motivazione scientifica è poi tradizionalmente rinvenuta nella circostanza che la sperimentazione, in particolare quella dei farmaci, sulle donne, specialmente in età fertile, è esposta a importanti variazioni ormonali<sup>9</sup>: i farmaci vengono generalmente testati su volontari sani, di sesso maschile, con un peso ideale di 70 kg e di età compresa tra i 18 e i 35 anni, dal momento che la sperimentazione degli stessi su una donna appartenente alla medesima fascia d'età, e quindi in un periodo della vita altamente fertile, rischierebbe di condurre a risultati confondenti. Giova anticipare, tuttavia, che il quadro normativo vigente riconosce

<sup>7</sup> Con il termine intersezionalità si intende la sovrapposizione e l'interdipendenza tra diverse forme di discriminazione legate all'età, alla disabilità, all'etnia, al genere, al sesso, alla collocazione geografica, allo status socio-economico, all'orientamento sessuale. Il termine è stato coniato nel 1989 da Kimberle Crenshaw, K. CRENSHAW, *Demarginalizing the Intersection of Race and Sex: A Black Feminist Critique of Antidiscrimination Doctrine, Feminist Theory and Antiracist Politics*, in *University of Chicago Legal Forum*, 1, 1989, 139 ss. Per l'ulteriore sviluppo del concetto, si veda K. CRENSHAW, *Mapping the Margins: Intersectionality, Identity Politics, and Violence against Women of Color*, in *Stanford Law Review*, 43(6), 1991, 1241 ss. Sul tema, più di recente, si veda *ex multis*, O. HANKIVSKY, *Intersectionality 101*, Institute for Intersectionality Research & Policy, Simon Fraser University, Vancouver, 2014; P. H. COLLINS, S. BILGE, *Intersectionality*, Hoboken, 2016; J. BUOLAMWINI, T. GEBRU, *Gender shades: intersectional accuracy disparities in commercial gender classification*, in *Proceedings of Machine Learning Research*, 81, 2018, 1 ss; A. MCKINZIE, P. RICHARDS, *An argument for context-driven intersectionality*, in *Sociology Compass*, 13, 2019; C. RICE, E. HARRISON, M. FRIEDMAN, *Doing justice to intersectionality in research*, in *Cultural Studies ↔ Critical Methodologies*, 19, 2019, 409 ss. Anche la Commissione Europea considera l'approccio intersezionale fondamentale per la rilevanza sociale e la qualità della ricerca e dell'innovazione, affinché queste ultime possano procurare beneficio a tutti i cittadini europei, cfr. *European Commission, Gendered Innovations 2: How inclusive analysis contributes to research and innovation*, Policy Review, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020. Sulla necessità di un approccio intersezionale nella ricerca scientifica in ambito sanitario, *ex multis*, S. SUBRAMANIPILLAI, L. A.M. GALEA, G. EINSTEIN, A.M. G. DE LANGE, *Sex and gender in health research: Intersectionality matters*, in *Frontiers in Neuroendocrinology*, 72, 2024.

<sup>8</sup> A.C. MASTROIANNI, *HIV, women, and access to clinical trials: tort liability and lessons from DES*, in *Duke Journal of Gender Law and Policy*, 5, 1998, 167 ss.

<sup>9</sup> R. DRESSER, *Wanted Single, White Male for Medical Research*, in *The Hastings Center Report*, 22, 1, 1992, 24 ss.

una situazione di vulnerabilità idonea all'attivazione di cautele significative nella conduzione delle sperimentazioni – ovvero la sussistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole ai pazienti già in fase di sperimentazione, oppure l'accertamento dell'impossibilità di condurre la medesima sperimentazione su soggetti diversi da quelli vulnerabili – esclusivamente nelle donne che si trovino in stato di gravidanza o allattamento (art. 33 del Regolamento 536/2014 per quanto riguarda i farmaci e art. 66 del Regolamento 745/2017 per quanto riguarda i dispositivi medici). Sembra, pertanto, che la capacità di generare di per sé – oltre, quindi, ai casi specifici in cui la legislazione prevede particolari cautele – sia considerata di fatto da sponsor e produttori una causa intrinseca di vulnerabilità nelle sperimentazioni cliniche e, dunque, un disincentivo a testare i prodotti sulle donne.

Anche la minore inclusione degli anziani nelle sperimentazioni si radica nei rischi associati al loro stato di salute, quali le frequenti situazioni di comorbidità e di polifarmacoterapia, oltre ad una più generale fragilità fisica fisiologicamente connessa all'età avanzata<sup>10</sup>. Inoltre, è più comune che gli anziani si trovino in condizioni tali per cui la loro capacità di esprimere un consenso informato alla sperimentazione risulti indebolita: in questi casi è prevista l'attivazione delle cautele normative stabilite a tutela dei soggetti incapaci, tali per cui la sperimentazione può essere condotta su di loro solamente nel caso in cui non sia possibile ottenere gli stessi dati di validità svolgendola su altri soggetti (cfr. art. 31 del Regolamento 536/2014 e art. 64 Regolamento 745/2017).

Diversamente, la sottorappresentazione dei soggetti appartenenti a minoranze etniche<sup>11</sup> si è storicamente radicata non tanto in considerazioni riguardanti i rischi clinici, quanto piuttosto in fattori socio-culturali che hanno influenzato idee e comportamenti. Da un lato, è stato notato come episodi storici di gravissima discriminazione abbiano portato a una notevole diminuzione della fiducia nel sistema sanitario tra i pazienti appartenenti ad alcune minoranze etniche (si pensi, per esempio,

<sup>10</sup> Questi fattori sono citati da S. FUSCO, S. GARASTO, A. CORSONELLO, *La terapia farmacologica dell'anziano: le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali*, in *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 6(3), 2014, 24 ss. In argomento si veda anche P. CROME, F. LALLY, A. CHERUBINI, *Exclusion of Older People from Clinical Trials Professional Views from Nine European Countries Participating in the PREDICT Study*, in *Drugs Aging*, 2011, 28 (8), 667 ss.

<sup>11</sup> Per l'utilizzo dell'espressione "minoranza etnica" si rimanda alle considerazioni di N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R. TANNER, *Representation of ethnic and racial minority groups in European vaccine trials: a quantitative analysis of clinical trials registries*, in *BMJ Public Health*, 2023, 2: «It is also important to elucidate the terms "race" and "ethnicity" which appear in contested variations throughout the literature. The term "race" has been subject to debate but may be defined as "a biological concept which categorises humanity by means of sets of phenotypical features that appear to distinguish between varieties of people and are passed on between generations". There have been calls to abandon the concept of "race" in the context of medical research arguing it represents a painful and divisive relic, though this may be too simplistic a solution. Nonetheless, race remains a flawed concept: socially constructed with poorly defined genetic markers applied inconsistently. Thus, the terms "ethnicity"/"ethnic minority"/"ethnic group" will be preferentially used henceforth. Ethnicity can be defined as a "social group with a shared history, lineage, heritage, sense of identity, cultural roots, and territorial identity". Importantly, the term "ethnic minority groups" is used to refer only to a collective of individualised groups, not to imply any aspect of homogeneity between these populations». Sul punto si veda anche A. RAMAMOORTHY, M.A. PACANOWSKI, J. BULL, L. ZHANG, *Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs*, in *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 97, 3, 263 ss.

all'esperimento di Tuskegee per la popolazione afro-americana)<sup>12</sup>. È più probabile, infatti, che questi soggetti esprimano più forti preoccupazioni circa il rischio di sfruttamento nella sperimentazione, i pericoli per la salute derivanti dal trattamento sperimentale, le reali motivazioni dei ricercatori. Molti studi, poi, evidenziano come i pazienti appartenenti a minoranze etniche abbiano tendenzialmente minori probabilità di ricevere l'offerta di partecipare a sperimentazioni cliniche e come i pregiudizi razziali abbiano spesso tristemente inciso sulle loro *chances* di inclusione nelle sperimentazioni<sup>13</sup>. Inoltre, le differenze linguistiche<sup>14</sup> e le diverse sensibilità culturali<sup>15</sup> sono frequentemente citate come elementi in grado di ostacolare significativamente la comunicazione tra i ricercatori e i potenziali partecipanti<sup>16</sup>.

Tuttavia, anche quando la sottorappresentazione potrebbe essere astrattamente giustificata sulla base di motivazioni scientifiche, è stato da più parti notato come il bilanciamento tra queste giustificazioni e quelle, apparentemente confliggenti, a sostegno di una maggiore inclusione – la quale potrebbe condurre all'identificazione di sacche di inefficacia o di effetti avversi specifici del prodotto, con rilevanti benefici sulla salute delle popolazioni escluse – sia considerevolmente sproporzionato a favore delle prime. Gli effetti di questa sottorappresentazione sono gravi e spesso paradossali: pur rimandando alla copiosa letteratura scientifica sul tema, alcuni casi meritano di essere brevemente riportati in questa sede in quanto mostrano in modo emblematico l'impatto negativo dell'esclusione dalle sperimentazioni sulla salute delle persone.

Moltissimi dei prodotti farmaceutici e dei dispositivi medici in commercio, di larga diffusione e di uso comune in percentuali simili tra uomini e donne (se non in percentuali maggiori tra le donne<sup>17</sup>), sono testati prevalentemente su soggetti di sesso maschile, nonostante nella maggior parte dei casi sia nota

<sup>12</sup> D.P. SCHARFF, K.J., MATHEWS, P. JACKSON, J. HOFFSUEMMER, E. MARTIN, D. EDWARDS, *More than Tuskegee: understanding mistrust about research participation*, in *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 21, 2010, 879 ss.

<sup>13</sup> S.J. NIRANJAN, M.Y. MARTIN, M.N. FOUAD, S.M. VICKERS, J.A. WENZEL, E.D. COOK, B.R. KONETY, R.W. DURANT, *Bias and stereotyping among research and clinical professionals: Perspectives on minority recruitment for oncology clinical trials*, in *Cancer*, 126, 9, 2020, 1958 ss.; N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R.TANNER, *op. cit.*, 7.

<sup>14</sup> Y. MASOOD, P. BOWER, M.W. WAHEED, G. BROWN, W. WAHEED, *Synthesis of researcher reported strategies to recruit adults of ethnic minorities to clinical trials in the United Kingdom: a systematic review*, in *Contemporary Clinical Trials*, 78, 2019, 1 ss.

<sup>15</sup> A. OCCA, S.E. MORGAN, J.E. POTTER, *Underrepresentation of Hispanics and other minorities in clinical trials: Recruiters' perspectives*, in *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, 5, 2018, 322 ss.; N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R.TANNER, *op. cit.*, 7.

<sup>16</sup> World Health Organization (WHO), *Global Health Ethics. Key issues*, 2015, 20; Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Commentary on Guideline 19, 35: «Sponsors and researchers must use culturally appropriate ways to communicate information necessary for adherence to the requirements of the informed consent process. They must also describe and justify in the research protocol the procedure they plan to use in communicating information to participants. The project must include any resources needed to ensure that informed consent can be properly obtained in different linguistic and cultural settings». Sul punto si veda anche Y. MASOOD, P. BOWER, M.W. WAHEED, G. BROWN, W. WAHEED, *op. cit.*; N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R.TANNER, *op. cit.*

<sup>17</sup> Sebbene, in termini generali, si possa affermare che le donne siano le maggiori consumatrici di farmaci. Per alcuni dati recenti con riferimento all'Italia, AIFA, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022, 2023*, 60.

la più intensa incidenza di effetti avversi sulla popolazione femminile<sup>18</sup>. Tra i farmaci, per esempio, l'aspirina per uso protettivo dal rischio di infarto del miocardio è stata storicamente testata principalmente sulla popolazione maschile e non ci sono evidenze del fatto che abbia un effetto protettivo significativo anche per le donne<sup>19</sup>. Questa tendenza si manifesta anche nel settore dei dispositivi medici: uno studio recente<sup>20</sup> ha messo in evidenza come la maggior parte dei dispositivi medici sia progettata per essere utilizzata da uomini e sia testata in prevalenza su soggetti di sesso maschile. Tra gli esempi forniti vi sono prodotti invasivi come i dispositivi cardiaci e le maglie chirurgiche, ma anche dispositivi di uso comune come gli inalatori e le mascherine facciali. Un caso emblematico è quello delle protesi d'anca<sup>21</sup>: gli studi sulle prestazioni delle protesi d'anca nelle donne confermano la maggiore sensibilità dell'organismo femminile ai materiali estranei (in particolare ai metalli) e mostrano come diversi fattori – non solo biologici e anatomici, ma anche sociali<sup>22</sup> – possano influenzare il corretto funzionamento del dispositivo e debbano essere presi in considerazione per prevenire effetti avversi specifici di genere. Tuttavia, proprio la mancanza di attenzione verso le peculiarità femminili nella progettazione e nei *trials* clinici spiega i tassi più elevati di lussazione e di complicazioni legate all'usura nelle donne con protesi d'anca cosiddette metallo su metallo rispetto agli uomini.

Il disallineamento tra la *target population* di un prodotto farmaceutico e i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni è particolarmente evidente anche nel caso degli anziani. Un esempio recente significativo è rappresentato dalle sperimentazioni relative al vaccino contro il COVID-19, in cui solo l'1,7% dei soggetti partecipanti superava i 75 anni, sebbene questa categoria sia stata quella maggiormente esposta ai rischi più seri del virus, nonché quella che per prima ha beneficiato della somministrazione del vaccino<sup>23</sup>. Ed ancora, i pazienti di età superiore ai 70 anni rappresentano il 42% della popolazione oncologica, ma sono ancora largamente sottorappresentati nei *trials*: la *US Food & Drug Administration* (FDA)

<sup>18</sup> Per una panoramica, Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008, al cui apparato bibliografico si rinvia.

<sup>19</sup> V. REGITZ-ZAGROSEK, *Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 2006, 425 ss.; P. M. RIDKER, N. R. COOK, I. M. LEE, *A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women*, in *The New England Journal of Medicine*, 352, 2005, 1293 ss.; F. FRANCONI, I. CAMPESI, *Farmacologia di Genere*, in *Bollettino\_Sifo*, 3, 2011, 157 ss.

<sup>20</sup> I. CAMPESI, F. FRANCONI, P. A. SERRA, *The Appropriateness of Medical Devices Is Strongly Influenced by Sex and Gender*, in *Life*, 14, 2024, 234 ss.

<sup>21</sup> K. HUTCHISON, *Gender Bias in Medical Implant Design and Use: A Type of Moral Aggregation Problem?*, in *Hypatia*, 34(3), 2019, 570 ss.

<sup>22</sup> Per esempio, i cicli ormonali e la gravidanza possono influenzare la stabilità dell'articolazione nelle donne ed ancora, l'andatura – che da sola spesso permette di determinare il sesso di chi cammina – dipende da fattori che possono essere rilevanti dal punto di vista del genere (biomeccanica, calzature e attività fisiche di *routine*). Altre attività non prese in considerazione negli studi clinici sulle protesi d'anca che aumentano il rischio di lussazione nelle donne rispetto agli uomini sono i rapporti sessuali e il passaggio dalla posizione seduta a quella eretta: gli studi hanno dimostrato che l'articolazione dell'anca delle donne ha una maggiore gamma di movimenti nelle posizioni sessuali rispetto a quella degli uomini e ciò significa che le protesi d'anca femminili sono spesso soggette a una maggiore pressione durante l'attività sessuale, che può portare a un'usura più rapida. Questi aspetti sono messi in evidenza da K. HUTCHISON, *op. cit.*

<sup>23</sup> N. VERONESE, M. PETROVIC, A. BENETOS, *Underrepresentation of older adults in clinical trials on COVID-19 vaccines: A systematic review*, in *Ageing Research Reviews*, 71, 2021.

attesta la loro partecipazione intorno al 24%<sup>24</sup>. La partecipazione degli anziani agli studi clinici è bassa anche nelle ricerche sul morbo di Alzheimer, sull'artrite, sull'epilessia, sull'incontinenza, e sulle malattie cardiovascolari, tutte patologie che colpiscono in misura prevalente proprio la popolazione anziana<sup>25</sup>. Queste carenze possono incidere fortemente sulla validità esterna e sulla generalizzabilità dei risultati<sup>26</sup>, con il rischio di creare dati insufficienti e inaffidabili sull'efficacia e sugli effetti avversi del prodotto, quando questo sia utilizzato non nelle condizioni ideali dell'ambiente sperimentale, ma nel contesto concreto della pratica clinica, ovvero presso la popolazione che nella realtà consuma il farmaco o usa il dispositivo medico.

La portata del fenomeno della sottorappresentazione delle minoranze etniche è per certi versi ancora poco percepita ed esplorata in Europa: sono pochissime, infatti, le sperimentazioni cliniche che forniscono dati relativi all'origine etnica dei partecipanti e che segnalano gli effetti avversi specifici riguardanti quei soggetti che presentino determinate caratteristiche fisiche associate alla loro provenienza etnica<sup>27</sup>. Tuttavia, alcuni studi condotti negli Stati Uniti mostrano bene la gravità degli effetti che l'esclusione comporta: per esempio, le donne nere hanno un tasso di mortalità per cancro al seno superiore del 40% rispetto alle donne bianche, ma negli studi clinici che hanno portato all'approvazione di farmaci antitumorali da parte della FDA tra il 2008 e il 2018 hanno rappresentato il 3% dei partecipanti<sup>28</sup>. Analogamente, gli uomini neri hanno un tasso di incidenza superiore del 76% e un tasso di mortalità per cancro alla prostata superiore del 120% rispetto agli uomini bianchi, eppure più del 96% dei partecipanti arruolati in questi studi sono bianchi<sup>29</sup>; ed ancora, sebbene le persone nere e ispaniche abbiano una maggiore probabilità delle persone bianche di ricevere una diagnosi di retinopatia diabetica o di diventare cieche, sono proporzionalmente sottorappresentate negli studi sull'edema maculare diabetico<sup>30</sup>.

Alla luce di questa breve panoramica, è quindi possibile affermare che le sperimentazioni cliniche di farmaci e di dispositivi medici dovrebbero essere quanto più possibile inclusive: maggiore è la varietà

<sup>24</sup> M.S. SEDRAK, R.A. FREEDMAN, H.J. COHEN ET AL., *Cancer and Aging Research Group (CARG). Older adult participation in cancer clinical trials: A systematic review of barriers and interventions*, in *A Cancer Journal for Clinicians*, 71(1), 2021, 78 ss.

<sup>25</sup> A.P. HERRERA, S.A. SNIPES SA, D.W. KING, *Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change*, in *American Journal of Clinical Pathology*, 2010, 105 ss.

<sup>26</sup> P.M. ROTHWELL, *External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?"*, in *Lancet*, 365, 2005, 82 ss.; C.M. BOYD, J. DARER, C. BOULT, L.P. FRIED, L. BOULT, A.W. WU, *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*, in *JAMA*, 294, 2005, 716 ss.

<sup>27</sup> N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R.TANNER, *op. cit.*

<sup>28</sup> Per questi dati si veda [www.nevadacancercoalition.org/blog/clinical-trials-resource-connects-black-women-breast-cancer-trials](http://www.nevadacancercoalition.org/blog/clinical-trials-resource-connects-black-women-breast-cancer-trials) (ultima consultazione 27/09/2024). In argomento, N. DUMA, J. VERA AGUILERA, J. PALUDO ET AL., *Representation of Minorities and Women in Oncology Clinical Trials: Review of the Past 14 Years*, in *Journal of Oncology Practice*, 14, 1, 2018, 1 ss.; K.A. RIGGAN, A. ROUSSEAU, M. HALYARD, *"There's not enough studies": Views of black breast and ovarian cancer patients on research participation*, in *Cancer Medicine*, 12, 7, 2023, 1 ss.; J. ALDRICH, P. EKPO, M. RUPJI ET AL., *Racial Disparities in Clinical Outcomes on Investigator-Initiated Breast Cancer Clinical Trials at an Urban Medical Center*, in *Clinical Breast Cancer*, 23, 1, 2023, 38 ss.

<sup>29</sup> E. M. RENCOSK, L.A. BAZZI, R.R. MCKAY ET AL., *Diversity of Enrollment in Prostate Cancer Clinical Trials: Current Status and Future Directions*, in *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29, 7, 2020, 1374 ss.

<sup>30</sup> A.J. YU, M. MASALKHI, R. BROWN, B. CHEN, J. CHHABLANI, *Racial and Ethnic Distribution in Diabetic Macular Edema Clinical Trials in the United States (2002-2021)*, in *Ophthalmol Retina*, 71, 12, 2023, 1035 ss.

– etnica, di età, di sesso, di provenienza socio-economica, di stile di vita – del campione dei soggetti che partecipano alla sperimentazione clinica, maggiore sarà la validità statistica dei risultati e, dunque, maggiore sarà l'affidabilità del prodotto finale, sia in relazione alla sua efficacia terapeutica, sia in relazione all'individuazione dei possibili effetti collaterali negativi. Inoltre, è fondamentale che i partecipanti alle sperimentazioni cliniche siano un campione sufficientemente rappresentativo dei pazienti a cui tali trattamenti saranno successivamente somministrati. Proprio la scarsa rappresentatività dei pazienti inseriti nelle sperimentazioni cliniche rispetto alla *target population* del farmaco o del dispositivo è considerata uno dei fattori centrali che determinano la differenza tra l'efficacia ottimale di un intervento (*efficacy*), misurata nelle condizioni artificiali e controllate che si creano nella sperimentazione clinica, e i suoi effetti sulle popolazioni alle quali è destinato (*effectiveness*)<sup>31</sup>. Un farmaco o un dispositivo medico potrebbero quindi dimostrarsi particolarmente efficaci nei *trials* clinici, ma risultare poi scarsamente efficaci una volta immessi sul mercato: l'inadeguata eterogeneità della popolazione sulla quale è svolta la sperimentazione comporta così il trasferimento degli effetti negativi della discriminazione di fatto messa in atto dal contesto della sperimentazione a quello della pratica clinica.

### 3. L'assenza di una prospettiva di inclusione nella disciplina europea sulle sperimentazioni cliniche

Dopo aver identificato per sommi capi le ragioni storicamente addotte per giustificare la sottorappresentazione di determinati gruppi nei contesti di ricerca e le conseguenze discriminatorie che questo comporta nella cura di larghe fasce della popolazione, occorre ora interrogarsi sull'adeguatezza del quadro normativo in materia nel prevenire la diffusione di protocolli sperimentali escludenti.

In linea generale, deve essere in prima approssimazione ribadito che sia il Regolamento 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, sia il Regolamento 745/2017 relativo ai dispositivi medici, affrontano la questione della partecipazione ai *trials* clinici esclusivamente nell'ottica della protezione dal (e nel) contesto sperimentale. Tuttavia, questa visione, pur essendo fondamentale, risulta insufficiente poiché lascia in ombra la prospettiva partecipativa, proiettata verso la tutela dell'interesse di ogni soggetto ad un adeguato livello di rappresentatività nelle sperimentazioni della popolazione clinica cui appartiene.

Entrando nel merito del dato normativo, il legislatore detta delle prescrizioni generali in materia di partecipazione ai *trials* clinici, le quali possono essere sintetizzate come segue: il principio del consenso informato ispira l'intera materia della partecipazione (art. 29 Reg. 536/2014; art. 63 Reg. 745/2017) e, al suo fianco, sono stabilite delle particolari cautele per gli sponsor quando le sperimentazioni sono condotte su soggetti vulnerabili (artt. 31-33 Reg. 536/2014; artt. 64-66 Reg. 745/2017). I Regolamenti non forniscono una definizione esplicita di vulnerabilità, ma è possibile inferire il nucleo del concetto da quelle disposizioni che predispongono regole procedurali *ad hoc* a tutela dei soggetti incapaci, dei

<sup>31</sup> L'*efficacy* è dunque l'efficacia di un intervento sanitario che raggiunge un certo obiettivo o produce l'effetto che si desidera in condizioni sperimentali; l'*effectiveness* è il risultato che lo stesso intervento produce effettivamente, concretamente, in condizioni di normale attività. In argomento si veda G. GARTLEHNER, R.A. HANSEN, D. NISSMAN ET AL., *Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews*, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, 2006.

minori e delle donne in gravidanza o allattamento: tale concetto si riferisce a quelle situazioni in cui sussiste una difficoltà a fornire il consenso informato o in cui esiste un elevato livello di esposizione al rischio di danni alla salute<sup>32</sup>.

Oltre a queste disposizioni, non sono rinvenibili altre norme specificatamente dedicate alla questione della partecipazione ai *trials*, tantomeno nell'ottica dell'inclusività qui esplorata. Sul punto è però necessaria una precisazione: le stesse regole generali che governano la materia delle sperimentazioni possono costituire, in astratto, una base normativa rilevante per sostenere che i protocolli debbano essere maggiormente inclusivi. Non è possibile, infatti, verificare che in condizioni normali d'uso un dispositivo medico fornisca le prestazioni previste specificate dal fabbricante, né verificare i benefici clinici, la sicurezza e gli eventuali effetti collaterali indesiderati (art. 62, Reg. 745/2017) qualora la sperimentazione non avvenga su un campione statisticamente significativo di soggetti che presentino le caratteristiche di genere, età ed etnia proprie della popolazione che lo utilizzerà; allo stesso modo, qualora la sperimentazione di un farmaco si svolga in assenza delle condizioni da ultimo menzionate, risulterà difficile ottenere dati affidabili e robusti (art. 3, Reg. 536/2014). Ciononostante, come si è cercato di dimostrare nel paragrafo precedente, l'assenza di disposizioni normative vincolanti che prevedano in modo esplicito stringenti obblighi di inclusione si traduce di fatto nella perpetuazione di pregiudizi e discriminazioni di genere, di età e razziali. In questo contesto, meritano in ogni caso di

<sup>32</sup> Può essere utile riassumere brevemente queste regole procedurali. In particolare, è possibile condurre una sperimentazione clinica su soggetti incapaci e minori solo se: a) è stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legalmente designato; b) i soggetti incapaci hanno ricevuto le informazioni aventi ad oggetto le caratteristiche, i benefici e i rischi della sperimentazione in maniera adeguata alla loro capacità di comprenderle; c) lo sperimentatore rispetta il desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni ricevute, al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento; d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, a eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica; e) la sperimentazione clinica è eseguita su tali soggetti non essendo possibile ottenere dati di validità analoga da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il proprio consenso informato o con altri metodi di ricerca; f) la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto; g) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi: i) al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; oppure ii) alla popolazione rappresentata dai soggetti incapaci interessati, determinati benefici. Parallelamente, è possibile condurre una sperimentazione clinica su donne in gravidanza o allattamento esclusivamente se sono soddisfatte anche le seguenti condizioni: a) la sperimentazione clinica può potenzialmente recare alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, benefici diretti superiori ai rischi e agli oneri associati, oppure b) se la sperimentazione clinica non reca alcun beneficio diretto alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, la sua conduzione è consentita solo se: i) una sperimentazione clinica di efficacia comparabile non può essere condotta su donne che non siano in gravidanza o allattamento; ii) la sperimentazione clinica contribuisce al conseguimento di risultati in grado di recare beneficio alle donne in gravidanza o allattamento o ad altre donne in relazione alla riproduzione o ad altri embrioni, feti o neonati, nonché iii) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per la donna in gravidanza o allattamento interessata, per l'embrione, il feto o il neonato; c) qualora la ricerca sia condotta su donne in allattamento, è prestata particolare attenzione ad evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute del bambino; e d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica. Sia nel caso dei soggetti incapaci e dei minori, sia nel caso delle donne in gravidanza o allattamento, restano in ogni caso salve le prescrizioni generali in materia di sperimentazioni cliniche (art. 62 Reg. 745/2017 e art. 28 Reg. 563/2014), cui si aggiungono le regole procedurali appena descritte.

essere valorizzati alcuni riferimenti contenuti nei Regolamenti che, sebbene marginali nell'economia complessiva dell'atto normativo, rivestono una particolare importanza ai fini della presente trattazione, in quanto mostrano una timida apertura verso la considerazione degli aspetti connessi al tema dell'inclusività<sup>33</sup>. In particolare, il Considerando 14 del Regolamento 536/2014 precisa che «Salvo diversa disposizione motivata nel protocollo, i soggetti che partecipano a una sperimentazione clinica dovrebbero essere rappresentativi dei gruppi della popolazione, ad esempio i gruppi per sesso ed età, che siano tra i possibili utilizzatori del medicinale oggetto della sperimentazione clinica»<sup>34</sup>; l'Allegato I dello stesso Regolamento, che ha ad oggetto il fascicolo di domanda che il promotore di una sperimentazione deve presentare per ottenere l'autorizzazione a condurre la sperimentazione, stabilisce alla sezione D, paragrafo 17, che il protocollo di sperimentazione deve includere, tra gli altri elementi, «v) una descrizione dei criteri per l'inclusione e l'esclusione dei soggetti, compresi i criteri per ritirare singoli soggetti dal trattamento o dalla sperimentazione clinica»<sup>35</sup> e altresì «y) una giustificazione della scelta del genere e dell'età dei soggetti e, nel caso in cui un determinato gruppo di genere o di età sia escluso dalle sperimentazioni cliniche o vi risulti sottorappresentato, una spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione»<sup>36</sup>. Anche il modulo di domanda di indagini cliniche per i dispositivi medici deve contenere la «sintesi del piano di indagine clinica indicante l'obiettivo o gli obiettivi dell'indagine clinica, il numero e il sesso dei soggetti, i criteri di selezione dei soggetti» (Allegato XV, Capo II, comma 1.11, Reg. 745/2017)<sup>37</sup>.

L'approccio *protettivo* – si potrebbe dire, quindi, non *proattivo* – adottato dai Regolamenti è comune a tutti gli atti normativi che a livello nazionale, europeo e internazionale hanno nel tempo disciplinato la materia delle sperimentazioni cliniche. Esso è culturalmente radicato in principi bioetici fondamentali elaborati, come noto, a partire dalla sentenza di Norimberga (il cosiddetto Codice di Norimberga)<sup>38</sup> e poi confluiti e precisati nella Dichiarazione di Helsinki, adottata nel 1964 e il cui ultimo emendamento risale all'ottobre 2013. Posto che i progressi della medicina non possono prescindere dalle sperimentazioni condotte sugli esseri umani, è necessario che i protocolli rispettino il diritto alla vita, alla salute

<sup>33</sup> *Infra* § 4.

<sup>34</sup> Un'esplicita menzione al concetto di rappresentatività si trova anche nel testo normativo vero e proprio, all'art. 6, secondo cui «Lo Stato membro relatore valuta la domanda di autorizzazione con riferimento ai seguenti aspetti:[...] b) conformità al capo V per quanto riguarda: i) i benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti, tenendo conto di tutti gli aspetti seguenti: [...] — la rilevanza della sperimentazione clinica, anche per quanto riguarda la rappresentatività dei gruppi di soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica rispetto alla popolazione destinataria del trattamento o, in caso contrario, una spiegazione e motivazione ai sensi dell'allegato I, paragrafo 17, lettera y), del presente regolamento».

<sup>35</sup> Il protocollo di sperimentazione deve includere anche «x) una giustificazione dell'inclusione di soggetti incapaci di fornire il loro consenso informato o di altre popolazioni particolari, come i minori».

<sup>36</sup> Notano questi aspetti in una prospettiva di genere M. FASAN, C.M. REALE, *Genere e sperimentazioni cliniche: il Regolamento (UE) n. 536/2014, un'occasione mancata?*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 4, 2022, 251 ss. Nella previgente Direttiva 2001/20/CE sulla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, infatti, non erano contenuti questi riferimenti alla rappresentatività, al sesso e all'età dei partecipanti, né ai criteri di inclusione ed esclusione delle sperimentazioni.

<sup>37</sup> Nella previgente Direttiva 93/42/CEE relativa ai dispositivi medici, non vi erano riferimenti specifici al sesso dei soggetti partecipanti alle indagini cliniche né ai criteri di selezione dei partecipanti.

<sup>38</sup> Con questa sentenza, il 19 agosto 1947, il tribunale militare americano condannò 23 medici nazisti per le torture e le aberranti sperimentazioni condotte sulle persone nei campi di concentramento.

e alla dignità dei partecipanti. Sul piano procedurale, questo si traduce, *ex multis*, nell'affermazione del principio del consenso informato, nella necessità di una validazione dei protocolli da parte di comitati etici indipendenti e nella predisposizione di misure di protezione per coloro che, a causa di alcune condizioni fisiche e/o mentali, siano indeboliti nella propria capacità di fornire un consenso informato o siano esposti a particolari rischi per la propria salute: devono essere collocate precisamente in questo contesto normativo e culturale le disposizioni di cui agli artt. 28 – 35 del Regolamento 536/2014 e di cui agli artt. 62 – 69 del Regolamento 745/2017.

L'attuale approccio normativo al tema della partecipazione alle sperimentazioni si fonda, dunque, su ragioni bioetiche forti, consistenti e ben radicate. Tuttavia, proprio alla luce dell'evoluzione della riflessione bioetica, che necessariamente influenza il discorso giuridico in materia, è stato notato che un tale approccio – se non integrato – può essere foriero di due principali criticità, connesse tra loro secondo una relazione di complementarità. Da un lato, la predominante concezione della tutela della salute dei pazienti nelle sperimentazioni come *protezione dalle* sperimentazioni tende a trascurare quelle questioni connesse alla *partecipazione alle* sperimentazioni come strumento per una più pervasiva attuazione del diritto alla salute delle popolazioni cliniche coinvolte<sup>39</sup>. Dall'altro lato, le garanzie procedurali attualmente previste intervengono a tutela di alcune particolari categorie di soggetti storicamente qualificati come vulnerabili (incapaci, minori, donne in gravidanza, etc.), senza prendere in considerazione altre situazioni di vulnerabilità che, anche se non legate a condizioni psico-fisiche, sono in concreto capaci di compromettere l'espressione del consenso libero e informato, al pari di quelle già considerate dalle norme (si pensi, per esempio, al caso delle diversità linguistiche e culturali con riferimento alla partecipazione delle minoranze etniche)<sup>40</sup>. In altre parole, l'adozione di un approccio quasi esclusivamente protettivo conduce in primo luogo a trascurare un elemento decisivo che concorre alla stessa esistenza di una situazione di vulnerabilità, ovvero la possibilità di accesso alla sperimentazione, in un perfetto circolo vizioso che pone così una questione di equa selezione dei soggetti su cui condurre la sperimentazione. In secondo luogo, il sistema di tutela così delineato sembra poco sensibile alla varietà delle situazioni critiche in cui i pazienti possono trovarsi: tale sistema si concentra in modo preponderante sulla mancanza di capacità di dare il proprio consenso, rendendo invisibili per la ricerca altri tipi di vulnerabilità rilevanti, relative, per esempio, al timore di un maggiore rischio di sfruttamento<sup>41</sup>.

Si ritiene, pertanto, che la scienza giuridica sia chiamata a dare il proprio contributo operando su entrambe le direttrici appena delineate, al fine di suggerire quegli accorgimenti interpretativi e quegli aggiustamenti normativi che si rendano necessari per soddisfare l'interesse pubblico a sperimentazioni inclusive, funzionali alla commercializzazione di prodotti farmaceutici e dispositivi medici più efficaci e sicuri per tutti, nonché per riconoscere e integrare nell'ordinamento quelle situazioni di vulnerabilità

<sup>39</sup> S. SUBRAMANIAPILLAI, L. A.M. GALEA, G. EINSTEIN, A.M. G. DE LANGE, *op. cit.*

<sup>40</sup> K. KIPNIS, *Vulnerability in Research Subjects: A Bioethical Taxonomy*, in *Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants*, National Bioethics Advisory Commission, Vol. II, Rockville, 2001.

<sup>41</sup> F. MACIOCE, *Informed Consent Procedures Between Autonomy and Trust*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, Special Issue 1, 2019, 23 ss.; LA. PALAZZANI, F. MACIOCE, M. DAVERIO, L. PERSAMPIERI, V. FERRO, *New Strategies for Increasing Participation of Patients from Diverse Cultural and Religious Backgrounds in Clinical Trials*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, Special Issue 1, 2019, 101 ss.

attualmente prive di tutela legislativa ma che, non meno di quelle già contemplate, possono pregiudicare la manifestazione di un consenso libero e informato alla sperimentazione.

#### 4. Per una maggiore inclusività nelle sperimentazioni cliniche: alcune proposte...

Il quadro normativo attuale, dunque, non pone tra i propri obiettivi quello di garantire un ampio coinvolgimento delle diverse popolazioni cliniche nelle sperimentazioni. Una chiara direzione regolatoria in questo senso potrebbe emergere solamente innescando un mutamento di paradigma in materia di accesso alle sperimentazioni: sarebbe necessaria, in altre parole, una revisione della disciplina in materia. Si tratta, tuttavia, di una soluzione che sembra difficilmente percorribile nel breve periodo: il Regolamento 536/2014 e il Regolamento 745/2017, infatti, sono entrati in vigore da poco, rispettivamente il 31 gennaio 2014 e il 26 maggio 2017. Questi atti normativi, dunque, sembrano costituire un'occasione mancata per provare ad affrontare la questione della sottorappresentazione di alcune popolazioni cliniche nei contesti di ricerca<sup>42</sup>.

Ciò chiarito, si ritiene che sia in ogni caso utile avviare uno sforzo di ricerca che si snodi in una prospettiva *de iure condendo*, anche al fine di mettere meglio in evidenza le criticità dei Regolamenti oggetto di analisi. In questo senso, un buon punto di partenza può essere rinvenuto in quelle disposizioni che, seppur timidamente, introducono per la prima volta nel discorso giuridico sulle sperimentazioni concetti che interessano la rappresentatività e l'inclusività dei protocolli: il riferimento è ai già citati Considerando 14 e Allegato I del Reg. 536/2014 e Allegato XV del Reg. 745/2017. La revisione normativa che in questa sede si auspica dovrebbe intervenire in un'ottica di *enforcement* precisamente sugli aspetti presi in considerazione da queste disposizioni, ovvero sulla corrispondenza tra popolazione sperimentale e popolazione *target* e sulla motivazione circa l'esclusione o la sottorappresentazione di determinati gruppi di soggetti nelle sperimentazioni cliniche. Per garantire una più equa selezione dei partecipanti, sarebbe opportuno prevedere l'obbligo di indicare nel protocollo allegato al fascicolo contenente la domanda di sperimentazione clinica le ragioni specifiche che eventualmente determinano il disallineamento tra la popolazione destinataria del prodotto e la popolazione da testare, nonché le ragioni che, una volta individuata la popolazione destinataria del farmaco, giustificano all'interno di questa la sottorappresentazione di determinati gruppi. In questa logica, la mancata indicazione o un'indicazione ritenuta non adeguata delle ragioni a sostegno di queste incongruità dovrebbe considerarsi causa di incompletezza del fascicolo e avere come conseguenza – come avviene con i requisiti attualmente indicati dall'Allegato I Reg. 536/2014 e dall'Allegato XV Reg. 745/2017 – una richiesta di osservazioni e/o integrazioni allo sponsor che, se non soddisfatta, determina la decadenza della domanda di autorizzazione (art. 5, comma 5, Reg. 536/2014; art. 70, comma 3, Reg. 745/2017).

Il quadro normativo esistente, inoltre, non prevede l'obbligo di disaggregare e analizzare i dati raccolti nella fase di *follow-up* della sperimentazione e in quella di sorveglianza *post-marketing* sulla base di parametri quali il sesso, il genere, l'età, la provenienza etnica, etc.: questo aumenta il rischio che eventuali reazioni avverse specifiche causate da farmaci e dispositivi in soggetti che condividano determinate caratteristiche cliniche rimangano ignote. In questo senso, la revisione normativa che in questa sede si auspica dovrebbe intervenire in primo luogo sulle disposizioni relative alla redazione dei

<sup>42</sup> Notano questo aspetto, con riferimento al Regolamento 536/2014, M. FASAN, C.M. REALE, *op. cit.*

protocolli sperimentali (Allegato I, comma 20, Reg. 536/2014; Allegato XV, comma 3.15, Reg. 745/2017): in particolare, sarebbe opportuno prevedere che l'analisi disaggregata dei dati sugli effetti avversi sia descritta nei protocolli per il *follow-up* dei prodotti, in modo tale da poter meglio individuare i diversi fattori che influenzano l'azione di un farmaco o di un dispositivo medico. In secondo luogo, obblighi simili dovrebbero essere imposti ai produttori anche con riferimento al *design* dei sistemi di sorveglianza post-commercializzazione da istituire ai sensi del Regolamento 726/2004<sup>43</sup> per i farmaci e dell'articolo 83 e seguenti del Regolamento 745/2017 per i dispositivi medici. L'introduzione di questi accorgimenti consentirebbe di correlare in modo più efficace gli eventi avversi riscontrati durante le fasi di sperimentazione e commercializzazione alle caratteristiche delle diverse popolazioni cliniche coinvolte, con un impatto positivo sulla tutela della salute di quei soggetti attualmente invisibili nel contesto della ricerca scientifica, rispetto ai quali non solo i dati spesso non sono analizzati in maniera disaggregata, ma in molti casi neppure raccolti (è questa, in Europa, la tendenza riscontrabile con riferimento ai dati dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni appartenenti a minoranze etniche<sup>44</sup>). Allo stesso tempo, questi obblighi non risulterebbero eccessivamente gravosi, con un effetto paralizzante sull'innovazione, in quanto si andrebbero ad innestare su processi già noti e familiari ai produttori (quelli, appunto, concernenti in senso lato la sorveglianza dei prodotti), indirizzandone i risultati in una diversa prospettiva, quella intersezionale.

Chiarito così che la piena attuazione di una prospettiva inclusiva in chiave intersezionale nel settore delle sperimentazioni cliniche passa inevitabilmente da una presa di coscienza politica della portata del problema e che potrebbe in concreto realizzarsi mediante una revisione puntuale di alcune disposizioni attualmente vigenti, si ritiene che, anche a cornice giuridica invariata, siano percorribili alcune strade per attenuare almeno in parte le criticità rilevate. In particolare, l'adozione di linee guida e l'utilizzo di altri strumenti di *soft law* potrebbero favorire lo sviluppo di una più intensa sensibilità in tutti gli *stakeholders* rispetto all'assetto potenzialmente discriminatorio dei protocolli sperimentali. Uno degli aspetti principali su cui questi strumenti dovrebbero intervenire è stato individuato da più parti nella composizione degli organi coinvolti nel processo di sviluppo e approvazione di farmaci e dispositivi medici: ci si riferisce, in particolare, ai *team* di ricerca e ai comitati etici. In una prospettiva esclusivamente *gender-sensitive*, il Comitato Nazionale per la Bioetica aveva fornito a questo proposito degli spunti interessanti in un'Opinione del 2008 sulla Sperimentazione Farmacologica sulle Donne: riscontrata una generale sottorappresentazione nell'arruolamento delle donne e rilevate importanti carenze nell'analisi differenziata dei dati per sesso, tra le possibili soluzioni per favorire lo sviluppo di una farmacologia non neutrale, il Comitato raccomandava di «assicurare una maggiore presenza delle donne

<sup>43</sup> Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30/4/2004, p. 1-33). Accorgimenti simili non sono rinvenibili neanche nella recente Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006.

<sup>44</sup> In questo caso, infatti, non si pone solo un problema di disaggregazione dei dati ma, ancora più a monte, una questione di raccolta, dal momento che nei documenti sulle sperimentazioni cliniche spesso non è resa esplicita la provenienza etnica dei soggetti partecipanti. Sul punto, si veda N.F. PUTTICK, S. VANDERSLOTT, R. TANNER, *op. cit.*

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<sup>45</sup>; incentivare una formazione sanitaria attenta alla dimensione femminile nell'ambito della sperimentazione farmacologica, oltre che della ricerca e della cura<sup>46</sup>. Alla luce della evidenziata trasversalità entro cui si manifestano i *bias* e le discriminazioni nei protocolli sperimentali, queste raccomandazioni, se interpretate attraverso la lente dell'intersezionalità, potrebbero contribuire a mitigare le criticità dell'attuale quadro normativo. Ed infatti, una composizione più diversificata dei comitati etici e dei *team* di ricerca per età, genere e origine etnica dei membri, permetterebbe di ridurre gli episodi di discriminazione che colpiscono le popolazioni cliniche non destinatarie di una specifica tutela e, dunque, invisibili non solo per la ricerca, ma anche per il diritto<sup>47</sup>. Allo stesso tempo, una maggiore varietà nella composizione degli organismi coinvolti avrebbe un effetto positivo anche sull'analisi dei risultati, in quanto innescherebbe una più marcata attenzione ai profili di differenziazione degli effetti di un prodotto che siano specifici rispetto a quelle popolazioni cliniche a cui appartengono quegli stessi soggetti che conducono l'analisi. Si tratta, peraltro, di una soluzione che, con specifico riferimento ai comitati etici, trova già riscontro nell'ordinamento interno: il Decreto del Ministero della Salute 30 gennaio 2023<sup>48</sup> prevede che tra i componenti dei comitati etici ci sia necessariamente anche «un rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute». La vocazione partecipativa espressa da questo requisito ben potrebbe essere declinata in ottica intersezionale, riconoscendo che i pazienti a cui fa riferimento la norma non costituiscono un tutto organico, ma, al contrario, presentano diversità biologiche e sociali che devono essere considerate nella delineazione dei sistemi di tutela dei loro diritti, sia in sede di sperimentazione, sia nell'utilizzazione del farmaco o del dispositivo: poter esprimere nel comitato etico

<sup>45</sup> Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008, 14: «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 équipes 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».

<sup>46</sup> Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 19.

<sup>47</sup> *Supra* § 3. Con riferimento alla sola prospettiva di genere, deve essere sottolineato che questa sembra essere la strada intrapresa dal Ministero della Salute, il quale nel *Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)* ha raccomandato che a livello regionale sia promossa la definizione di obiettivi per aziende sanitarie e IRCCS che prevedano «- istituzione di un gruppo di coordinamento per la Medicina di Genere a valenza aziendale con la partecipazione di un esperto di Medicina di Genere (come sopra delineato). Il gruppo dovrà redigere annualmente una relazione riassuntiva sulle attività orientate al genere contenente indicatori di processo e di esito; - inserimento di un esperto di Medicina di Genere nei comitati scientifici aziendali, collegi dei sanitari, comitati etici, prontuari terapeutici ospedalieri, commissioni». Nella prospettiva qui adottata, sarebbe da guardare con favore l'inserimento di esperti di studi intersezionali in ambito medico nei comitati etici, nei collegi sanitari, nei *team* di ricerca.

<sup>48</sup> Decreto del Ministero della Salute 30 gennaio 2023, *Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali* (23A00853) (GU n.31 del 7-2-2023).

dei propri rappresentanti – e, dunque, non un solo rappresentante per tutti i pazienti – agevolerebbe certamente l'emersione e la valorizzazione dei diversi bisogni e delle diverse esigenze<sup>49</sup>.

### 5. ... E una suggestione: quali spazi per un'ipotesi di responsabilità civile in caso di danni ai pazienti appartenenti a popolazioni cliniche escluse dalle sperimentazioni?

Una volta delineate alcune soluzioni che potrebbero favorire *ex ante* una maggiore inclusione nelle sperimentazioni cliniche, ci si chiede quali siano le forme di tutela attualmente a disposizione di un paziente che, a seguito dell'assunzione di un farmaco o dell'utilizzo di un dispositivo medico, riscontri degli effetti avversi e/o una ridotta efficacia del prodotto, i quali si manifestino in modo specifico tra i soggetti appartenenti alla sua stessa popolazione clinica, sottorappresentata nelle sperimentazioni di quel prodotto. La prospettiva che si intende da ultimo indagare a mo' di suggestione è, quindi, quella rimediale *ex post*: l'obiettivo è quello di comprendere se e in che limiti una reazione avversa che si verifichi con una certa costanza limitatamente ad una determinata popolazione clinica possa essere valorizzata in ottica risarcitoria quando correlata ad un protocollo clinico che sia nello specifico escludente verso quella particolare popolazione. La questione risulta pressoché inesplorata nella dottrina giuridica europea, mentre esistono alcuni studi risalenti agli anni Novanta nella letteratura giuridica statunitense che hanno esaminato in una prospettiva di genere l'ammissibilità di un'ipotesi di responsabilità civile per "esclusione". Tale fattispecie sarebbe integrata «*when a woman takes a drug or treatment that was not tested on women but proves to be more dangerous or less effective in women once the drug is on the market*»<sup>50</sup>. Nel contesto del *Restatement of Torts, Third*, è stato sostenuto che l'inadeguatezza dei *trials* clinici determinata dall'esclusione delle donne tra i partecipanti alle sperimentazioni farmaceutiche dovrebbe essere considerata rilevante per la configurazione della responsabilità del produttore sia come difetto di *design*, in quanto carenza nella progettazione che rende il farmaco pericoloso per le donne, sia come difetto di informazione, in quanto costituirebbe una violazione del dovere del produttore di informare i consumatori circa i rischi e il corretto utilizzo del prodotto. In quest'ultimo caso, infatti, il produttore si troverebbe di fatto impossibilitato ad informare in maniera adeguata le consumatrici circa i rischi specifici del farmaco per la popolazione femminile, in

<sup>49</sup> Sempre sulla scorta delle raccomandazioni del Comitato Nazionale per la Bioetica, si ritiene che un ulteriore aspetto fondamentale da tenere in considerazione in ottica strategica per una maggiore inclusività dei protocolli, la cui attuazione non richiederebbe una modifica del quadro normativo esistente, sia quello dell'informazione: l'avvio di campagne informative e di sensibilizzazione portate avanti congiuntamente dalle autorità sanitarie e dalle aziende produttrici di farmaci e dispositivi medici sulle conseguenze negative – di salute e sociali – della sottorappresentazione nelle sperimentazioni cliniche contribuirebbe ad aumentare il livello complessivo di consapevolezza sulla questione presso la popolazione, con più consistenti possibilità, quindi, di influenzare l'agenda politica. In quest'ultimo senso, in una prospettiva di genere, deve essere segnalato il percorso che ha portato in Italia all'approvazione del già menzionato *Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)*. Sul punto, approfonditamente, M. FASAN, C.M. REALE, *op. cit.*, 269-272.

<sup>50</sup> A.C. MASTROIANNI, *op. cit.*, 182. L'Autrice, nel suo lavoro, prende in considerazione «*two countervailing aspects of tort liability related to women's participation in clinical trials: (A) liability exposure resulting from injury to the offspring born of women who participated in clinical trials (that is, liability for inclusion of pregnant women and women of childbearing age); and (B) liability exposure resulting from injuries to a population as a result of the failure to test the product in that population (that is, liability for exclusion of women, or a subset of women)*».

quanto la sua stessa conoscenza di questi rischi sarebbe potuta emergere solo mediante una conduzione della sperimentazione bilanciata in prospettiva di genere. Il fabbricante non potrebbe poi liberarsi invocando lo stato dell'arte in materia di sperimentazioni, in quanto i rischi sulla salute delle donne derivanti da studi clinici condotti esclusivamente su soggetti di sesso maschile sono ormai noti e ampiamente documentati nella letteratura scientifica.

Sulla scorta di queste sollecitazioni e volgendo lo sguardo all'ordinamento interno, deve essere in via preliminare precisato che affidarsi alla *litigation* non sembra, in concreto, la soluzione migliore – nel senso di più efficace per la tutela dei pazienti – per favorire una maggiore inclusione nelle sperimentazioni cliniche. I consumatori, infatti, riscontrano spesso notevoli difficoltà nel riuscire a dimostrare i presupposti della responsabilità civile per i danni causati da farmaci o dispositivi<sup>51</sup>, anche ricorrendo al modello della responsabilità da prodotto difettoso ex art. 114 ss. Cod. Cons. o della responsabilità per esercizio di attività pericolose ex art. 2050 c.c.<sup>52</sup>, e dovrebbero inoltre sostenere notevoli costi per avviare e portare avanti il contenzioso. Peraltro, nella peculiare ipotesi qui in esame, alle forti asimmetrie di potere economico e di informazione che già normalmente connotano il rapporto tra industrie farmaceutiche e consumatori, si aggiunge la circostanza che spesso la sottorappresentazione non si manifesta direttamente in un effetto avverso, quanto piuttosto in una scarsa o subottimale efficacia del prodotto, potenziale causa di un danno alla salute del consumatore, in quanto l'inefficacia della cura contribuisce ad aggravarne le condizioni.

Sia nelle ipotesi di effetto avverso diretto, sia in quelle di danno alla salute causato dall'inefficacia del prodotto, potrebbe essere particolarmente difficile per i pazienti danneggiati dimostrare i presupposti della responsabilità da prodotto di derivazione europea e, in particolare, il requisito della difettosità. Nella maggior parte dei casi, infatti, si tratterebbe di ipotesi di danno da prodotto conforme<sup>53</sup>, dal momento che nel quadro normativo attuale non è possibile rinvenire tra le disposizioni in materia stringenti obblighi circa la composizione della popolazione sulla quale svolgere le sperimentazioni

<sup>51</sup> Come si vedrà nel prosieguo della trattazione (*infra* in questo paragrafo), i farmaci sono stati considerati dalla giurisprudenza prodotti pericolosi e così attratti nel raggio di applicazione dell'art. 2050 c.c. Non è dato rintracciare una simile attrazione per i dispositivi medici, ma questa sembra potersi sostenere a partire dall'articolata disciplina che ne governa la sicurezza prima e dopo la commercializzazione – in particolare i pervasivi obblighi previsti per i dispositivi di classe IIb e III –, dettata dal legislatore precisamente per prevenire e gestire al meglio i gravi pericoli che possono derivare dal loro utilizzo.

<sup>52</sup> Sulla difficile prova del difetto e sul ricorso alla responsabilità da attività pericolose ex art. 2050 c.c. come strada privilegiata dai consumatori per ottenere il risarcimento nel caso di danno da prodotto, si veda per esempio AR. FUSARO, *Responsabilità del produttore: la difficile prova del difetto*, in *La Nuova Giurisprudenza Civile Commentata*, 6, 2017, 896 ss.

<sup>53</sup> Per il dibattito in materia si rimanda a, E. AL MUREDEN, *Il danno da "prodotto conforme". Le soluzioni europee e statunitensi nella prospettiva del transatlantic trade and investment partnership (T.T.I.P.)*, in *Contratto e impresa*, 2, 2015, 388 ss.; ID., *La responsabilità del fabbricante nella prospettiva della standardizzazione delle regole sulla sicurezza dei prodotti*, in *La sicurezza dei prodotti e la responsabilità del produttore*, Torino, 2017, 1 ss.; ID., *Il danno da prodotto conforme tra responsabilità per esercizio di attività pericolosa ed armonizzazione del diritto dell'Unione Europea*, in *Il Corriere giuridico*, 5, 2020, 686 ss.; ID., *Il danno da farmaco tra valenza delle norme tecniche armonizzate e responsabilità per esercizio di attività pericolosa*, in *Contratto e impresa*, 4, 2021, 1038 ss.; U. Carnevali, *Prevenzione e risarcimento nelle Direttive comunitarie*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 1, 2005, 3 ss.; E. BELLISARIO, *Il danno da prodotto conforme tra regole preventive e regole risarcitorie*, in *Europa e Diritto Privato*, 3, 2016, 841 ss.

cliniche<sup>54</sup>, lacuna che si riflette poi anche sul contenuto delle norme tecniche armonizzate<sup>55</sup>. Come noto, nell'ordinamento interno è stata valorizzata la previsione di cui all'art. 2050 c.c. in materia di responsabilità per attività pericolose per assicurare un'adeguata tutela risarcitoria a quei consumatori che subiscano un danno a causa di un prodotto che, pur conforme agli *standard* legislativi in materia di sicurezza – e quindi, secondo l'orientamento ad oggi consolidato, non difettoso ai sensi della disciplina sulla responsabilità del produttore<sup>56</sup> –, sia pericoloso. Entro tale disciplina, tra i diversi prodotti considerati pericolosi<sup>57</sup>, sono stati attratti anche i farmaci<sup>58</sup>.

In tale ambito, la prova liberatoria richiesta al produttore non si risolve nella mera dimostrazione dell'adesione alle norme di sicurezza imposte dalla legge o da altre fonti e alle regole tecniche, ma si

<sup>54</sup> *Supra* § 3.

<sup>55</sup> Deve essere segnalato che l'EMA si è espressa in senso contrario all'introduzione delle *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines on women as a special population group* sulla base del fatto che «*Relevant ICH and regional guidelines should be consulted for guidance on demographic considerations, including gender, in the design, conduct and analysis of clinical trials*», cfr. EMA, *ICH Gender Considerations in the conduct of clinical trials*, 2005, disponibile online al sito [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5_en.pdf) (ultima consultazione 27/09/2024). In ottica critica su questo documento dell'EMA, M.T. RUIZ CANTERO, M. ANGELES PARDO, *European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected*, in *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60(11), 2006, 911 ss. Ad oggi non risultano emanate linee guida in materia, cfr. [www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich](http://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich) (ultima consultazione 27/09/2024).

<sup>56</sup> Tra le decisioni di legittimità che escludono la responsabilità del produttore ai sensi degli artt. 114 ss. Cod. Cons. in caso di danni provocati da prodotti conformi agli *standard* legislativi, Cass. 15 marzo 2007, n. 6007, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2, 158; Cass. 13 dicembre 2010, n. 25116, in *La Nuova Giurisprudenza Civile Commentata*, 1, 2011, 590; Cass. 29 maggio 2013, n. 13458, in *Il Corriere Giuridico*, 2014, 31; Cass. 19 febbraio 2016, n. 3258, in *Diritto & Giustizia*, 2016. In controtendenza a questo orientamento sembra porsi la recente sentenza n. 12225 del 10 maggio 2021 (cfr. nt. 59), rispetto alla quale è stato notato che: «Sotto questo profilo sembra possibile cogliere, ancorché in filigrana, una rilevante indicazione nella recente decisione di legittimità (Cass., 10 maggio 2021, n. 12225, cit.) che, nel disporre la responsabilità del produttore di farmaci conformi agli *standard* legislativi, ma comunque dannosi, ha sottolineato la fondamentale rilevanza assunta dalla disposizione contenuta nell'art. 39, d.lgs. n. 219 del 2006, recante attuazione della dir. 2001/83/CE, secondo cui l'autorizzazione al commercio non vale di per sé ad escludere la responsabilità civile del fabbricante», così E. AL MUREDEN, *Il danno da farmaco tra valenza delle norme tecniche armonizzate e responsabilità per esercizio di attività pericolosa*, cit., 1045.

<sup>57</sup> Il riferimento è alle bombole a gas (Cass. 4 giugno 1998, n. 5484, in *Studium Iuris*, 1998, 1119; Cass. 19 gennaio 1995, n. 567, in *Giustizia civile. Massimario annotato della Cassazione.*, 1995, 97; più di recente Cass. 26 luglio 2012, n. 13214, in *Giustizia civile. Massimario annotato della Cassazione*, 2012, 967), ai derivati del tabacco (Cass. 17 dicembre 2009, n. 26516, in *Danno e responsabilità*, 2011, 57; in *Il Corriere Giuridico*, 2010, 488; Trib. Milano 11 luglio 2014, in *Danno e responsabilità*, 2014; Cass. 10 maggio 2018, n. 11272, in *One LEGALE*; Cass. 11 ottobre 2018, n. 25161, in *Giurisprudenza italiana*, 2019, 1319; Cass. 21 gennaio 2020, n. 1165, in *Giustizia civile. Massimario annotato della Cassazione*, 2020) e ai fuochi d'artificio (Cass. 20 novembre 2018, n. 29828, in *Giustizia civile. Massimario annotato della Cassazione*, 2019).

<sup>58</sup> Si tratta di un orientamento da ultimo ribadito da Cass., 7 marzo 2019, n. 6587, in *Foro it.*, 2019, I, 3684, in *Il Corriere Giuridico*, 2019, 5, 722, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2019, 1584. Tra le sentenze precedenti, per esempio, Cass. 20 luglio 1993, n. 8069, in *Foro italiano*, 1994, I, 455; App. Roma 21 novembre 2006, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, 2007, 602; Trib. Salerno 2 ottobre 2007, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, 2008, 29; Trib. Brescia 31 marzo 2003, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, 2004, 1221.

estende sino alla dimostrazione di aver adottato – e di continuare ad adottare anche in fase di monitoraggio del prodotto sul mercato – tutte quelle misure richieste da un comportamento ispirato alla massima prudenza, perizia, diligenza, alla luce non solo delle conoscenze scientifiche disponibili e consolidate in quel momento storico, ma anche di quelle più avanzate, ancora oggetto di ricerca o scoperte da poco. Più di recente poi, con specifico riferimento al piano dell’informazione ai consumatori, la Corte di Cassazione ha stabilito che «non vale ad escludere la responsabilità dell’esercente una qualunque informativa circa i possibili effetti collaterali del farmaco, essendo viceversa necessario che l’impresa farmaceutica svolga una costante opera di monitoraggio e di adeguamento delle informazioni commerciali e terapeutiche allo stato di avanzamento della ricerca, allo scopo di eliminare o almeno ridurre il rischio di effetti collaterali dannosi e di rendere edotti nella maniera più completa ed esaustiva possibile i potenziali consumatori» (Cass., 7 marzo 2019, n. 6587)<sup>59</sup>.

Queste considerazioni possono aiutare a rispondere alla questione circa la possibilità di configurare una responsabilità civile del produttore di farmaci e di dispositivi medici nei casi in cui si verifichi un effetto avverso che si sarebbe potuto evitare tenendo in considerazione le peculiari caratteristiche della popolazione clinica cui appartengono i soggetti danneggiati, ovvero mediante l’adozione di protocolli sperimentali maggiormente inclusivi. Nel caso in cui un effetto collaterale sia stato menzionato nel foglietto illustrativo, ma solamente in termini generici e senza specifico riferimento a quella popolazione clinica – sottorappresentata nelle sperimentazioni – nei cui confronti gli effetti avversi dello stesso tipo si siano verificati con costanza, le attività di ricerca condotte dal produttore non potrebbero dirsi idonee ad esonerarlo da responsabilità. Incombe sul produttore, infatti, l’onere di acquisire le migliori conoscenze scientifiche disponibili e trasmettere le informazioni così ottenute ai consumatori: in questo senso, la letteratura scientifica relativa alle diverse modalità di interazione di farmaci e dispositivi medici nelle popolazioni cliniche e ai rischi sul consumatore finale di protocolli sperimentali escludenti è ad oggi consistente e ben nota; inoltre, ai fini dell’integrazione della prova liberatoria, i risultati di questi studi dovrebbero essere a maggior ragione considerati dal fabbricante nelle fasi di

<sup>59</sup> Anche nel diverso ambito della responsabilità da prodotto difettoso, la Suprema Corte ha affermato che non basta ad «escludere la responsabilità del produttore di farmaci [...] la mera prova di aver fornito – tramite il foglietto illustrativo (c.d. “bugiardino”) – un’informazione che si sostanzia in una mera avvertenza generica circa la non sicurezza del prodotto [...], essendo necessaria un’avvertenza idonea a consentire al consumatore di acquisire non già una generica consapevolezza in ordine al possibile verificarsi dell’indicato pericolo in conseguenza dell’utilizzazione del prodotto bensì di effettuare una corretta valutazione (in considerazione delle peculiari condizioni personali, della particolarità e gravità della patologia nonché del tipo di rimedi esistenti) dei rischi e dei benefici al riguardo, nonché di adottare tutte le necessarie precauzioni volte ad evitare l’insorgenza del danno, e pertanto di volontariamente e consapevolmente esporsi al rischio» (Cass., 10 maggio 2021, n. 12225, in *La Nuova Giurisprudenza Civile Commentata*, 5, 2021, 1145, con nota di AR. FUSARO, *Effetto avverso del farmaco: obblighi informativi e responsabilità*). Sul rapporto tra disciplina europea in materia di responsabilità da prodotto difettoso e discipline interne in materia di responsabilità civile, la Corte ha precisato in quest’ultima sentenza che «in tema di danno da prodotto difettoso le norme di fonte comunitaria, volte a realizzare un’armonizzazione globale – e non già minima [...], ma nemmeno completa [...] –, delle legislazioni degli Stati membri del settore della responsabilità per danno da prodotto difettoso (Direttiva 85/374/CEE, in tema di responsabilità da prodotti difettosi, recepita con D.P.R. n. 224 del 1988, poi trasfuso nel d.lgs. n. 206 del 2005, artt. 114-127, “Codice del consumo”; Direttiva 2001/95/CE sulla sicurezza dei prodotti, recepita con il d.lgs. n. 206 del 2005, artt. 102-113, “Codice del consumo”), non trovano [...] applicazione in via esclusiva ma vengono ad affiancarsi e non si sostituiscono alla disciplina dettata dall’ordinamento interno».

ricerca, sviluppo e miglioramento di prodotti rispetto ai quali le modalità di interazione con le caratteristiche specifiche delle diverse popolazioni cliniche sono ancora inesplorate e ignote. Pertanto, il fabbricante sarà obbligato ad allineare i propri processi produttivi e di ricerca e sviluppo a queste evidenze che rappresentano lo stato attuale di avanzamento della scienza in materia, nonché ad elaborare le informazioni e le avvertenze da fornire ai pazienti in conformità ad esse<sup>60</sup>. Anche laddove l'effetto collaterale fosse ignoto, la prova di aver adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno non potrebbe comunque considerarsi integrata qualora le procedure di vigilanza *post-marketing* delle imprese produttrici non fossero state in grado di individuare il verificarsi costante dell'effetto collaterale verso pazienti aventi le medesime caratteristiche cliniche; né, tantopiù, laddove si sia effettivamente appreso del verificarsi di queste reazioni avverse nella fase di monitoraggio e ciò non abbia condotto il produttore a indagarne le cause e ad intervenire per informare prontamente i consumatori e per migliorare di conseguenza i protocolli degli studi clinici. Così intesa, tale soluzione interpretativa potrebbe garantire maggiori *chances* di successo anche alle azioni di responsabilità per il danno causato dall'inefficacia del farmaco o del dispositivo, la quale abbia poi determinato il peggioramento o il decorso nefasto della malattia: la selezione non eterogenea dei soggetti partecipanti alla sperimentazione sarebbe di ostacolo al produttore nel fornire la prova liberatoria di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno, in quanto uno sforzo di ricerca proattivo adeguato allo stato delle conoscenze tecniche disponibili – e, dunque, conforme anche a quelle conoscenze concernenti l'impatto di protocolli sperimentali escludenti sull'efficacia di farmaci e dispositivi medici – avrebbe potuto condurre se non all'eliminazione, quanto meno all'identificazione (e quindi alla comunicazione) di quelle sacche di inefficacia addotte come causa del danno. In ogni caso, deve essere evidenziato che in quest'ultima ipotesi resterebbe a carico del danneggiato l'onere di fornire la difficile prova che proprio l'inefficacia di quella terapia sia stata la causa del peggioramento delle sue condizioni di salute.

In definitiva, nello scenario delineato, il produttore non sarebbe considerato responsabile per il solo fatto di aver messo in commercio un farmaco o un dispositivo medico più pericoloso (anche in quanto meno efficace) per certe categorie di soggetti, ma per non aver messo in atto tutte quelle misure tecniche che avrebbero potuto condurre ad acquisire informazioni più precise sul rischio di danno da trasmettere ai consumatori (in particolare, quelle relative al rischio specifico per soggetti con determinate caratteristiche rilevanti sul piano clinico) e/o ad adottare tutte le misure di mitigazione necessarie. In questo senso, lo strumento della responsabilità civile, nella sua funzione compensativa, potrebbe meglio garantire la tutela *ex post* dei soggetti appartenenti alle popolazioni cliniche sottorappresentate; nella sua funzione deterrente<sup>61</sup>, solleciterebbe le imprese a mettere in atto strategie di prevenzione del rischio – di danno, ma, più in generale, di discriminazione – a partire dall'ideazione di protocolli di

<sup>60</sup> Qualora, diversamente, l'effetto collaterale – genericamente inteso o specifico per una certa popolazione – fosse noto ma non segnalato nel foglietto illustrativo, ci si troverebbe di fronte ad un difetto di informazione del prodotto, sebbene ai fini dell'integrazione della fattispecie della responsabilità da prodotto di cui agli artt. 114 ss. del Codice del Consumo potrebbe essere particolarmente difficile per il consumatore dimostrare il nesso di causalità tra il difetto di informazione e il danno subito e cioè che una corretta informazione avrebbe potuto evitare il verificarsi dell'evento dannoso, ovvero l'assunzione del farmaco o l'utilizzo del dispositivo.

<sup>61</sup> Osserva la rilevanza implicita attribuita al principio di precauzione dalla Cassazione nella citata sentenza 6587/2019, R. MONTINARO, *Responsabilità del produttore di farmaci ai sensi dell'art. 2050 c.c. ed informazioni sugli effetti collaterali*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 5, 2019, 1584 ss., 1605-1608.

ricerca che tengano in maggiore considerazione le ragioni dell'inclusione, pur in assenza di previsioni legislative in tal senso.

## 6. Riflessioni conclusive: la necessità di un mutamento di paradigma culturale per una maggiore inclusività delle sperimentazioni in Europa

Le proposte delineate nelle pagine precedenti muovono dall'osservazione di frequenti episodi di discriminazione nella delineazione dei protocolli sperimentali, i quali poi si riflettono sull'efficacia e sulla sicurezza dei prodotti finali – farmaci e dispositivi medici – con rilevanti ripercussioni sulla salute di ampie fasce della popolazione. Tali proposte affidano agli operatori giuridici – il legislatore e l'interprete in particolare – il delicato compito di bilanciare gli interessi in gioco in una diversa prospettiva: l'idea centrale è quella secondo cui a fianco della consolidata e fondamentale concezione della tutela dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche quale protezione dalle sperimentazioni, dovrebbe trovare spazio anche una concezione di tutela declinata in forma "partecipativa". In quest'ottica, andrebbe guardato con favore un intervento normativo volto a riformare la materia mediante l'introduzione di più rigorosi obblighi di motivazione in capo a sponsor e produttori circa il disallineamento tra la popolazione clinica partecipante alla sperimentazione e la popolazione utilizzatrice del prodotto, nonché sulla scarsa eterogeneità dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni. In ogni caso, nel contesto dell'attuale legislazione, l'utilizzo di linee guida e altri strumenti di *soft law* potrebbe assumere un ruolo fondamentale per la delineazione di protocolli sperimentali maggiormente partecipati, influenzando anche la stessa azione del legislatore, come in parte avvenuto in Italia con riferimento alla questione della medicina di genere<sup>62</sup>. Sul punto, è stato evidenziato che importanti risultati potrebbero essere raggiunti intervenendo sulla composizione dei comitati etici e dei *team* di ricerca e valorizzando l'importanza della comunicazione e dell'informazione sul tema presso la popolazione. Infine, in una prospettiva rimediabile *ex post*, inevitabilmente più incentrata sulla giustizia del caso concreto, lo stesso strumento della responsabilità civile, rafforzato nella sua funzione preventiva, potrebbe in concreto concorrere a garantire una maggiore inclusività delle sperimentazioni.

In conclusione, deve in ogni caso essere evidenziato che il successo delle proposte in questa sede preliminarmente elaborate, così come di qualsiasi altra soluzione, presuppone un approccio culturale diverso alla materia delle sperimentazioni cliniche e alla scienza medica in generale. Il mutamento di approccio auspicato trova riscontro in precise evidenze scientifiche: fattori quali il genere, il sesso, l'età, le origini etniche dei pazienti – singolarmente e globalmente considerati – hanno una forte incidenza sulla buona riuscita delle terapie farmacologiche e sull'efficace utilizzo dei dispositivi medici e, quindi, in ultima istanza, sulla salute dei cittadini. Ciò dovrebbe determinare un allontanamento dal modello del partecipante ideale alle sperimentazioni – maschio, bianco, sano, giovane – in favore di opzioni che tengano conto delle reali e variegate caratteristiche della popolazione in relazione al prodotto testato. L'approccio intersezionale si configura, pertanto, come un elemento imprescindibile di una nuova metodologia da adottare nel più vasto ambito della cura della persona. Ma una sua pervasiva, per quanto bilanciata, diffusione nei protocolli sperimentali, e più in generale nella scienza medica

<sup>62</sup> M. FASAN, C.M. REALE, *op. cit.*, 269-272.

Essays

nonché nei documenti di *policy* e legislativi in materia, deve anzitutto muovere da una partecipazione più intensa della dottrina giuridica alla discussione sul tema.

