

La sottorappresentazione degli anziani nelle sperimentazioni cliniche: possibili soluzioni per una questione ancora radicata

Rosa Signorella*

THE UNDERREPRESENTATION OF OLDER ADULTS IN CLINICAL TRIALS: TOWARD SOLUTIONS FOR A PERSISTENT ISSUE

ABSTRACT: The persistent underrepresentation of older adults in clinical trials constitutes a structural paradox in contemporary pharmaceutical research: those who are the primary recipients of medicinal products are often excluded from the evidentiary processes underlying their authorization. While widely documented in biomedical literature, its legal implications remain comparatively underexplored. This paper examines the issue from a legal and regulatory perspective, situating age-based exclusion at the intersection of scientific methodology, regulatory design, and fundamental rights protection. It reviews the main causes and consequences of underrepresentation and assesses current regulatory responses, including international soft law, U.S. policies, and the EU framework under Regulation (EU) No 536/2014, highlighting persistent gaps between formal commitments to representativeness and their practical implementation.

KEYWORDS: clinical trials; inclusiveness in research; older adults; decentralized clinical trials; Ethics Committees

ABSTRACT: La persistente sottorappresentazione degli anziani nelle sperimentazioni cliniche costituisce un paradosso strutturale della ricerca farmaceutica contemporanea: coloro che rappresentano i principali destinatari dei medicinali risultano spesso esclusi dai processi clinici che ne sorreggono l'autorizzazione. Sebbene il fenomeno sia ampiamente documentato nella letteratura biomedica, le sue implicazioni giuridiche restano relativamente poco esplorate. Il contributo esamina la questione da una prospettiva giuridico-regolatoria, inquadrando l'esclusione basata sull'età come un problema situato all'intersezione tra metodologia scientifica e tutela dei diritti fondamentali. Dopo aver ricostruito le principali cause e conseguenze della sottorappresentazione, l'analisi valuta le risposte normative esistenti – tra cui *soft law* internazionale, politiche statunitensi e il quadro europeo deli-

* Dottoranda di ricerca in Diritto e Impresa presso l'Università LUISS Guido Carli. Mail: rsignorella@luiss.it. Una versione preliminare e ridotta del presente contributo è stata presentata nel corso del Convegno Internazionale del PRINN 2022 "Elderly people, Vulnerability, Inclusive Society. Ageing and Law (ELVIS)", dal titolo "Le persone anziane tra vulnerabilità, vita attiva e inclusione sociale: quale tutela giuridica?", svoltosi presso l'Università degli studi di Perugia il 26-27 giugno 2025 ed è stata pubblicata nella relativa raccolta degli atti; cfr. L. CASSETTI, F.G. PIZZETTI, A. PAPA (a cura di), *Le persone anziane tra vulnerabilità, vita attiva e inclusione sociale: quale tutela giuridica?*, Torino, 2026, 555-576. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.



neato dal regolamento (UE) n. 536/2014 – e mette in luce il persistente divario tra gli impegni formali alla rappresentatività e la loro effettiva attuazione, proponendo al contempo alcune possibili linee operative per favorirne una effettiva realizzazione.

PAROLE CHIAVE: sperimentazioni cliniche; rappresentatività nella ricerca; anziani; Decentralized Clinical Trials (DCT); Comitati etici

SOMMARIO: 1. Introduzione: un dilemma anche giuridico – 2. Cause e conseguenze – 3. Le risposte del diritto – 3.1. ... negli Stati Uniti – 3.2. ... in Europa – 3.3. Missione (in)compiuta – 4. Quando la regolazione non basta: alcune proposte operative – 4.1. Migliorare i dati: l'analisi disaggregata e sistemi di intelligenza artificiale – 4.2. Ripensare i luoghi: i (*Remote*) *Decentralized Clinical Trials* (DCT) – 4.3. Incentivare i partecipanti: i fattori motivanti – 5. Valorizzare il controllore: il ruolo dei Comitati etici – 6. Considerazioni finali.

1. Introduzione: un dilemma anche giuridico

Tra le pieghe complesse e meno esplorate della tutela di quel fondamentale «diritto dell'individuo e interesse della collettività»¹ qual è il diritto alla salute, si annida un paradosso di particolare rilievo, ben noto alla letteratura scientifica sebbene poco esplorato dal diritto: la sistematica sottorappresentazione degli anziani² nelle sperimentazioni cliniche. In altri termini, proprio coloro che costituiscono il principale bacino d'utenza dei trattamenti farmacologici risultano, paradossalmente, quasi assenti dalle sperimentazioni che ne determinano l'autorizzazione.

Per valutarne appieno la portata, è necessario inquadrare il fenomeno nel più ampio contesto del mutamento demografico in atto.

Secondo le più recenti proiezioni demografiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e delle Nazioni Unite, entro il 2070 la popolazione mondiale con età superiore ai 65 anni supererà i due miliardi di individui, arrivando a rappresentare oltre il 20% del totale globale³. Un analogo andamento si osserva in Italia, dove – secondo i dati ISTAT – gli over 65 costituiscono già oggi più del 24% della popolazione, con

¹ Art. 32 co. 1 Cost.: «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti».

² Per la nozione di persona anziana si farà qui riferimento a quella utilizzata dal d.lgs. n. 29 del 15 marzo 2024, *Disposizioni in materia di politiche in favore delle persone anziane, in attuazione della delega di cui agli articoli 3, 4 e 5 della legge 23 marzo 2023, n. 33*, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie generale 18 marzo 2024; 65, il quale all'art. 2, co.1, lett. a) e b), definisce la «persona anziana» come la «persona che ha compiuto 65 anni» e la «persona grande anziana» come la «persona che ha compiuto 80 anni».

³ United Nations (2024), *World Population Prospects 2024: Summary of Results*, UN DESA/POP/2024/TR/NO. 9, New York: United Nations, disponibile su <https://population.un.org/wpp/publications>. A pagina X del Rapporto si legge, infatti: «By the late 2070s, the number of persons at ages 65 years and higher globally is projected to reach 2.2 billion, surpassing the number of children (under age 18). By the mid-2030s, it is projected that there will be 265 million persons aged 80 years or older, more than the number of infants (1 year of age or less)». Inoltre, la WHO afferma: «Between 2015 and 2050, the proportion of the world's population over 60 years will nearly double from 12% to 22%», in *Ageing and Health*, 1 ottobre 2025, disponibile su <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/ageing-and-health> (ultima consultazione d.d. 28.12.2025).



una prospettiva di crescita che porterà tali soggetti ad essere tre volte più numerosi di quelli con meno di 15 anni entro il 2050, delineando uno dei tassi di invecchiamento più elevati in Europa⁴.

L'invecchiamento della popolazione si accompagna, com'è facilmente intuibile, a bisogni sanitari sempre più complessi, soprattutto in ragione della multimorbidità e dell'elevatissimo ricorso a trattamenti farmacologici.

Sul punto, gli ultimi dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) mostrano come quasi il 98% degli ultrasessantacinquenni abbia ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica nel 2019, con un consumo medio giornaliero pari a tre dosi pro capite e una spesa annua stimata intorno ai 660 euro⁵. La popolazione anziana rappresenta quindi il target terapeutico prevalente del mercato farmaceutico contemporaneo.

Tale dinamica, nella quale l'avanzare dell'età della popolazione procede di pari passo con un crescente consumo di farmaci, impone allora di riflettere su un importante antecedente logico: le sperimentazioni cliniche che di quei farmaci determinano l'autorizzazione in commercio. Nell'ambito del processo di sviluppo di un farmaco, infatti, la sperimentazione clinica sull'uomo rappresenta la fase in cui il medicinale viene sottoposto a verifica su un campione numericamente adeguato di soggetti, al fine di accertarne l'efficacia terapeutica e comprovare la sicurezza richiesta per l'autorizzazione alla commercializzazione. In questa fase, elemento essenziale per garantire l'attendibilità e la solidità dei risultati risiede nella selezione dei partecipanti, i quali dovrebbero costituire un campione quanto più possibile rappresentativo dei soggetti cui il farmaco è destinato.

È proprio in questa fase, tuttavia, che si evidenzia un paradosso strutturale: se il diritto alla salute è anche diritto a terapie sicure ed efficaci, non può non apparire problematico che proprio gli anziani – principali destinatari dei trattamenti farmacologici – continuino a essere sistematicamente sottorappresentati nei trial clinici⁶.

Numerosi esempi riscontrabili in letteratura, anche recenti, confermano questo fenomeno di portata globale. Tra gli ultimi, un'analisi condotta su un ampio campione di trial clinici randomizzati (RCT) sui vaccini Covid-19 di fase II-III pubblicati o in corso fino al maggio 2021, ha evidenziato come solo il 9,83%

⁴ Istat, *Rapporto Annuale 2024. La situazione del Paese. Sintesi del volume*, 111, disponibile su <https://www.istat.it/produzione-editoriale/rapporto-annuale-2024-la-situazione-del-paese-2/>. Inoltre, nel report pubblicato dall'*European Observatory on Health Systems and Policies* sullo stato della sanità italiana relativa al 2025, si legge: «La popolazione italiana sta invecchiando rapidamente: l'età media è aumentata di quattro anni negli ultimi dieci anni, raggiungendo i 48,7 anni, un tasso significativamente superiore alla media dell'UE di 2,2 anni. Le proiezioni indicano che la percentuale di italiani di età pari o superiore a 65 anni passerà dal 24% nel 2024 a circa il 34% entro il 2050, quota che rappresenta il valore più alto tra i Paesi dell'UE», in OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2025), *Profilo della sanità 2025: Italia, State of Health in the EU*, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, 11 dicembre 2025, 2, disponibile su <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/italy-country-health-profile-2025>.

⁵ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed), *L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021, 13.

⁶ Rilevante, in una prospettiva più generale, è il concetto di "ageismo", elaborato dalla WHO per indicare stereotipi, pregiudizi e discriminazioni basati sull'età. Tale fenomeno è associato a molteplici conseguenze negative, tra cui una riduzione dell'aspettativa di vita, un peggioramento della salute fisica e mentale e una diminuzione della qualità della vita. Esso contribuisce inoltre ad accrescere il rischio di povertà e di insicurezza finanziaria in età avanzata e può incidere negativamente sulla qualità e sulla quantità dell'assistenza sanitaria fornita alle persone anziane. Cfr. World Health Organization, *Global Report on Ageism*, Geneva, 2021, disponibile su <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/demographic-change-and-healthy-ageing/combating-ageism/global-report-on-ageism> (ultima consultazione d.d. 07.03.26).

dei partecipanti aveva più di 65 anni, l'1,66% più di 75 anni e meno dello 0,6% più di 85 anni, nonostante questa fascia d'età fosse tra le prime a ricevere la vaccinazione⁷.

Tale trend è confermato anche nel contesto italiano ove il quadro non appare certo rassicurante: nel 21° Rapporto Nazionale AIFA sulle sperimentazioni cliniche del 2023, soltanto 7 studi su 611 autorizzati (pari all'1,1%) risultavano specificamente rivolti a soggetti over 65⁸.

Questo squilibrio evidentemente determina, quale prima e più immediata conseguenza, un divario strutturale tra popolazione reale e popolazione sperimentale generando una distanza tra i destinatari effettivi delle cure e i soggetti su cui esse vengono validate.

Il fenomeno, in realtà evidenziato anche in relazione ad altre fasce di popolazione fragili⁹, continua oggi a rappresentare una questione complessa e al crocevia tra implicazioni scientifiche, etiche e sociali. Scientifiche, perché limita la validità esterna e la generalizzabilità dei risultati dei trial clinici; etiche, perché esclude sistematicamente una parte consistente della popolazione dal processo di ricerca; e sociali, perché incide sulla qualità e l'equità delle cure fornite a chi maggiormente ne ha bisogno.

Tuttavia, se il dilemma scientifico è ormai ampiamente riconosciuto¹⁰ – poiché da tempo i clinici si trovano costretti a confrontarsi, da un lato, con la prescrizione di farmaci per i quali le evidenze di efficacia e sicurezza sono insufficienti per questa fascia di età e, dall'altro, a negare ai pazienti anziani l'accesso a potenziali terapie innovative, compromettendo così il principio di equità terapeutica – il dilemma giuridico appare ancora in parte in sordina. Come spesso accade nelle questioni di rilevanza bioetica, infatti, il diritto chiamato a dar forma alle regole delle scienze della vita transita tramite vie lente (e più o meno ostacolate) rispetto al velocissimo incedere dell'evoluzione scientifica¹¹.

Di qui, allora, la necessità di formulare l'interrogativo che guida il presente contributo, articolato lungo tre direttrici fondamentali: (i) verificare se il quadro normativo vigente sia effettivamente adeguato a fronteggiare il fenomeno di cui si discute o se, al contrario, contribuisca – seppur indirettamente – alla sua esacerbazione; (ii) in caso contrario, ricercare gli assetti regolatori più idonei a migliorarne la capacità di garantire una rappresentanza equa; (iii) e, infine, esplorare gli ulteriori strumenti – organizzativi o

⁷ N. VERONESE *et al.*, *Underrepresentation of older adults in clinical trials on COVID-19 vaccines: A systematic review*, in *Ageing Research Review*, 71, 2021.

⁸ Agenzia Italiana del Farmaco, *21° Rapporto Nazionale sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali in Italia – Anno 2024*, 17 gennaio 2025, 23, tab. 8, disponibile su <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-il-21°-rapporto-nazionale-sulle-sperimentazioni-cliniche-dei-medicinali> (ultima consultazione d.d. 14.12.25).

⁹ Sul punto e per una prospettiva più generale, cfr. V. CAPPELLI, *I soggetti invisibili nella ricerca clinica: intersezionalità e strategie giuridiche di inclusione*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 4, 2024, 311-332, mentre per una prospettiva di genere cfr. 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, 251-276.

¹⁰ I casi segnalati nella letteratura scientifica sono moltissimi. A titolo meramente esemplificativo si segnalano J.B. SCHWARTZ, *Representative enrolment of older adults in clinical trials: the time is now*, in *The Lancet Healthy Longevity*, 4, 7, 2023; P.R. CARVALHO DO NASCIMENTO *et al.*, *Exclusion of Older Adults from Ongoing Clinical Trials on Low Back Pain: A Review of the WHO Trial Registry Database*, in *Journal of American Geriatrics Society*, 67(3), 2019, 603-608; R. BANZI *et al.*, *Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease*, in *Alzheimer's Research & Therapy*, 12 agosto 2016; A. CHERUBINI *et al.*, *The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure*, in *Archives of Internal Medicine*, 171(6), 2011.

¹¹ Sul punto, F. CORTESE, S. PENASA, *Dalla bioetica al biodiritto: sulla giuridificazione di interessi scientificamente e tecnologicamente condizionati*, in *Rivista AIC*, 4, 2015, 5.



tecnologici – che possono essere valorizzati per colmare il divario esistente. Su tale perno concettuale si fonda allora il nucleo analitico del presente contributo.

In ragione della natura trasversale della questione, si adotterà un approccio interdisciplinare, integrando prospettive cliniche, normative, tecnologiche ed etiche: una scelta finalizzata a evitare che la riflessione giuridica resti ingabbiata in meri tecnicismi normativi e virtuosismi concettuali fini a sé stessi e, al contrario, favorisca (si auspica) la costruzione di un dialogo effettivo con la scienza.

Pertanto, la struttura del contributo segue quindi un percorso logico articolato come segue.

Dopo un primo approfondimento delle cause e delle conseguenze del fenomeno finora illustrato, utile per acquisirne piena contezza, si procederà a vagliare l'adeguatezza dei meccanismi regolatori esistenti, evidenziandone i limiti applicativi, nonché a ricercare quelli potenzialmente più adeguati a garantire una rappresentanza equa dei c.d. «soggetti invisibili» nei trial clinici¹². Successivamente, si esplorerà la potenziale efficacia di strumenti innovativi, come l'intelligenza artificiale e i *Decentralized Clinical Trials* (DCT) e si approfondirà il ruolo dei Comitati etici quali garanti dell'equità e della rappresentatività nella ricerca clinica, per giungere infine ad alcune considerazioni conclusive.

2. Cause e conseguenze

Prima di accedere alle ragioni del fenomeno in esame, è opportuno soffermarsi, sia pur brevemente, su cosa significhi sperimentare un farmaco sull'essere umano.

Sebbene la locuzione “sperimentazione clinica” ricorra con naturalezza nel linguaggio giuridico e regolatorio, il processo che essa designa resta spesso opaco ai non addetti ai lavori: dietro quell'espressione si cela infatti un percorso altamente strutturato, scandito da precise tappe metodologiche e finalità conoscitive ben definite.

In linea di massima, lo sviluppo di un farmaco prende avvio con la fase della c.d. *drug discovery* in cui vengono identificate le molecole potenzialmente idonee a esercitare un'azione terapeutica. Segue poi la c.d. sperimentazione preclinica, condotta in laboratorio e su modelli animali che consente di raccogliere le prime evidenze di sicurezza e attività farmacologica. Solo dopo questo passaggio si entra nella sperimentazione clinica vera e propria, articolata in quattro fasi distinte. La fase I offre una prima valutazione della sicurezza nell'uomo; la fase II indaga l'attività terapeutica del potenziale farmaco; lo studio di fase III serve a determinare quanto questo è efficace, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischi e benefici; la fase IV, infine, monitora il comportamento del medicinale nella pratica clinica quotidiana, una volta autorizzato e immesso in commercio¹³.

È proprio a partire da questa architettura metodologica che emerge il nodo concettuale decisivo per l'analisi che si va svolgendo. Le sperimentazioni cliniche – soprattutto nelle fasi II e III, quelle in cui si costruisce l'evidenza utile ai fini autorizzativi – sono spesso costruite per perseguire quella che è la massima *validità interna*, cioè la capacità di stabilire, in condizioni il più possibile controllate, se un intervento “funziona”. Qui che si colloca la dimensione dell'*efficacy*, intesa come performance del farmaco in un

¹² Così definiti in V. CAPPELLI, *op. cit.*

¹³ Cfr. sul punto AIFA, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, disponibile su <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci> (ultima consultazione d.d. 29.10.25) nonché E. NOVELLINO *et al.*, *Storia, ricerca e sviluppo dei farmaci*, in *Il Farmaco. Ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, Napoli, 2019, 24-37.

ambiente idealizzato, con campioni selezionati, popolazione omogenea di pazienti, protocolli rigidamente standardizzati, centri sperimentali altamente qualificati. Ma ciò che accade fuori da quel perimetro è tutt'altra storia. Quando l'intervento si sposta dalla cornice protetta del trial alla realtà eterogenea della pratica clinica, entrano in gioco variabili – individuali, professionali, organizzative – che modificano profondamente la risposta terapeutica. È questa la sfera dell'*effectiveness* che misura non più se un farmaco funziona “in astratto”, ma se funziona per davvero, cioè fra pazienti diversi, con comorbidità diverse, livelli diversi di aderenza, risorse variabili e operatori con esperienza più o meno specialistica¹⁴.

Non si tratta di una semplice dicotomia tra due tipi di approcci alla valutazione degli studi, bensì di una reale divergenza tra le conseguenze che da quegli studi si vogliono ottenere: un progetto di ricerca, infatti, può essere altamente *efficacious* senza essere affatto *effective*.

Gli esempi non mancano. È stato dimostrato, ad esempio, che nelle procedure di screening per il carcinoma epatocellulare l'ecografia ha una sensibilità del 63% nell'individuare tumori in fase precoce ed è considerata più efficace dell'alfa-fetoproteina, marcatore tumorale comunemente utilizzato nella diagnosi questo tumore. Tuttavia, in un recente studio di *effectiveness*, l'ecografia ha mostrato una sensibilità di solo 32%, paragonabile a quella dell'alfa-fetoproteina (sensibilità del 46%), soprattutto a causa della scarsa adesione ai programmi di sorveglianza e della forte variabilità legata all'operatore¹⁵.

Alla luce, quindi, di tale premessa concettuale, è ora possibile procedere con maggiore consapevolezza ad un'analisi delle conseguenze del fenomeno in esame, per poi affrontarne le cause strutturali, così da mettere a fuoco l'intreccio di fattori che ne consente la persistenza.

Sul versante delle conseguenze, la più immediata – già ampiamente evocata finora – riguarda quindi lo scarto fra ciò che funziona “al meglio” e ciò che funziona “davvero” dello studio: un'intera fascia di popolazione viene sottratta al momento in cui si costruisce l'evidenza (*efficacy*), salvo poi essere destinataria del farmaco nella realtà clinica (*effectiveness*).

Le ricadute, tuttavia, non attengono soltanto alla dimensione epistemologica. La scarsa prevedibilità della risposta terapeutica conduce, infatti, i clinici a decisioni prescrittive o eccessivamente prudenti o, all'opposto, non adeguatamente informate¹⁶. Nel primo caso, allora, la riluttanza a prescrivere terapie innovative agli anziani determinerebbe una violazione del principio di equità terapeutica¹⁷, poiché

¹⁴ Sulla differenza tra tali due modalità di valutazione degli studi clinici, cfr., *ex multis*, A.G. SINGAL *et al.*, *A primer on effectiveness and efficacy trials*, in *Clinical and translational gastroenterology*, 5, 2014, ma anche 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 e K.H. PITKALA, *Clinical trials in older people*, in *Age and Ageing*, 51, 2022, 2.

¹⁵ Cfr. A.G. SINGAL *et al.*, *op. cit.*, 1.

¹⁶ Così riconosce J.B. SCHWARTZ, *op. cit.*, 301, in cui si legge: «The consequence is that prescribers do not have the information needed to appropriately prescribe many new medications for older adults when drugs become available for clinical use. Efficacy could be lower and side effects higher in real-world older populations than reported from pivotal clinical trials of medications [...]».

¹⁷ In tema di equità in sanità, si veda il Focus S. Rossi, *Il diritto alla salute tra equità e sostenibilità*, in *BioLaw Journal – Rivista di Biodiritto*, 2, 2019. In particolare, risulta illuminante A. ROSANO, *L'equità nel sistema sanitario: evidenze epidemiologiche e possibili interventi*, in *BioLaw Journal – Rivista di Biodiritto*, 2, 2019, 52, il quale riconosce come lo stato di salute possa essere diseguale, tuttavia «[...] La parola disuguaglianza racchiude due concetti che, mutuati dalla lingua inglese, corrispondono ai termini “iniquità” (*inequity*) e “inuguaglianza” (*inequality*). Termini a volte confusi, ma che non sono intercambiabili. L'*inequity* si riferisce a differenze ingiustificate, evitabili derivanti da scarsa governance o da qualsiasi tipo di discriminazione, mentre l'*inequality* si riferisce semplicemente alla va-



esclude proprio i pazienti che, per condizione clinica, avrebbero il maggior bisogno di beneficiarne. Nel secondo, invece, l'uso di farmaci su basi evidenziali deboli compromette in modo diretto il diritto alla salute che implica l'accesso a cure sicure, appropriate e fondate su dati realmente rappresentativi della popolazione cui sono destinate.

Delineate così le conseguenze del fenomeno, l'attenzione può essere ora rivolta alle cause che lo determinano. Bisogna però considerare come non tutte le esclusioni siano giustificate: alcune sì rispondono a esigenze cliniche o metodologiche, ma altre risultano del tutto arbitrarie, legate a timori o vincoli organizzativi¹⁸. Tralasciando queste ultime e per rendere più chiara l'analisi che segue, le cause verranno schematizzate in tre grandi categorie: (i) fattori fisiologici e clinici; (ii) problematiche connesse al consenso informato; (iii) difficoltà e vincoli di tipo logistico e/o organizzativo.

Innanzitutto, tra le ragioni principali della sottorappresentazione degli anziani nei trial clinici vi sono fattori di natura fisiologica e clinica. Occorre a questo punto precisare però come la letteratura scientifica ha da tempo superato una concezione indifferenziata dell'età avanzata, distinguendo tra "fit older adults" – soggetti anziani in possesso dei requisiti clinici per l'arruolamento e in grado di tollerare i trattamenti sperimentali – e "frail older adults", caratterizzati da una ridotta capacità intrinseca, maggiore vulnerabilità agli stress esterni e da un aumentato rischio di esiti clinici avversi, quali mortalità, ospedalizzazioni e reazioni indesiderate¹⁹. Chiaro è, dunque, che non tutti gli anziani sono fragili e la fragilità può presentarsi anche in individui di età inferiore ai 65 anni con patologie croniche e progressivamente invalidanti²⁰.

Tra i fattori clinici maggiormente incidenti sulla fragilità figurano la comorbidità²¹ e la polifarmacoterapia²², condizioni largamente prevalenti nella popolazione anziana e che, già in sede di disegno dei proto-

riabile distribuzione delle risorse di salute conseguente a fattori genetici, anagrafici o altri fattori ritenuti "inevitabili" o "eticamente accettabili". L'iniquità evoca l'indignazione morale, è ingiusta e indifendibile, che causa morti e malattie evitabili».

¹⁸ Ad esempio, in un'analisi condotta nel 2011 su 251 studi sull'insufficienza cardiaca, gli autori hanno dimostrato come 64 di essi (ovvero il 25,5%) avesse escluso gli anziani in modo del tutto arbitrario, esclusione significativamente più comune negli studi condotti nell'Unione europea che negli Stati Uniti (32,3% vs 16,2%) e negli studi sui farmaci sponsorizzati da istituzioni pubbliche rispetto a quelli da enti privati (35,6% vs 13,9%), in A. CHERUBINI *et al.*, *op. cit.*

¹⁹ Così in A. P. HERRERA *et al.*, *Disparate Inclusion of Older Adults in Clinical Trials: Priorities and Opportunities for Policy and Practice Change*, in *American Journal of Public Health*, 100, 2010, 107.

²⁰ Cfr., sul punto, M. DENKINGER *et al.*, *Inclusion of functional measures and frailty in the development and evaluation of medicines for older adults*, in *The Lancet Healthy Longevity*, 4, 2023, in cui, muovendo dalla constatazione della persistente esclusione dei soggetti anziani fragili dalle sperimentazioni cliniche, gli autori formulano specifiche raccomandazioni volte a promuovere l'inclusione di misure funzionali nei protocolli di sviluppo e valutazione dei medicinali destinati alla popolazione anziana.

²¹ In medicina, è la presenza contemporanea nello stesso soggetto di due o più malattie. Cfr. *Comorbidità*, in *Enciclopedia Treccani*, [https://www.treccani.it/vocabolario/comorbidita_res-5877fd53-7f19-11ea-ad1b-00271042e8d9_\(Neologismi\)/?search=comorbidità%2F](https://www.treccani.it/vocabolario/comorbidita_res-5877fd53-7f19-11ea-ad1b-00271042e8d9_(Neologismi)/?search=comorbidità%2F) (ultima consultazione d.d. 13/12/2025).

²² Non c'è una definizione universalmente condivisa di polifarmacoterapia, ma quella più utilizzata in letteratura fa riferimento prescrizione/assunzione concomitante di due o più farmaci appartenenti o meno alla stessa classe terapeutica, cfr. *Indicatori per valutare la qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione anziana: la polifarmacoterapia*, in Agenzia Italiana del Farmaco, 28 agosto 2013, <https://www.aifa.gov.it/-/indicatori-per-valutare-la-qualita-della-prescrizione-farmacologica-nella-popolazione-anziana-la-polifarmacoterapia> ultima consultazione d.d. 13/12/2025).

colli sperimentali, vengono spesso assunte come criteri di esclusione dai trial clinici. Nel primo caso, infatti, la presenza concomitante di più patologie croniche rende più complessa l'interpretazione degli esiti e aumenta il rischio di eventi avversi. Analogamente, l'assunzione simultanea di più farmaci solleva timori legati alle interazioni farmacologiche, alla variabilità farmacocinetica e farmacodinamica e alla maggiore probabilità di reazioni indesiderate.

Ad esempio, in uno studio del 2011 condotto su 251 *trial* relativi all'insufficienza cardiaca e volto ad analizzare i principali fattori di esclusione degli anziani, gli autori hanno evidenziato come l'80% degli studi esaminati avesse escluso soggetti anziani in presenza di comorbidità, mentre il 18,7% li avesse esclusi in ragione dell'uso concomitante di più farmaci, sebbene tali esclusioni risultassero talora formulate in termini generici, senza l'indicazione di specifiche patologie o terapie, rivelando così un approccio prudentiale spesso tradotto in criteri di esclusione poco motivati²³.

Sebbene, dunque, i fattori clinici e, più in generale, le condizioni di compromissione fisica o cognitiva risultino tra le cause più immediatamente richiamate, essi non esauriscono le ragioni del fenomeno che si va analizzando.

Una seconda area critica attiene infatti alle problematiche connesse al consenso informato²⁴. Nei soggetti anziani, specie in presenza di decadimento cognitivo, deficit sensoriali o basso livello di alfabetizzazione sanitaria, il percorso di formazione di un consenso effettivamente libero e consapevole risulta indubbiamente più complesso. Tali difficoltà, tuttavia, vengono a volte affrontate non attraverso l'adozione di misure di supporto alla capacità decisionale o di adattamenti procedurali idonei a garantire l'autodeterminazione del soggetto, bensì mediante l'esclusione preventiva del potenziale partecipante²⁵.

A ciò si aggiungano le incertezze operative legate al coinvolgimento di rappresentanti legali o *caregiver* che finiscono spesso per disincentivare l'arruolamento di soggetti anziani, anziché favorirne una partecipazione adeguatamente assistita. Ad esempio, uno studio condotto su pazienti over 70 e volto ad identificare le principali motivazioni che spingono gli anziani a non partecipare agli studi clinici, ha evidenziato come l'adesione alla ricerca sarebbe percepita come più agevole qualora fosse previsto un coinvolgimento strutturato di coniugi o familiari, da cui tali soggetti frequentemente dipendono tanto nelle decisioni sanitarie quanto nell'organizzazione della vita quotidiana²⁶.

Infine, ulteriore categoria di cause è rappresentata dalle difficoltà di natura logistica e organizzativa. La partecipazione a un trial clinico presuppone, infatti, il rispetto di protocolli spesso complessi, la presenza

²³ Così in A. CHERUBINI *et al.*, *op. cit.*

²⁴ Sulla complessità del consenso nelle persone anziane cfr. L.F. POST, J. BLUSTEIN, *Handbook for Health Care Ethics Committees*, Baltimore, 2021, Chapter 7.

²⁵ Illuminante sul punto è J.S. BARRON *et al.*, *Informed consent for research participation in frail older person*, in *Ageing Clinical and Experimental Research*, 16, 2004.

²⁶ E.R. MARCANTONIO *et al.*, *Maximizing Clinical Research Participation in Vulnerable Older Persons: Identification of Barriers and Motivators*, in *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(8), 2008, 1524. Nel contributo, gli autori riportano alcune dichiarazioni raccolte direttamente dai pazienti anziani intervistati, dalle quali emergono con chiarezza le difficoltà percepite nella partecipazione alla ricerca clinica; in particolare, uno dei partecipanti afferma: «I have been married 52 years, and my wife is my biggest support. I can't involve myself in anything no matter how strongly I feel about it unless she approves. I think it is best that her and my children be present when I am being asked about such things. After all they will be as involved in the research as I since they will have to bring me here».



a visite di *follow-up* ravvicinate e l'accesso a centri sperimentali non sempre facilmente raggiungibili. Per molti anziani, in particolare se fragili o con ridotta autonomia funzionale, tali requisiti costituiscono un ostacolo concreto all'esercizio del diritto di partecipare alla ricerca, aggravato dalla dipendenza da reti di supporto familiare o assistenziale. Anche in questo caso, esigenze organizzative e di efficienza della sperimentazione finiscono per operare come barriere indirette all'inclusione, contribuendo a rafforzare meccanismi di esclusione sistematica difficilmente giustificabili²⁷.

È su questo terreno allora, segnato da un equilibrio fragile tra tutela della vulnerabilità e diritto all'accesso alla ricerca, che emergono interrogativi che travalicano il piano scientifico per investire direttamente la dimensione giuridica: occorre a questo punto valutare l'adeguatezza degli strumenti normativi e regolatori attuali e considerare eventualmente anche soluzioni complementari capaci di garantire equità, proporzionalità e inclusione nella sperimentazione.

3. Le risposte del diritto

Se si ha riguardo alla produzione normativa e regolatoria in materia, sicuramente è evidente come i tentativi non siano mancati, sebbene la loro efficacia risulti inevitabilmente variabile a seconda della natura dello strumento adottato²⁸.

Innanzitutto, a livello internazionale, non si può prescindere dall'impegno dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), organismo che riunisce le principali autorità regolatorie farmaceutiche globali – tra cui EMA, FDA e PMDA – fondato con l'obiettivo promuovere l'armonizzazione delle linee guida in materia di sviluppo e regolazione dei prodotti farmaceutici²⁹.

Espressione di tale attività regolatoria, nonché pietra miliare del fenomeno in esame, sono le Linee Guida ICH E7 "Studies in Support of Special Populations: Geriatrics" pubblicate nel 1993 e successivamente integrate nel 2010³⁰. Esse affermano, in via generale, il principio secondo cui «[...] Patients entering clinical trials should be reasonably representative of the population that will be later treated by the drug», riconoscendo così l'esigenza che la popolazione geriatrica sia adeguatamente rappresentata negli studi clinici³¹.

In tale prospettiva, la guida raccomanda di evitare esclusioni arbitrarie fondate su comorbidità o polifarmacoterapia, precisando che «It is important [...] not to exclude unnecessarily patients with concomi-

²⁷ E.R. MARCANTONIO *et al.*, *op. cit.*, 1524. Con riferimento alle difficoltà logistiche di partecipazione, gli autori qui evidenziano che, alla domanda relativa al luogo preferibile per lo svolgimento dello studio, la quasi totalità dei partecipanti (49 su 50, pari al 98%) ha espresso una netta preferenza per la conduzione delle attività di ricerca presso il proprio domicilio, anziché presso un centro sperimentale; inoltre, 14 soggetti (28%) hanno dichiarato che non avrebbero preso parte allo studio qualora fosse stato richiesto loro di recarsi in ospedale.

²⁸ Per una panoramica sul tema, cfr. S.C. MARKHAM *et al.*, *International responses addressing the underrepresentation of older people in clinical research*, in *Australasian Journal on Ageing*, 42, 2023.

²⁹ *About ICH: Mission*, disponibile su <https://www.ich.org/page/mission> (ultima consultazione d.d. 14.12.25).

³⁰ International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, 24 giugno 1993, nonché *E7 Questions & Answers: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, 16 luglio 2010, entrambi i testi disponibili su <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (ultima consultazione d.d. 14.12.25).

³¹ *Ivi*, par. II.

tant illnesses; it is only by observing such patients that drug-disease interactions can be detected. [...]»³².

Successivamente, l'integrazione del 2010 – adottata alla luce dell'incremento numerico e dell'eterogeneità della popolazione geriatrica, nonché dei progressi intervenuti in ambito farmacocinetico e farmacodinamico³³ – ha ulteriormente consolidato tali principi disponendo che, nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i dati siano presentati per differenti fasce d'età, al fine di consentire una valutazione dell'efficacia terapeutica e del profilo di sicurezza nei diversi sottogruppi anagrafici.

Le linee guida riconoscono, peraltro, che singoli studi clinici possano non disporre di un numero sufficiente di pazienti anziani per consentire analisi statisticamente robuste, chiarendo che in questo caso tali valutazioni dovranno essere condotte su dati aggregati provenienti da più trial, purché ne venga verificata la coerenza complessiva («Any such analyses will need to consider consistency across studies»)³⁴. In questo modo, ICH E7 non si è limitata a ribadire in termini astratti il principio della rappresentatività della popolazione geriatrica, ma ne promuove una progressiva traduzione in criteri operativi, mostrando al contempo consapevolezza delle criticità applicative che caratterizzano la sperimentazione clinica con questi soggetti.

Tali linee guida risultano oggi ampiamente richiamate nei documenti regolatori relativi alla sperimentazione clinica in numerosi ordinamenti. Esse non sono tuttavia, di per sé, giuridicamente vincolanti, presentando una tipica natura di *soft law*³⁵: la loro effettività dipende cioè dalle diverse modalità di recepimento dei sistemi coinvolti nonché dall'eventuale previsione di meccanismi idonei a renderle cogenti. Ne consegue che, a fronte di un quadro di principi sostanzialmente condivisi sul piano internazionale, gli ordinamenti hanno adottato soluzioni differenziate, oscillando tra modelli fondati sulla persuasione regolatoria e approcci caratterizzati da obblighi giuridici stringenti, come si avrà modo di osservare analizzando, nei paragrafi che seguono, le esperienze statunitense ed europea.

3.1. ... negli Stati Uniti

Nel contesto statunitense, il fenomeno è emerso con particolare evidenza già a partire dagli anni Novanta, dando luogo a una stratificazione di interventi regolatori che, analogamente a quanto osservato sul piano internazionale, si è inizialmente sviluppata attraverso strumenti di *soft law*, affidati prevalentemente all'azione della *Food and Drug Administration* (FDA).

³² *Ivi*, par. IV.

³³ *E7 Questions & Answers: Studies in Support of Special Populations: Geriatric*, cit., 1. Qui si osserva infatti che «with the increasing size of the geriatric population (including patients 75 and older) and in view of the recent advances in pharmacokinetics and pharmacodynamics since the ICH E7 guideline was established in 1993, the importance of geriatric data (from the entire spectrum of the geriatric patient population) in a drug evaluation program has increased». In particolare, viene previsto che nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, «[...] data should be presented for various age groups (for example <65, 65–74, 75–84 and >85)» al fine di consentire una valutazione della coerenza dell'efficacia terapeutica e del profilo di sicurezza nei diversi sottogruppi anagrafici.

³⁴ *Ibid.*

³⁵ Un'analisi sulla recente tendenza al massiccio utilizzo degli strumenti di *soft law* si trova in V. DESANTIS, *L'avanzata del soft-law e l'arretramento della partecipazione democratica. Spunti e riflessioni sulle tendenze della normazione*, in *Nuove Autonomie – Rivista quadrimestrale di diritto pubblico*, 1, 2025, 427 ss.



In tale fase, l'approccio adottato dall'autorità regolatoria si è fondato principalmente sull'emanazione di linee guida e documenti di indirizzo volti a promuovere una maggiore inclusività dei trial clinici, senza tuttavia introdurre obblighi giuridicamente vincolanti per i promotori degli studi.

In tal senso, la *Guideline for the Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly* del 1989 ha affermato il principio secondo cui la popolazione arruolata negli studi clinici dovrebbe riflettere quella destinata a ricevere il trattamento una volta immesso sul mercato³⁶.

Questo orientamento è stato successivamente ribadito e rafforzato con la pubblicazione, nel 2012, della *Guidance for Industry: E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, documento che ha chiarito e sviluppato le indicazioni contenute nelle linee guida ICH E7, fornendo al contempo raccomandazioni operative volte a migliorare l'inclusione dei soggetti anziani nei programmi di sviluppo dei farmaci. In particolare, la FDA ha qui richiamato l'attenzione sull'uso di limiti massimi di età non giustificati, nonché sull'esclusione sistematica di pazienti con comorbidità o in trattamento con più farmaci³⁷.

Nel corso degli anni successivi, ulteriori raccomandazioni e iniziative sono state adottate a sostegno dei medesimi principi, tra cui il workshop del 2021 intitolato "Roadmap to 2030 for New Drug Evaluation in Older Adults", un incontro che ha riunito stakeholder nazionali e internazionali con l'obiettivo di discutere criticità e strategie operative per favorire una maggiore inclusione degli anziani negli studi clinici³⁸.

Tuttavia, nonostante la continuità e l'articolazione di tali interventi, l'evidenza empirica ha mostrato come il ricorso prevalente a strumenti di *soft law* non sia stato sufficiente a incidere in modo significativo sulle prassi di arruolamento, lasciando sostanzialmente invariati i livelli di sottorappresentazione degli anziani nei trial clinici. A conferma di tali limiti, un ampio studio condotto su 166 trial clinici a supporto di 44 nuove autorizzazioni FDA tra il 2010 e il 2019 (per un totale di 229.558 partecipanti) ha evidenziato una persistente sottorappresentazione delle fasce di età più avanzate. In particolare, mentre i soggetti tra i 60 e i 74 anni risultavano arruolati in proporzione sostanzialmente coerente rispetto alle patologie considerate, i pazienti oltre i 75 o 80 anni sono apparsi fortemente sottorappresentati: ad esempio, nei trial sul carcinoma polmonare gli over 75 costituiscono solo il 7,3% dei partecipanti, a fronte di una popolazione reale pari al 42,8%³⁹.

È proprio alla luce di tale scarto persistente tra principi regolatori ed evidenze applicative che si colloca l'adozione, nel 2017, della *Inclusion Across the Lifespan Policy* (IAL), elaborata dai *National Institutes of*

³⁶ Food and Drug Administration, *Guideline for the Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly*, Novembre 1989, disponibile su <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-drugs-likely-be-used-elderly> (ultima consultazione d.d. 17.12.25). Nella prefazione si legge, infatti: «The guideline is intended to encourage routine and thorough evaluation of the effects of drugs in elderly populations so that physicians will have sufficient information to use drugs properly in their older patients».

³⁷ Food and Drug Administration, *Guidance for Industry, E7 Studies in Support of Special Populations; Geriatrics; Questions and Answers*, Marzo 2012, disponibile su <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e7-studies-support-special-populations-geriatrics-questions-and-answers> (ultima consultazione d.d. 17.12.25).

³⁸ Cfr. Q. Liu *et al.*, *Roadmap to 2030 for Drug Evaluation in Older Adults*, in *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 112(2), 2022. Il contributo costituisce il documento conclusivo dell'omonimo workshop promosso dalla FDA. In particolare, nel paragrafo "Background" è offerta una ricostruzione sistematica delle principali iniziative e degli atti adottati dall'Agenzia nel tempo per contrastare il fenomeno della sottorappresentazione degli anziani negli studi clinici.

³⁹ S.W.J. LAU *et al.*, *Participation of Older Adults in Clinical Trials for New Drug Applications and Biologics License Applications From 2010 Through 2019*, in *JAMA network open*, 5(10), 2022, in particolare 3 ss.

Essays

Health (NIH)⁴⁰. Con tale intervento si assiste a un significativo mutamento di approccio: la promozione dell'inclusività anagrafica non è più affidata esclusivamente a raccomandazioni o linee guida, ma viene ancorata a un obbligo giuridicamente vincolante, operante quale condizione per l'accesso ai finanziamenti pubblici alla ricerca.

La IAL impone, infatti, che tutte le ricerche cliniche finanziate dai NIH prevedano l'inclusione di soggetti di tutte le età, salvo che sussistano motivate e documentate ragioni di natura scientifica o etica. In questo senso, ogni proposta di ricerca deve esplicitare le modalità attraverso cui verrà garantita la partecipazione delle diverse fasce anagrafiche, mentre eventuali esclusioni devono essere puntualmente giustificate e ricondotte a un elenco circoscritto di motivazioni ammissibili, ancorate a criteri oggettivi e verificabili.

Resta tuttavia da verificare se tale irrigidimento dell'assetto regolatorio sia stato effettivamente in grado di colmare le criticità emerse sul piano applicativo, interrogativo che assume particolare rilievo se esteso all'analisi delle soluzioni adottate in altri ordinamenti.

3.2. ... in Europa

Anche nell'ordinamento europeo, il problema della sottorappresentazione della popolazione geriatrica nella sperimentazione clinica è stato affrontato attraverso un percorso graduale, caratterizzato da una prima fase di regolazione *soft*, affidata a strumenti di indirizzo e coordinamento, e, solo successivamente, da una torsione verso modelli normativi giuridicamente vincolanti.

In una prima fase, l'Agenzia Europea per i Medicinali (allora EMEA) pubblicò un rapporto su richiesta della Commissione Europea, finalizzato a valutare l'adeguatezza delle linee guida esistenti rispetto alle esigenze della popolazione anziana e alla ICH E7. Questo documento evidenziava che, sebbene molte linee guida fossero formalmente conformi ai requisiti internazionali, mancava una specifica attenzione nei confronti dei soggetti *very elderly* e raccomandava di aggiornare e dettagliare ulteriormente le indicazioni regolatorie, inclusa la definizione di limiti anagrafici e criteri per la rappresentatività geriatrica nei programmi clinici⁴¹.

Sulla scia di tali osservazioni, l'EMA adottò nel 2011 un atto specifico, ovvero la *Geriatric Medicines Strategy*. La strategia era finalizzata, in particolare, a garantire che i medicinali destinati alle persone anziane fossero adeguatamente studiati per qualità, sicurezza ed efficacia, oltre che a migliorare la disponibilità di informazioni utili alla prescrizione dei farmaci in tale fascia di età⁴². Per conseguire tali obiettivi la

⁴⁰ National Institutes of Health, *NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Individuals Across the Lifespan as Participants in Research Involving Human Subjects*, adottata il 19 dicembre 2017 ed applicabile alle domande proposte dopo il 25 gennaio 2019, disponibile su <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-18-116.html> (ultima consultazione d.d. 18.12.25).

⁴¹ EMEA/498920/2006, *Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use*, 14 dicembre 2006, disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/medicines-older-people> (ultima consultazione d.d. 18.12.25).

⁴² EMA/CHMP/137793/2011, *Geriatric medicines strategy*, 23 febbraio 2011, disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/medicines-older-people> (ultima consultazione d.d. 18.12.25).



strategia prevedeva strumenti operativi concreti, tra cui una *task force* dedicata, l'identificazione di specifici strumenti nonché lo sviluppo di linee guida apposite⁴³.

Tuttavia, almeno nel breve periodo, la strategia non si tradusse in un mutamento significativo delle prassi regolatorie. Nell'ambito, infatti, dello stesso programma di attuazione della *Strategy*, nel 2013 l'EMA condusse un'analisi volta a verificare se le linee guida nazionali emanate o emendate dal 2011 al 2013 riflettessero in modo adeguato i contenuti e i principi sanciti dalla ICH E7⁴⁴. L'obiettivo era quello di valutare lo stato di avanzamento, nonché le persistenti criticità, nell'integrazione delle esigenze della popolazione geriatrica all'interno del processo regolatorio europeo. L'esito dell'analisi risultò tuttavia significativo: «[...] 93% (n = 26) of the analysed guidelines did not fully comply with ICH E7 requirements [...]», circostanza che indusse l'Agenzia a formulare specifiche osservazioni correttive e richieste di miglioramento⁴⁵.

Successivamente a tale produzione giuridica *soft*, l'Unione europea è intervenuta con una disciplina pienamente vincolante, rappresentata dall'adozione del Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano⁴⁶. Il regolamento introduce una procedura unica e armonizzata per l'autorizzazione e la conduzione degli studi clinici in tutti gli Stati membri, superando la frammentazione delle discipline nazionali e perseguendo una duplice finalità: da un lato, garantire un elevato livello di tutela dei diritti, della sicurezza, della dignità e del benessere dei partecipanti alla sperimentazione; dall'altro, favorire lo sviluppo di studi clinici idonei a produrre evidenze scientifiche affidabili e robuste, funzionali alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali destinati all'immissione in commercio⁴⁷.

Con riferimento al fenomeno in esame, non può negarsi che il regolamento recepisca, almeno in termini valoriali, l'esigenza di una maggiore rappresentatività delle popolazioni coinvolte nella sperimentazione. Innanzitutto, il Considerando 14 stabilisce 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 di sperimentazione clinica». Sul piano poi propriamente prescrittivo, l'art. 6, in combinato disposto con il par. 17 lett. y) dell'Allegato 1, stabilisce che la domanda di autorizzazione di una sperimentazione debba essere valutata tenendo conto, tra gli altri, della rilevanza della stessa «[...] anche per quanto riguarda la rappresentatività dei gruppi di soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica rispetto alla popolazione destinataria del trattamento»; in caso contrario, ovvero «[...] nel caso in cui un determinato gruppo di genere o di età sia escluso dalle sperimentazioni cliniche o vi risulti sottorappresentato [è necessaria] una spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione».

⁴³ *Ivi*, par. 3 «Actions».

⁴⁴ EMA/352591/2013, *Report analysis of scientific guidelines - European Medicines Agency Geriatric Medicines Strategy*, 17 ottobre 2013, disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/medicines-older-people> (ultima consultazione d.d. 18.12.25).

⁴⁵ *Ivi*, 2.

⁴⁶ Reg. (UE) n. 536/2014. *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*. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014; L158:1-76.

⁴⁷ Così in M. FASAN, C.M. REALE, *op. cit.*, 260-261.

Tuttavia, nonostante il carico fortemente programmatico delle disposizioni in parola, l'effetto complessivo che deriva dall'applicazione del regolamento nel suo insieme appare ancora distante da una piena attuazione del principio di rappresentatività. Accanto, infatti, a enunciazioni che sembrano orientate a promuovere l'inclusione, il regolamento adotta, nelle disposizioni di dettaglio, un approccio marcatamente prudentiale, se non apertamente protezionistico che rischia così di tradursi in un ulteriore incentivo all'esclusione degli anziani dalla sperimentazione clinica⁴⁸.

Lo scarto tra enunciazione di principio e disciplina applicativa emerge, inoltre, con particolare evidenza nella regolazione del consenso informato che diviene così uno dei principali fattori di esclusione indiretta.

Sul punto, infatti, la disciplina dettata dall'art. 31 del regolamento, dedicata alle sperimentazioni cliniche condotte su soggetti incapaci, incide fortemente sul fenomeno in esame in quanto è abbastanza comune, nella prassi applicativa, che gli anziani si trovino in condizioni tali per cui la loro capacità di esprimere un consenso informato alla sperimentazione sia indebolito. La norma in questi casi, infatti, animata dall'obiettivo di rafforzare le garanzie di tutela, subordina la partecipazione di tali soggetti alla sperimentazione alla condizione che non sia possibile ottenere risultati di analoga validità scientifica mediante studi condotti su soggetti capaci di prestare il consenso⁴⁹.

3.3. Missione (in)compiuta

Gli sforzi normativi e regolatori fino a qui richiamati consentono di giungere ad una valutazione critica della loro effettiva capacità di incidere sul fenomeno di cui ci andiamo occupando nel presente lavoro.

In primo luogo, è necessario riconoscere un certo pregio alla regolazione di tipo *soft*: pur, infatti, difettando di vincolatività formale e collocandosi al di fuori dei tradizionali meccanismi di coercizione giuridica, ha comunque contribuito in modo significativo alla costruzione di un quadro di riferimento condiviso, incidendo sulle modalità di problematizzazione del tema e sull'emersione di standard regolatori progressivamente interiorizzati dagli attori della sperimentazione clinica.

In questa prospettiva, la *soft law* ha infatti operato non tanto come fonte immediatamente prescrittiva, quanto piuttosto come dispositivo di orientamento delle prassi, capace di influenzare la progettazione degli studi clinici, la valutazione regolatoria e le aspettative delle autorità competenti. Essa ha inoltre svolto una funzione di anticipazione della *hard law*, favorendo la sedimentazione di principi – quali quello della rappresentatività delle popolazioni oggetto di studio – che, pur inizialmente formulati in termini programmatici, hanno progressivamente acquisito rilevanza giuridica attraverso il loro recepimento in strumenti più incisivi o in pratiche amministrative consolidate⁵⁰.

⁴⁸ Così osserva, in riferimento a tutti i soggetti fragili, V. CAPPELLI, *op. cit.*, 321-322.

⁴⁹ Art. 31, co. 1, lett. e), Reg. (UE) n. 536/2014, cit., il quale prevede che: «1. Nel caso di soggetti incapaci che non hanno fornito, o non hanno rifiutato di fornire, il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è possibile esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, son soddisfatte tutte le seguenti condizioni: [...] e) è essenziale che la sperimentazione clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca[...]».

⁵⁰ Sebbene riferita a un ambito tematico distinto, segnatamente quello della tutela delle persone trans, giunge a conclusioni analoghe V. DESANTIS, *Soft-law e tutela delle persone trans nell'integrazione europea*, in *BioLaw Journal – Rivista BioDiritto*, 3, 2024, 166.



Un esempio virtuoso in tal senso è rappresentato dal Regno Unito. Il *National Institute for Health Research* (NIHR), infatti, principale ente finanziatore della ricerca clinica britannica, pur inserendosi nel solco della tendenza alla regolazione informale, non si è però limitato all'emanazione di mere dichiarazioni di principio. Dopo aver riconosciuto l'esistenza del fenomeno e la problematica dei cosiddetti «*under-served groups*»⁵¹, ha sviluppato, attraverso l'iniziativa INCLUDE⁵², una serie di strumenti operativi – quali *roadmap* e *checklist* – destinati a ricercatori, sponsor e revisori etici, al fine di promuovere una progettazione degli studi più inclusiva e coerente con la composizione reale della popolazione target.

Tuttavia, nonostante tali esempi pregevoli, la *soft law* presenta, come è intuibile, limiti ontologici difficilmente superabili. Le raccomandazioni e i *framework*, infatti, per quanto articolati e originati dai più nobili intenti, restano strumenti privi di forza cogente e, oltre a consacrare un cambio di visioni, «[...] non sembra[no] in grado di poter fare ancora molto altro»⁵³.

Il fatto che la loro efficacia dipenda fortemente dalla buona volontà dei promotori e dalla capacità dei singoli sistemi nazionali di recepirle, determinando nella prassi un'indeterminatezza giuridicamente intollerabile, rende ineludibile il ricorso a strumenti di *hard law*, ove si intenda effettivamente incidere in modo strutturale e sistemico sulle dinamiche di esclusione.

Allo stato attuale, tuttavia, nemmeno la via regolatoria tradizionale sembra aver garantito risultati pienamente soddisfacenti.

Emblematico è, in tal senso, il caso degli Stati Uniti, ove l'adozione di una disciplina formalmente vincolante – quale la *Inclusion Across the Lifespan Policy* (IAL) – si è scontrata con limiti strutturali legati alla complessa interazione tra finanziamento pubblico e privato e alla frammentazione del sistema di ricerca. La circostanza, infatti, che essa sia limitata alle sole ricerche finanziate dai NIH, ha compromesso in modo significativo la sua reale possibilità di incidere sul contenimento del fenomeno, in quanto restano escluse le sperimentazioni promosse dall'industria farmaceutica o da altri soggetti privati che però costituiscono una porzione rilevante della ricerca clinica statunitense.

Sul punto, infatti, un'analisi empirica condotta a un anno dall'entrata in vigore della politica IAL, avente ad oggetto la rappresentanza degli anziani negli studi cardiovascolari, non ha infatti rilevato miglio-

⁵¹ Secondo il progetto NIHR-INCLUDE, non esiste una definizione univoca di *under-served groups*. Tali gruppi sono piuttosto individuati sulla base di una serie di caratteristiche ricorrenti, tra cui: (i) un livello di inclusione nella ricerca clinica inferiore a quello atteso sulla base delle stime di prevalenza nella popolazione di riferimento; (ii) un carico assistenziale e sanitario elevato, non adeguatamente riflesso nel volume di studi clinici progettati specificamente per tali gruppi; (iii) differenze significative nel modo in cui i soggetti rispondono agli interventi sanitari o interagiscono con i servizi di cura, che risultano tuttavia sistematicamente trascurate nella progettazione e conduzione della ricerca. Cfr. NIHR-INCLUDE Project, *Improving inclusion of under-served groups in clinical research*, par. «What is an under-served group?», disponibile su <https://www.nihr.ac.uk/improving-inclusion-under-served-groups-clinical-research-guidance-include-project> (ultima consultazione d.d. 19.12.25).

⁵² Il progetto INCLUDE (*Innovations in Clinical Trial Design and Delivery for the Under-served*) è stato commissionato nel 2017 dal *National Institute for Health Research* (NIHR) e concluso nel 2021, con l'obiettivo di affrontare la sottorappresentazione dei gruppi *under-served* nella ricerca sanitaria e assistenziale, promuovendo modelli di sperimentazione clinica maggiormente inclusivi e idonei a migliorare la qualità dell'assistenza e degli esiti di salute. Per una descrizione del progetto e dei relativi strumenti operativi, si veda NIHR, *INCLUDE Project*, disponibile all'indirizzo <https://www.nihr.ac.uk/improving-inclusion-under-served-groups-clinical-research-guidance-include-project> (ultima consultazione d.d. 19.12.25).

⁵³ V. DESANTIS, *Soft-law e tutela delle persone trans nell'integrazione europea*, cit., 166.

menti significativi nei tassi di inclusione⁵⁴. Una quota consistente degli studi continuava a prevedere limiti di età superiori o criteri di esclusione indirettamente penalizzanti per la popolazione anziana, fondati su condizioni quali disabilità fisica, comorbilità, deterioramento cognitivo o ridotta aspettativa di vita. Inoltre, la maggior parte degli studi esaminati non contemplava endpoint specificamente rilevanti per tale popolazione, quali mobilità, capacità funzionale o qualità della vita.

Conclusioni in larga misura convergenti emergono anche da una revisione sistematica degli studi clinici su patologie cardiovascolari, oncologiche e sul diabete di tipo 2 condotti tra il 2010 e il 2021. L'analisi mostra come gli studi finanziati dal NIH presentino, in media, un grado di inclusività maggiore rispetto a quelli sponsorizzati da soggetti privati, elemento che introduce un margine di cauto ottimismo. Tuttavia, la persistente applicazione di criteri di esclusione sostanziali e la limitata considerazione di esiti clinicamente significativi per la popolazione anziana impediscono di trarre conclusioni definitive circa l'effettiva capacità della *hard law* statunitense di incidere in modo strutturale sulle prassi di arruolamento⁵⁵.

In Europa, invece, la disciplina cogente offerta dal Reg. (UE) n. 536/2014 mostra un effetto più diretto, ma l'approccio marcatamente prudenziale in tema di consenso informato e protezione dei soggetti vulnerabili riduce, nella pratica, l'inclusione degli anziani, creando un divario tra principi dichiarati e applicazione concreta.

Nel complesso, quindi, emerge come la coesistenza di *soft law* e *hard law* possa creare un quadro normativo potenzialmente solido, ma comunque richiede un attento ripensamento degli esistenti strumenti operativi. Riflessioni come queste aprono quindi la strada alla valutazione di ulteriori possibili soluzioni che, corroborando il quadro regolatorio, mirino nel concreto a migliorare l'inclusione della popolazione geriatrica nei trial clinici.

4. Quando la regolazione non basta: alcune proposte operative

Le considerazioni svolte fino a questo momento consentono di formulare una prima conclusione di ordine generale: tanto la *hard law* quanto la *soft law* costituiscono strumenti assolutamente necessari, ma non sufficienti, ai fini di un effettivo superamento delle dinamiche di sottorappresentazione della popolazione anziana nella sperimentazione clinica.

Se è vero, infatti, che l'intervento normativo e para-normativo ha contribuito a rendere il problema visibile, nominabile e giuridicamente rilevante, è altrettanto evidente come il fenomeno continui a riprodursi in larga misura al di sotto della soglia della regolazione formale: forse perché alcune specifiche opzioni regolatorie si sono rivelate, in concreto, scarsamente efficienti; forse perché si tratta di un fenomeno caratterizzato da un grado di complessità tecnica tale da sottrarsi, almeno in parte, alla presa della norma. Tale dinamica, infatti, tende a radicarsi nelle prassi organizzative, nelle scelte metodologiche e nei meccanismi concreti di progettazione e conduzione degli studi, ossia in quei contesti operativi – il la-

⁵⁴ M.G. NANNA *et al.*, *Representation of Older Adults in Cardiovascular Disease Trials Since the Inclusion Across the Lifespan Policy*, in *JAMA Internal Medicine*, 180(11), 2020.

⁵⁵ D. NGUYEN *et al.*, *Age-based exclusions in clinical trials: A review and new perspectives*, in *Contemporary Clinical Trials*, 114, 2022.



Essays

boratorio, il centro di ricerca, il protocollo sperimentale – nei quali l'intervento giuridico fatica strutturalmente a penetrare.

In tale prospettiva, la sottorappresentazione non può essere letta esclusivamente come il risultato di lacune o insufficienze del quadro giuridico, ma va piuttosto compresa come un esito sistemico di decisioni cumulative, spesso apparentemente neutrali, che intervengono nelle fasi "a valle" della norma. È in questi snodi, più che nella formulazione astratta dei principi, che si giocano in concreto le possibilità di inclusione o, al contrario, di esclusione.

Muovendo da tali premesse, appare dunque affiancare alla dimensione regolatoria alcuni strumenti operativi capaci di incidere direttamente sulle prassi sperimentali, vagliandone contestualmente l'efficacia.

4.1. Migliorare i dati: l'analisi disaggregata e sistemi di intelligenza artificiale

Un primo snodo cruciale riguarda le modalità di raccolta, analisi e interpretazione dei dati che sono coinvolti nei processi di sperimentazione.

In questa prospettiva, uno strumento operativo capace di incidere concretamente sulle dinamiche di sottorappresentazione potrebbe consistere nella c.d. analisi disaggregata dei dati, ovvero la scomposizione e l'analisi di singole unità secondo caratteristiche quali sesso, età, luogo geografico, o disabilità che nell'analisi aggregata rischiano di perdersi⁵⁶. La rilevanza operativa della disaggregazione per età è stata recentemente ribadita anche a livello internazionale, laddove l'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile dell'ONU⁵⁷, nell'attuazione del principio fondamentale del «leave no one behind», all'Obiettivo 17.18 invita i paesi ad aumentare la disponibilità di dati disaggregati per reddito, sesso, età, razza, etnia, stato migratorio, disabilità, collocazione geografica e altre caratteristiche rilevanti nei contesti nazionali⁵⁸.

Tuttavia, il quadro normativo vigente prevede solo riferimenti embrionali alla rappresentatività della popolazione, senza rendere vincolante la disaggregazione dei dati come requisito metodologico.

Ne deriva che anche un arruolamento formalmente inclusivo può comunque condurre a risultati incapaci di cogliere l'impatto differenziato di farmaci e dispositivi su soggetti caratterizzati da specifiche condizioni biologiche, cliniche o sociali. L'analisi disaggregata consente, invece, di spostare l'attenzione dalla mera rappresentatività quantitativa alla qualità delle informazioni prodotte dalla sperimentazione. Essa permette di interrogare i dati alla luce di variabili quali l'età, il sesso, le comorbilità o le condizioni funzionali, restituendo una conoscenza più aderente alla complessità della popolazione reale cui il trattamento è destinato.

Se letta in questo senso, quindi, la disaggregazione non appare come un adempimento formale aggiuntivo, ma come un presidio metodologico essenziale per evitare generalizzazioni improprie.

Ciò considerato, il salto di qualità verso una reale inclusività metodologica è oggi reso possibile dall'integrazione di tali processi con i sistemi di intelligenza artificiale (IA) che offrono potenzialità sco-

⁵⁶ Tale soluzione operativa era stata già individuata anche da V. CAPPELLI, *op. cit.*, nonché da M. FASAN, C.M. REALE, *op. cit.*

⁵⁷ United Nations, A/RES/70/1, *Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development*, 25 settembre 2015, disponibile su <https://sdgs.un.org/2030agenda> (ultima consultazione d.d. 20.12.25).

⁵⁸ Sul tema della necessità dell'analisi disaggregata per età in sanità pubblica, si veda T. DIAZ *et al.*, *A call for standardised age-disaggregated health data*, in *The Lancet. Healthy Longevity*, 2(7), 2021.



nosciute al passato nella gestione della complessità dei dati clinici. L'IA consente, infatti, di elaborare grandi quantità di *Real World Data* (RWD)⁵⁹, simulare scenari alternativi di arruolamento e identificare sottogruppi di pazienti spesso esclusi dai trial tradizionali, come gli anziani o soggetti con specifiche comorbidità⁶⁰.

Un contributo particolarmente significativo in questa direzione è giunto da un recente studio del 2021 in cui i ricercatori hanno sviluppato un framework computazionale denominato *Trial Pathfinder*, vale a dire un insieme strutturato di algoritmi e procedure informatiche progettate per elaborare grandi quantità di dati e simulare scenari complessi. Grazie a questo strumento hanno dimostrato come l'IA possa essere utilizzata per emulare “in silico”⁶¹ i trial clinici, analizzando i dati di cartelle cliniche elettroniche di migliaia di pazienti reali (nel caso specifico, oltre 61.000 pazienti affetti da tumore al polmone)⁶².

L'aspetto di maggior rilievo giuridico e metodologico di tale ricerca risiede però nella possibilità di scomporre criticamente i criteri di eleggibilità comunemente impiegati. L'analisi algoritmica ha infatti rivelato che molti dei criteri di esclusione comunemente utilizzati non incidono in modo significativo né sull'efficacia del trattamento né sul rapporto rischio-beneficio. Secondo lo studio, una revisione dei criteri di arruolamento guidata dall'evidenza fornita dall'IA permetterebbe di ampliare la platea dei pazienti eleggibili, incrementando drasticamente la presenza di soggetti over 75 anni e di donne, senza compromettere la sicurezza dei partecipanti o il rigore scientifico della sperimentazione⁶³.

⁵⁹ L'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) definisce i RWD come dati «che vengono raccolti fuori dagli studi clinici controllati interventistici tradizionali nelle circostanze di vita reale» in M.L. BERGER *et al.*, *Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making*, in *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 26(9), 2017. La definizione, insieme a un'analisi approfondita del concetto, è stata ripresa da M. BOCCHINO, *Significato dei Real World Data nell'era della medicina digitale: realtà e prospettive*, in E. CHIZZOLA *et al.* (a cura di), *Ricerca in sanità e protezione dei dati personali: scenari applicativi e prospettive future. Atti del convegno Trento 29 settembre 2023, 2024*, 75 ss.

⁶⁰ Per un approfondimento sull'utilizzo dell'IA nelle sperimentazioni cliniche, cfr., *ex multis*, M. FASAN, *Intelligenza Artificiale e ricerca medica. Riflessioni a margine dell'AI Act*, in E. CHIZZOLA *et al.* (a cura di), *Ricerca in sanità e protezione dei dati personali: scenari applicativi e prospettive future. Atti del convegno Trento 29 settembre 2023, 2024*, 87 ss.; H.P. FOOTE *et al.*, *Embracing Generative Artificial Intelligence in Clinical Research and Beyond: Opportunities, Challenges, and Solutions*, in *JACC Advances*, 4, 2025; J.E. LIDDICOAT, *A policy framework for leveraging generative AI to address enduring challenges in clinical trial*, in *npj Digital Medicine*, 8, 2025; S. ASKIN *et al.*, *Artificial Intelligence Applied to clinical trials: opportunities and challenges*, in *Health and Technology*, 13, 2023.

⁶¹ Con i metodi *in silico* si indicano un insieme di tecniche che permettono di ottenere informazioni su proprietà chimico-fisiche e attività biologiche di composti chimici, unicamente utilizzando strumenti informatici, invece che in provetta o in un essere vivente. Sul punto cfr. S. GARATTINI, *Modelli sperimentali nella ricerca biomedica*, in *Enciclopedia Treccani*, 2007, disponibile su [https://www.treccani.it/enciclopedia/modelli-sperimentali-nella-ricerca-biomedica_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/modelli-sperimentali-nella-ricerca-biomedica_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/) (ultima consultazione d.d. 20.12.25).

⁶² R. LIU *et al.*, *Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI*, in *Nature*, 592, 2021, 629-633. Lo studio mostra come questa metodologia “data-driven”, cioè guidata dall'analisi dei dati piuttosto che da consuetudini o criteri standard, permetta di includere una quota significativamente maggiore di pazienti anziani rispetto ai criteri standard, senza che ciò comprometta la sicurezza dei partecipanti.

⁶³ *Ivi*, 630-631. Nello specifico, l'analisi condotta tramite *Trial Pathfinder* ha mostrato che molti parametri di laboratorio (come i livelli di albumina o la conta dei linfociti) venivano utilizzati come criteri di esclusione senza che la loro variazione influisse realmente sull'*Hazard Ratio* (HR) della sopravvivenza globale, ossia sul rischio relativo di morte tra i pazienti trattati e quelli di riferimento. In altre parole, secondo gli autori, tali criteri servivano principalmente a selezionare una popolazione “idealizzata”, più omogenea, ma non rappresentativa della realtà clinica e senza che ciò apportasse reali benefici in termini di sicurezza.



In questa prospettiva, l'IA assume quindi anche un ruolo centrale nel mettere in discussione la scelta dei criteri di arruolamento. Se, come previsto dal Reg. (UE) n. 536/2014, i criteri di inclusione ed esclusione devono essere adeguatamente giustificati, l'impiego di strumenti algoritmici consente di verificare in modo puntuale se tali criteri rispondano effettivamente a esigenze di sicurezza o se, al contrario, riflettano prassi consolidate che producono effetti selettivi non intenzionali, rendendo così l'inclusività non un mero obiettivo etico, ma una scelta metodologica tecnicamente verificabile e suscettibile di controllo.

Resta tuttavia ferma la consapevolezza che tali strumenti presentano anche rischi intrinseci, legati in particolare alla possibile riproduzione o amplificazione di *bias* preesistenti, soprattutto quando i modelli siano addestrati su *dataset* storicamente sbilanciati⁶⁴. Da ciò discende la necessità di garantire un controllo umano significativo lungo l'intero ciclo di utilizzo dell'IA, nonché di prevedere adeguati meccanismi di responsabilità in capo agli sponsor e ai ricercatori, affinché l'automazione non si traduca in un ulteriore fattore di esclusione, ma operi effettivamente come strumento di correzione delle asimmetrie esistenti⁶⁵.

4.2. Ripensare i luoghi: i (Remote) Decentralized Clinical Trials (DCT)

Contestualmente alle strategie operative finora esaminate, si affianca un ulteriore tema di importanza cruciale rappresentato dai (Remote) Decentralized Clinical Trials (DCT)⁶⁶.

Con tale espressione si fa riferimento a modelli sperimentali che, mediante l'uso di tecnologie digitali, consentono di svolgere alcune o tutte le fasi del *trial* al di fuori dei tradizionali centri di ricerca, riducendo la necessità di accessi in presenza e di spostamenti fisici da parte dei partecipanti, comprendendo sia studi "ibridi" che combinano procedure da remoto con quelle tradizionali "site-based", sia studi totalmente virtuali o digitali⁶⁷.

I DCT hanno conosciuto una significativa accelerazione applicativa durante la pandemia da Covid-19 che ne ha favorito la sperimentazione su larga scala, pur a fronte di potenzialità note già in precedenza⁶⁸.

Dal punto di vista della sottorappresentazione della popolazione anziana, i DCT incidono su un profilo critico ben noto: le barriere logistiche e organizzative che ostacolano la partecipazione agli studi clinici. La distanza dai centri sperimentali, la frequenza delle visite di controllo, la complessità delle procedure e la necessità di supporto informale da parte di *caregiver* costituiscono fattori che colpiscono in modo particolarmente intenso i soggetti anziani, soprattutto in presenza di limitazioni funzionali o comorbidità. La possibilità di effettuare il monitoraggio clinico a distanza, raccogliere dati tramite dispositivi digitali o

⁶⁴ M. FASAN, *Intelligenza Artificiale e ricerca medica. Riflessioni a margine dell'AI Act*, cit., 101.

⁶⁵ Sui rischi legati all'uso dell'IA nell'ambito sanitario per gli anziani, cfr. World Health Organization, *Ageism in artificial intelligence for Health*, 2022, disponibile su <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040793> (ultima consultazione d.d. 07.03.26).

⁶⁶ Sul punto si veda, ex multis, M. BOCCHINO, *op. cit.*, 78 ss.; Per un completo approfondimento, *Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come?*, *Tendenze Nuove*, S1, 2022. Per una panoramica recente su rischi, benefici e raccomandazioni, si veda invece A. BOND *et al.*, *Recommendation Paper on Advancing the Use of Decentralised Elements in Clinical Trials*, in *Therapeutic innovation & regulatory science*, 59, 2025, 1211-1218.

⁶⁷ L. DA ROS *et al.*, *Cosa sono i Decentralized Clinical Trials e perché parlarne, per l'Italia*, in *Tendenze Nuove*, 1, 2022, 28.

⁶⁸ E. SANTORO *et al.*, *Decentralized Clinical Trials: esperienze ed esempi*, in *Tendenze Nuove*, 1, 2022, 70.

svolgere alcune fasi dello studio in ambito domiciliare consente di ridurre significativamente tali ostacoli, ampliando il bacino dei potenziali partecipanti.

Nello stesso studio empirico richiamato *supra* in tema di cause, condotto su pazienti over 70 e volto ad identificare le principali motivazioni che spingono gli anziani a non partecipare agli studi clinici, è emerso come il 98% dei partecipanti preferisce essere studiato a domicilio e il 28% non parteciperebbe se costretto a recarsi ripetutamente in ospedale⁶⁹.

In questa prospettiva, i DCT permettono, infatti, di intercettare soggetti che, pur soddisfacendo i criteri clinici di eleggibilità, risulterebbero di fatto esclusi nei modelli tradizionali a causa di vincoli pratici estranei alla valutazione scientifica del rischio-beneficio.

Tuttavia, anche in questo ambito, l'adozione di modelli digitali non è esente da criticità. In primo luogo, il ricorso a strumenti tecnologici può generare nuove forme di esclusione, legate alla scarsa alfabetizzazione digitale, fenomeno che tipicamente colpisce la popolazione anziana. In secondo luogo, la maggiore automazione dei processi di raccolta e gestione dei dati richiede un'attenta valutazione dei profili di affidabilità, sicurezza e comprensibilità delle informazioni, nonché un adeguato supporto umano ai partecipanti⁷⁰.

Ne deriva che i DCT, pur rappresentando una leva significativa per migliorare l'inclusività delle sperimentazioni cliniche, non possono essere ovviamente considerati una soluzione neutra o autosufficiente. La loro efficacia rispetto al problema della sottorappresentazione dipende dalla capacità di integrarli in un disegno sperimentale consapevole che tenga conto delle specificità della popolazione anziana e che affianchi all'innovazione tecnologica adeguate garanzie organizzative, informative e di supporto.

In questo contesto si inserisce la revisione in corso delle linee guida ICH E6(R3), il cui Allegato 2 è specificamente dedicato a raccomandazioni specifiche per gli studi condotti con «decentralised elements»⁷¹.

4.3. Incentivare i partecipanti: i fattori motivanti

Infine, un'attenzione specifica deve essere riservata alle motivazioni e alle barriere percepite dai potenziali partecipanti, ovvero dai soggetti anziani, frequentemente considerati – spesso a torto – riluttanti alla ricerca clinica. La letteratura empirica mostra, infatti, come la sottorappresentazione non sia riconducibile esclusivamente a barriere strutturali o regolatorie, ma dipenda anche dal modo in cui la partecipazione viene concretamente proposta e resa significativa per i soggetti coinvolti. Essa è infatti, fortemente influenzata da fattori relazionali, quali la fiducia nei confronti del personale sanitario, la percezione di contribuire al bene comune e la possibilità di ricevere informazioni chiare e comprensibili.

In tale prospettiva, risulta ancora una volta utile lo studio di Marcantonio *et al.*⁷², già richiamato in tema di cause, che evidenzia un dato di fondo di particolare rilievo: quando interpellati in modo diretto e informato, gli anziani manifestano una disponibilità alla partecipazione significativamente più elevata di quanto comunemente presupposto. Nello studio, infatti, il 64% dei partecipanti si dichiarava disposto a

⁶⁹ E.R. MARCANTONIO *et al.*, *op.cit.*, 1524.

⁷⁰ Cfr. T.I. VAN RIJSEL *et al.*, *Diversity in decentralized clinical trials: prioritizing inclusion of underrepresented groups*, in *BMC Medical Ethics*, 26, 2025, 1211-1218.

⁷¹ International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6(R3) Annex 2, *Guideline for Good Clinical Practice. Draft version, Step 2 version*, 6 novembre 2024, disponibile su <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (ultima consultazione d.d. 20.12.25).

⁷² E.R. MARCANTONIO *et al.*, *op. cit.*, 1524.



prendere parte a uno studio comprendente anche procedure invasive, mentre la percentuale saliva al 76% in assenza di tali elementi, a conferma del fatto che la riluttanza non è generalizzata, ma sensibile alle caratteristiche concrete del disegno sperimentale.

Accanto all'analisi delle barriere, i ricercatori hanno individuato anche una serie di c.d. fattori motivanti che risultano decisivi ai fini dell'arruolamento. L'elemento di maggiore rilievo non è risultato essere l'incentivo economico, bensì la motivazione altruistica, intesa come possibilità di contribuire al progresso della conoscenza scientifica e di "benefit mankind", indicata come motivazione primaria da una quota compresa tra il 47% e il 56% dei partecipanti. Tale dimensione è spesso associata al desiderio di lasciare un lascito significativo, espresso in termini particolarmente forti da alcuni intervistati, che hanno definito la partecipazione alla ricerca come «the most important thing I ever did in my life»⁷³.

Sul piano operativo, lo studio mostra come assumano ruolo centrale anche gli incentivi di natura organizzativa e informativa. In particolare, il 90% dei partecipanti ha indicato come determinanti il supporto logistico (trasporto e parcheggio), il 76% la flessibilità degli orari, il 62% la restituzione dei risultati, nonché la disponibilità di materiali informativi o newsletter di aggiornamento. A ciò si affianca il ruolo cruciale del medico curante e dei familiari o *caregiver*, a conferma del fatto che il consenso alla partecipazione si configura spesso come un processo relazionale e condiviso, piuttosto che come una decisione individuale isolata⁷⁴.

Questi risultati suggeriscono che l'inclusività della sperimentazione clinica non possa essere affidata a un singolo strumento o approccio, ma anche alla capacità di progettare studi che riconoscano gli anziani come soggetti attivi, portatori di aspettative, valori e bisogni specifici, concependolo come processo multilivello che coinvolge norme, tecnologie e prassi organizzative.

5. Valorizzare il controllore: il ruolo dei Comitati etici

In chiusura di questo percorso, sono necessarie alcune considerazioni finali sui Comitati etici, attori chiave nella *governance* delle sperimentazioni cliniche e chiamati a presidiare quel delicato passaggio tra la dimensione normativa e le prassi concrete della ricerca⁷⁵.

Se, infatti, molte delle dinamiche escludenti si producono "a valle" della regolazione, nei criteri di eleggibilità, nei disegni sperimentali e nelle modalità di arruolamento, è proprio in sede di valutazione etica che tali scelte possono essere intercettate, discusse e, se necessario, corrette.

Per ragioni di completezza espositiva, occorre precisare che la locuzione *Comitati etici* ricomprende, nel panorama sanitario, diverse tipologie di organismi, differenziate in base alle funzioni loro attribuite⁷⁶.

⁷³ *Ivi*, 1525.

⁷⁴ *Ibid.*

⁷⁵ Si veda sul punto E. FURLAN, *Comitati etici in sanità: storia, funzioni, questioni filosofiche*, Milano, 2015, L. GALVAGNI, *Bioetica e comitati etici*, Bologna, 2005; R. PRODOMO *et al.* (a cura di), *I Comitati etici per la sperimentazione e la pratica clinica. Riflessioni Bioetiche e Biogiuridiche aggiornate*, Napoli, 2025. Si consenta contestualmente di rinviare anche a R. SIGNORELLA, *I Comitati etici nel sistema sanitario nazionale a due anni dalle riforme: spunti di riflessione*, in *Corti supreme e salute*, 1, 2025, 1-29, nonché R. SIGNORELLA, *Gli indicatori numerici nella disciplina dei comitati etici: è possibile misurare l'eticità?*, in *federalismi.it*, 2, 2025, 112-130.

⁷⁶ A livello internazionale si suole distinguere tra PMA (Policy-Making and/or Advisory Committees) ovvero Comitati etici con funzioni consultive nei confronti di organismi istituzionali (parlamenti, governi etc.), HPA (Health Professional Association Committees) ovvero Comitati etici delle associazioni dei professionisti della salute, HECs

Tuttavia, ai fini della presente analisi, l'attenzione sarà rivolta ai *Research Ethics Committees*, ossia a quei comitati cui spetta, mediante l'espressione di pareri obbligatori e vincolanti, il compito di valutare la correttezza etica e metodologica dei protocolli di ricerca, nonché di garantire il rispetto dei diritti fondamentali e dell'uguaglianza di trattamento di tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione⁷⁷.

Per quanto concerne strettamente il fenomeno analizzato in questo studio è stato in passato messo in luce come a volte i Comitati etici, pur disponendo degli strumenti per incidere sulle pratiche di esclusioni, abbiano mancato di esercitare tale funzione in modo incisivo. Alcune analisi dei protocolli sottoposti a valutazione etica hanno infatti evidenziato la frequente presenza di limiti di età privi di adeguata giustificazione, spesso in palese contraddizione con gli obiettivi dichiarati della ricerca, senza però che tali restrizioni fossero oggetto di scrutinio critico o di richiesta di motivazione da parte dei comitati competenti⁷⁸.

(*Health care/Hospital Ethics Committees*) ovvero Comitati etici coinvolti nelle questioni che si pongono durante la pratica clinica ospedaliera e RECs (*Research Ethics Committees*), ovvero Comitati etici coinvolti nelle sperimentazioni cliniche. A tali tipologie, per la verità, se ne potrebbero aggiungere delle altre, come i Comitati etici per le sperimentazioni sugli animali o i Comitati etici istituiti negli Atenei per la ricerca.

⁷⁷ Cfr. Unesco, *Guide No. 1: Establishing Bioethics Committee*, France, 2005, 9, secondo cui l'obiettivo dei Comitati etici per la ricerca è «protect human research participants while acquiring generalizable biological/biomedical, behavioural and epidemiological knowledge (pharmaceuticals, vaccines, devices)». Sul punto cfr. anche World Medical Association, *Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, art. 23 (*Research Ethics Committee*), secondo cui: «The protocol must be submitted for consideration, comment, guidance, and approval to the concerned research ethics committee before the research begins. [...] The committee must have sufficient familiarity with local circumstances and context, and include at least one member of the general public. It must take into consideration the ethical, legal, and regulatory norms and standards of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards, but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research participants set forth in this Declaration. [...] The committee must have the right to monitor, recommend changes to, withdraw approval for, and suspend ongoing research. Where monitoring is required, the researcher must provide information to the committee and/or competent data and safety monitoring entity, especially about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the research, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the findings and conclusions».

⁷⁸ Cfr. sul punto A. BAYER, W. TADD, *Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study*, in *BMJ (Clinical research)*, 321, 2000, 992-993. Nelle conclusioni dello studio, infatti, si legge: «Of the 155 studies that were of relevance to elderly people, over half had an upper age limit that was unjustified, and neither the local ethics committee nor the multicentre research ethics committee had requested justification for the age restrictions». In senso conforme, si veda l'ampia analisi di A.J. CRUZ-JENTOFT, B. GUTIÉRREZ, *Upper age limits in studies submitted to a research ethics committee*, in *Aging Clinical and Experimental Research*, 22, 2010, 175-178. Gli Autori, esaminando i protocolli di ricerca sottoposti al comitato etico dell'Ospedale Universitario *Ramón y Cajal* di Madrid in un arco temporale compreso tra il 1994 e il 2007, hanno rilevato come, nonostante una progressiva flessione del fenomeno (passato dal 40% al 19% nell'ultimo anno rilevato), una quota significativa di studi d'intervento continuasse a prevedere limiti massimi di età del tutto arbitrari (fissati spesso a 65, 70 o 75 anni) e privi di una solida base scientifica o clinica. Lo studio è di particolare interesse in quanto evidenzia la sussistenza di un «arbitrary choice» nei criteri di esclusione anche per patologie ad alta prevalenza geriatrica (es. diabete di tipo 2, neoplasie, Alzheimer), ribadendo come i Comitati Etici per la ricerca (RECs) si trovino in una posizione privilegiata («strong position») per influenzare le prassi sperimentali, potendo – e dovendo – condizionare l'approvazione del protocollo alla rimozione di restrizioni anagrafiche non giustificate da ragioni di sicurezza del partecipante.



Questo dato rivela un profilo problematico di non poco momento: il rischio che il controllo etico si riduca a una verifica prevalentemente formale della conformità procedurale, senza interrogarsi sugli effetti selettivi concreti delle scelte metodologiche proposte. In tal modo, pratiche potenzialmente discriminatorie vengono normalizzate e legittimate attraverso l'approvazione etica, contribuendo a riprodurre proprio quelle asimmetrie che la regolazione mira, almeno in astratto, a superare.

In questa prospettiva e con riguardo precipuamente al ruolo di tali organismi nell'ambito del fenomeno analizzato, è possibile individuare almeno tre questioni.

La prima, circoscritta al contesto italiano e ampiamente dibattuta in dottrina all'indomani dell'entrata in vigore del reg. n. 536/2014, concerne l'estensione delle competenze dei Comitati etici nell'ambito della nuova procedura di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. In particolare, si è discusso se i Comitati, formalmente chiamati a svolgere una "revisione etica" della sperimentazione, fossero competenti a valutare esclusivamente gli elementi ricompresi nella c.d. Parte II della domanda di autorizzazione – quali, ad esempio, le informazioni fornite ai partecipanti, il consenso informato, le modalità di selezione dei soggetti e altri profili strettamente connessi al contesto nazionale (art. 7) – ovvero se potessero estendere il proprio scrutinio anche agli aspetti contenuti nella c.d. Parte I, relativi alla rilevanza scientifica dello studio, allo stato delle conoscenze, alla metodologia adottata e al bilanciamento tra rischi e benefici (art. 6)⁷⁹.

La questione non è di poco conto con riferimento al fenomeno in esame se si considera che, come ampiamente descritto *supra*, l'art. 6 reg. stabilisce che la domanda di autorizzazione debba essere valutata, tra l'altro, alla luce della rilevanza della sperimentazione «anche per quanto riguarda la rappresentatività dei gruppi di soggetti partecipanti rispetto alla popolazione destinataria del trattamento». In caso contrario, ossia qualora un determinato gruppo di genere o di età risulti escluso o sottorappresentato, è richiesta una specifica spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione. Tali valutazioni però attengono in modo diretto alla Parte I della domanda e incidono su scelte metodologiche che possono produrre effetti selettivi rilevanti.

La soluzione finale adottata dal legislatore italiano è stata quella di estendere la competenza dei Comitati etici territoriali (CET), incaricati della valutazione delle sperimentazioni cliniche rientranti nell'ambito di applicazione del regolamento, non solo agli aspetti ricompresi nella Parte II della relazione di valutazione (art. 7), ma – come consentito dall'art. 4 – anche agli aspetti relativi al protocollo di studio inclusi nella Parte I della relazione di cui all'art. 6⁸⁰.

Una simile scelta merita di essere pienamente valorizzata e tutelata. Escludere i Comitati etici dalla verifica delle giustificazioni sottese ai criteri di inclusione ed esclusione significherebbe, infatti, svuotare di contenuto il loro ruolo di garanti dell'equità della ricerca. Occorrerebbe, invece, superare una volta per tutte la fallace dicotomia tra aspetti puramente ed esclusivamente scientifici e profili che attengono all'eticità della ricerca: le scelte relative al protocollo e alla selezione dei partecipanti, infatti, pur presentandosi sotto la veste di parametri meramente tecnico-scientifici, costituiscono in realtà il terreno su cui

⁷⁹ Per una ricognizione specifica dei termini della questione, cfr. R. SIGNORELLA, *I Comitati etici nel sistema sanitario nazionale a due anni dalle riforme: spunti di riflessione*, cit., 10-14.

⁸⁰ Ministero della Salute, Decreto 30 gennaio 2023, *Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali*, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie generale 07 febbraio 2023; 31, art. 1 co. 1 e 2.

si gioca la tenuta etica dell'intera sperimentazione e la sua capacità di generare una conoscenza che sia, al contempo, scientificamente valida e socialmente giusta.

Un secondo profilo di rilievo riguarda la composizione stessa dei Comitati etici.

La loro natura multidisciplinare e pluralistica non costituisce, infatti, un elemento di dettaglio, bensì una condizione essenziale per una valutazione effettivamente comprensiva degli impatti etici della sperimentazione. Si è osservato, infatti, come una composizione più diversificata dei Comitati etici e dei team di ricerca – in termini di genere, età, origine etnica ed esperienze di vita – contribuirebbe a ridurre il rischio di esclusione delle popolazioni cliniche non espressamente tutelate e, per tale ragione, spesso invisibili tanto alla ricerca quanto al diritto. Al contempo, una maggiore pluralità di prospettive inciderebbe positivamente anche sulla fase di analisi e interpretazione dei risultati, favorendo una più attenta considerazione degli effetti differenziati dei trattamenti rispetto alle caratteristiche dei gruppi coinvolti⁸¹.

In tale quadro, assume un'importanza particolare la presenza e la valorizzazione del «rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute», figura prevista nella composizione dei Comitati etici dal decreto del Ministero della Salute del 30 gennaio 2023⁸².

Nel caso della popolazione anziana, tale contributo appare tanto più cruciale, in quanto consente di interrogare criticamente assunzioni implicite relative alla partecipazione, alla compliance, alla capacità decisionale o al carico pratico della sperimentazione, che difficilmente emergono da una valutazione esclusivamente tecnico-scientifica. Rafforzare il ruolo dei rappresentanti dei pazienti significa, dunque, non solo rendere più inclusivo il processo decisionale, ma anche migliorare la qualità complessiva della valutazione etica.

Infine, un terzo e ultimo profilo riguarda l'importanza che vanno assumendo gli organismi in esame nella valutazione dell'impiego dei DCT e, in generale, di strumenti di intelligenza artificiale, con particolare riferimento ai loro effetti sui processi di arruolamento, di selezione dei partecipanti e di acquisizione del consenso informato. Come si è visto nei paragrafi precedenti, tali strumenti possono incidere in modo significativo sulla rappresentatività dei campioni ma, se non adeguatamente governati, rischiano di riprodurre o amplificare forme di esclusione già esistenti.

In questa prospettiva, i Comitati etici sono chiamati a svolgere una funzione di controllo sostanziale che muova innanzitutto dalla verifica dell'effettiva utilità dello strumento rispetto ai fini della ricerca. Non si tratta di un vaglio meramente tecnico, ma di accertare se l'impiego dell'algoritmo sia realmente funzionale a una migliore conduzione dello studio o se, al contrario, rischi di introdurre distorsioni nei processi di arruolamento. Ciò implica, in particolare, la valutazione critica dei *dataset* utilizzati per l'addestramento degli algoritmi, dei criteri decisionali impiegati nella selezione dei partecipanti, nonché della trasparenza e comprensibilità dei sistemi adottati, soprattutto nei confronti di soggetti anziani con livelli eterogenei di alfabetizzazione digitale⁸³.

⁸¹ La soluzione è stata ampiamente proposta ed esaminata da V. CAPPELLI, *op. cit.*, 324-326.

⁸² Art. 3 co. 4 lett. l, d.m. 30 gennaio 2023, cit. Allo stesso modo V. CAPPELLI, *op. cit.*, 325.

⁸³ Sul ruolo dei Comitati etici rispetto alle questioni poste dall'IA nella ricerca medica si veda M. TOMASI, M. FASAN, *Comitati etici e progresso tecnologico: le sfide dell'intelligenza artificiale nella ricerca medica*, in R. PRODOMO *et al.* (a cura di), *I Comitati etici per la sperimentazione e la pratica clinica. Riflessioni Bioetiche e Biogiuridiche aggiornate*, Napoli, 2025, 143-157.



Un ambito emblematico in questo senso è rappresentato dalle procedure di consenso informato digitale (c.d. *e-consent*), sempre più frequentemente integrate nei protocolli sperimentali⁸⁴. Se da un lato tali strumenti possono migliorare l'accessibilità all'informazione, dall'altro essi pongono rischi specifici di esclusione qualora non siano progettati tenendo conto delle esigenze cognitive, sensoriali e relazionali proprie della popolazione anziana. In questo contesto, il ruolo dei Comitati etici diviene cruciale nel valutare se le modalità di acquisizione del consenso garantiscano effettivamente la comprensione, la volontarietà e la personalizzazione dell'informazione, evitando che la digitalizzazione del processo si traduca in una barriera ulteriore alla partecipazione.

In tale quadro, quindi, la valorizzazione del ruolo dei Comitati etici passa anche attraverso la loro capacità di fungere da luogo di mediazione tra innovazione scientifica e tutela dei soggetti vulnerabili, assicurando che l'impiego dell'IA nella sperimentazione clinica non comprometta, ma anzi rafforzi, l'obiettivo di una ricerca realmente rappresentativa, inclusiva e rispettosa delle differenze legate all'età.

Non v'è dubbio, ovviamente, che la gestione degli aspetti tecnologici richiede contestualmente acquisizione o aggiornamento di conoscenze e competenze e, conseguentemente, specifici programmi di formazione dedicati ai componenti dei Comitati Etici.

6. Considerazioni finali

Al termine di questo percorso è necessario tracciare delle conclusioni.

In primo luogo, è chiaro che la sistematica sottorappresentazione della popolazione anziana nella ricerca clinica non sia, né possa essere, ricondotta esclusivamente a lacune del quadro normativo. Essa è piuttosto il risultato di una combinazione di scelte metodologiche, prassi consolidate e valutazioni etiche talvolta insufficientemente critiche che finiscono per produrre effetti selettivi strutturali.

Conseguentemente e come si è cercato di dimostrare, la sua problematicità non è confinata alle mura dei laboratori: essa rivela una frattura profonda nel sistema di tutela dei diritti fondamentali.

Si traduce, anzitutto, in un silenzioso attacco al diritto alla salute laddove, in un contesto di invecchiamento globale senza precedenti, gli anziani rischiano di essere trattati sulla base di dati che non riflettono le loro specifiche condizioni, con implicazioni rischiose per la qualità delle cure⁸⁵.

Al tempo stesso, viene minato il principio di uguaglianza nella misura in cui l'esclusione dalla ricerca fondata sulla sola età anagrafica integra una forma di discriminazione irragionevole che ostacola il pieno sviluppo della persona e nega la possibilità di partecipare ai benefici del progresso scientifico.

Ed allora occorre ribadire con fermezza la necessità di un rigoroso vaglio etico della ricerca, mantenendo sempre viva la consapevolezza che la ricerca clinica non può limitarsi a criteri puramente tecnici: senza dati rappresentativi, la ricerca clinica non produce vera evidenza e ogni conoscenza incompleta si traduce inevitabilmente in cure diseguali.

⁸⁴ Il tema del consenso elettronico è ampiamente affrontato da due volumi della rivista *BioLaw Journal*. Cfr. *iCONSENT – Informed consent and biomedical research in the Covid-19 pandemic context. Ethical and legal challenges*, in *BioLaw Journal – Rivista BioDiritto*, 2S, 2021 nonché *iCONSENT – Improving the guidelines for Informed Consent, including vulnerable populations, under a gender perspective*, in *BioLaw Journal – Rivista BioDiritto*, 1S, 2019.

⁸⁵ Sul diritto alla salute inteso "oltre la cura", cfr. D. MORANA, *Prima e dopo la cura: nuove dimensioni nella tutela della salute*, in *BioLaw Journal – Rivista BioDiritto*, 2S, 2019, 393-404 nonché R. BALDUZZI, *La medicina oltre la cura*, in *BioLaw Journal – Rivista BioDiritto*, 2S, 2019, 377-392.

Le sfide che si pongono sono, allora, molteplici.

Sono innanzitutto sfide tecnologiche: l'apertura alle nuove frontiere dei DCT e dell'IA offre strumenti potenzialmente decisivi per la gestione dei dati, ma richiede al contempo una governance attenta ai rischi di esclusione, opacità e riproduzione di *bias* preesistenti.

Sono, infine, sfide assiologiche. Il diritto della ricerca non può ridursi a un mero apparato di regole procedurali, ma deve farsi carico di garantire che il progresso scientifico resti autenticamente umano. Colmare il divario tra una società che invecchia e una ricerca che, ancora troppo spesso, ignora il tempo che passa costituisce, in ultima analisi, una delle principali responsabilità del diritto delle scienze della vita.

