

## Genere e sperimentazioni cliniche: il Regolamento (UE) n. 536/2014, un'occasione mancata?

Marta Fasan, Carla Maria Reale\*

GENDER AND CLINICAL TRIALS: IS THE REGULATION N. 536/2014 (EU) A MISSED OPPORTUNITY?

ABSTRACT: This paper aims at discussing the Regulation n. 536/2014 (EU) under a gendered perspective. In the first part the article will discuss the importance of the gender-specific medicine approach and its latest applications and implications in the field of clinical trials. After this, the relevant norms in the Regulation will be highlighted and discussed. A critique will be provided, after having analyzed some relevant national experiences (USA, Canada, Italy, in particular). In the last paragraph some suggestions for further implementation will be discussed.

KEYWORDS: Gender; Clinical trials, EU Regulation 536/2014; Health inequalities; Gender-specific medicine

ABSTRACT: Il contributo vuole analizzare l'entrata in vigore del Regolamento (UE) n. 536/2014 in una prospettiva di genere. Dopo aver discusso dell'importanza dell'approccio della medicina-genere specifica nell'ambito della sperimentazione clinica e dei suoi ultimi sviluppi, si procederà ad analizzare gli aspetti rilevanti in questa prospettiva del Regolamento. Grazie all'analisi comparata e all'esperienza maturata in Italia si procederà ad una discussione delle potenzialità e soprattutto dei limiti dello stesso, tracciando alcune prospettive di implementazione nell'ottica di una piena applicazione della prospettiva di genere in questo importante ambito.

PAROLE CHIAVE: Genere; sperimentazioni cliniche; Regolamento (UE) n. 536/2014; disuguaglianze sanitarie; medicina di genere

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. La necessità di un approccio di genere alla sperimentazione clinica: una prospettiva storica con lo sguardo verso future direttive – 3. Genere e sperimentazioni nel Regolamento UE 536/2014. – 4. La dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche. Brevi cenni all'approccio nordamericano. –

---

\* Marta Fasan, Assegnista di ricerca, Università degli Studi di Trento. Mail: [marta.fasan@unitn.it](mailto:marta.fasan@unitn.it); Carla Maria Reale, Assegnista di ricerca, Università degli Studi di Genova. Mail: [carlamaria.reale@edu.unige.it](mailto:carlamaria.reale@edu.unige.it). Il lavoro di Carla Maria Reale è stato supportato dal progetto Horizon 2020 GENDER-EX (Agreement No. 952432). Le opinioni espresse dall'autrice rispecchiano esclusivamente le visioni personali della stessa e non quelle della Commissione europea. La Commissione europea non è responsabile degli usi che possono essere fatti delle informazioni contenute nell'articolo. Il seguente articolo è frutto di riflessioni condivise. Tuttavia, i paragrafi 2 e 5 sono attribuibili a Carla Maria Reale, mentre il 3 e il 4 a Marta Fasan. I paragrafi 1 e 6 sono stati scritti congiuntamente dalle Autrici. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

5. L'approccio italiano al genere nella medicina e nella sperimentazione clinica – 6. Il regolamento UE 536/2014 entra in vigore: limiti e possibili implementazioni.

## 1. Introduzione

**È** indubbio che il diritto alla salute e la sua effettività siano fortemente legati al principio d'eguaglianza, nel nostro come in altri sistemi costituzionali della *Western legal tradition*<sup>1</sup>, e come tali necessitano di approcci che mettano in discussione la presunta neutralità della cura, scavando nei meccanismi di produzione delle disuguaglianze sociali.

Che il bene della salute, individuale e collettiva, sia la preconditione per il godimento di tutti gli altri diritti fondamentali<sup>2</sup>, ce lo ha ricordato anche la sindemia<sup>3</sup> da Covid-19, allo stesso modo in cui questa ha mostrato come un approccio standardizzato alla salute possa alimentare diseguaglianze sociali già esistenti<sup>4</sup>. La necessità di garantire piena attuazione al diritto alla salute passa necessariamente dal tenere in considerazione la complessità che attraversa e anima ciascuna persona – nel solco della medicina personalizzata<sup>5</sup> – ma anche dalla consapevolezza e dalla capacità di indirizzare la matrice socialmente e culturalmente determinata di alcune di queste dimensioni.

Di queste sensibilità deve nutrirsi anche l'approccio alla ricerca scientifica in ambito medico. L'efficacia delle cure ed una buona prevenzione dello stato di malattia sono possibili solo ove il contesto di ricerca sia solido, privo di *bias* e pregiudizi e pienamente inclusivo. Un ruolo fondamentale in questo quadro è attribuito alla sperimentazione clinica e alla riflessione circa le sue modalità di svolgimento.

Il presente contributo ha lo scopo di avviare una riflessione attorno alle sperimentazioni cliniche in una prospettiva di genere di ampio respiro, con particolare riguardo al Regolamento (UE) n. 536/2014.

<sup>1</sup> Si veda, per un inquadramento della questione, *Introduzione* in L. BUSATTA, *La salute sostenibile. La complessa determinazione del diritto ad accedere alle prestazioni sanitarie*, Torino, 2018.

<sup>2</sup> C. CASONATO, *Health at the time of CoViD-19: tyrannical, denied, unequal health*, in questa Rivista, 3, 2020, 315-322.

<sup>3</sup> Così definita proprio per le interazioni fra variabili sanitarie e quelle sociali, culturali e di ciascun contesto geografico. Si veda I. FRONTEIRA et al., *The SARS-CoV-2 pandemic: A syndemic perspective*, in *One Health*, 12, 2021, 1-7.

<sup>4</sup> Si permetta un rinvio a C. M. REALE, *La dimensione costituzionale dell'emergenza: come l'epidemia moltiplica le disuguaglianze*, in questa Rivista, Special Issue 1, 2020, 269-279.

<sup>5</sup> La medicina personalizzata rappresenta un modello di medicina che impiega le caratteristiche genotipiche e fenotipiche individuali per definire per ogni singola persona la cura più efficace, al momento giusto, per individuare possibili predisposizioni a determinate malattie e per elaborare una strategia di prevenzione tempestiva e mirata, come definita in CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA, *Conclusioni del Consiglio su una medicina personalizzata per i pazienti*, 17 dicembre 2015, pt. 8, in [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)&from=EN). Per un approfondimento sul tema della medicina personalizzata si veda K.R. BROTHERS, M.A. ROTHSTEIN, *Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare*, in *Personalized Medicine*, 1, 2015, 43-51; M. TOMASI, *Genetica e Costituzione. Esercizi di eguaglianza, solidarietà e responsabilità*, Napoli, 2019, 200 ss. In quest'ultima opera, l'autrice evidenzia come uno degli obiettivi principali della medicina personalizzata consista nel cercare di risolvere le difficoltà che sono riconducibili alla clinica tradizionale, ricordando, però, la necessità di contemperare gli entusiasmi legati allo sviluppo di questo nuovo modello di medicina attraverso un'attenta verifica giuridica sul livello di tutela che lo stesso può garantire alla persona e ai suoi diritti.

A tal fine si svolgerà in primis un breve excursus sull'affermazione di una prospettiva gender-sensitive nell'approccio alla sperimentazione clinica, definendo l'orizzonte condiviso della medicina genere-specifica nella contemporaneità. In secondo luogo, si procederà all'analisi del Regolamento (UE) n. 536/2014 e della sua importanza nel quadro UE. Alla luce delle esperienze e delle evoluzioni nel quadro di alcuni ordinamenti esteri e dell'ordinamento nazionale, si procederà infine ad analizzare il Regolamento in una prospettiva critica, al fine di evidenziarne i limiti nella formulazione e proponendo alcuni spunti di riflessione per una piena implementazione dell'approccio *gender-tailored*.

## 2. La necessità di un approccio di genere alla sperimentazione clinica: una prospettiva storica con lo sguardo verso future direttive

L'approccio della medicina genere-specifica<sup>6</sup> nasce proprio nel solco delle consapevolezze sopra descritte, dalla necessità di affermare la non-neutralità della cura e della scienza medica<sup>7</sup> e di indirizzare le disuguaglianze nella salute esistenti sulla base delle caratteristiche sessuali e del genere<sup>8</sup>. Uomini e donne, infatti, godono di differenti condizioni di salute dovute anche a stereotipi, *bias* e pregiudizi di genere, come ad una costruzione fortemente "maschilizzata"<sup>9</sup> della medicina occidentale, che ha reso il corpo maschile il modello neutro, la norma<sup>10</sup>, circoscrivendo le differenze anche biologiche fra uomini e donne al mero apparato genitale. Tali discriminazioni sono emerse in modo chiaro per la prima volta

<sup>6</sup> Sulla medicina di genere si veda F. SIGNANI, *La salute su misura. La medicina di genere non è medicina delle donne*, Ferrara, 2013; V. DUBINI, *La medicina di genere*, In F. RESCIGNO (a cura di), *Percorsi di eguaglianza*, Torino, 2016, 108-121; T. BELLINI, V. RAPARELLI, B. MONCHARMONT, S. BASILI-A. LENZI, *Una proposta per la formazione degli studenti di Medicina e Chirurgia alla Medicina di Genere*, in *Medicina e Chirurgia*, 73, 2017, 3310; V. GAZZANIGA, S. BASILI, S. SCIOMER, *Storia e medicina di genere*, in *Medicina e Chirurgia*, 78, 2018, 3503 ss.; F. RESCIGNO, *Medicina di genere e autodeterminazione femminile: un percorso giuridico accidentato*, in B. PEZZINI, A. LORENZETTI (a cura di), *70 anni dopo tra uguaglianza e differenza. Una riflessione sull'impatto di genere nella Costituzione e nel costituzionalismo*, Torino, 2019, 203 ss. In particolare si veda inoltre il volume monografico F. RESCIGNO, *Per un habeas corpus di genere*, Napoli, 2022.

<sup>7</sup> L. SCHIEBINGER, *Scientific research must take gender into account*, in *Nature*, 7490, 2014, 9 ss.

<sup>8</sup> Per genere ivi si fa riferimento ad una categoria analitica ma anche ad un sistema relazionale e binario che ordina la nostra società. Ad oggi le definizioni di genere sono molteplici e sfaccettate, ai fini di questo saggio, si può fare riferimento in primis al sistema sex-gender system, coniata da Rubyn nel saggio *The Traffic in Women* (1975), con cui la stessa «denomina l'insieme dei processi, adattamenti, modalità di comportamento e di rapporti, con i quali ogni società trasforma la sessualità biologica in prodotti dell'attività umana e organizza la divisione dei compiti tra gli uomini e le donne, differenziandoli l'uno dell'altro: creando, appunto, il "genere"». (Si veda C. SARACENO, S. PICCONE STELLA, *Genere: la costruzione sociale del femminile e del maschile*, Bologna 1996, p.7). Rubyn tuttavia si spinge oltre sottolineando come questo sistema connetta il c.d. sesso biologico, il genere sociale e l'attrazione sessuale. Si veda: G. RUBY, *Thinking sex: Notes for a radical theory of the politics of sexuality*, in S. C. VANCE (ed.), *Pleasure and Danger: Exploring Female Sexuality*, Boston, 1984, pp. 267-321

<sup>9</sup> Si parla spesso di androcentrismo nella medicina, si veda: M. EICHLER, *Non sexist research methods: a practical guide*, New York, 2013, 146 o anche di "gender insensitivity" M.T. RUIZ-CANTERO ET AL., *A framework to analyse gender bias in epidemiological research*, in *Journal of Epidemiology Community Health*, 61(suppl II), 2007, ii46-ii53.

<sup>10</sup> S. ROSSER, *Re-visioning clinical research: gender and the ethics of experimental design*, in *Hypatia*, 2, 1989, 125-139.

nell'ambito cardiologico, ancora oggi all'avanguardia nell'implementazione di una prospettiva *gender-tailored*, grazie al lavoro di Bernardine Healy sulle malattie cardiovascolari delle donne<sup>11</sup>.

Nel 1998 l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) ha per la prima volta lanciato un progetto per sensibilizzare gli Stati e le organizzazioni internazionali sulla necessità di una migliore valutazione dei fattori di rischio per le donne. Tale approccio è stato poi consolidato nell'*Equity Act* del 2000, in cui la medicina di genere viene qualificata come essenziale strumento per garantire l'eguaglianza nell'accesso e nell'appropriatezza delle cure.

Come evidenziato dalla definizione dell'OMS, la medicina di genere è una scienza multidisciplinare, un approccio dunque che non investe solamente i percorsi diagnostici, terapeutici o di prevenzione, ma che al contrario deve essere esteso anche all'ambito della pratica clinica e della ricerca. Ancora, l'OMS abbraccia una nozione di genere ampia e sfaccettata: si menziona la necessità di comprendere come le norme di genere, i ruoli e le relazioni impattino la salute di uomini e donne nelle società, ma anche come queste costruzioni incidano su tutte quelle persone che non si conformano alle norme di genere. Proprio nell'ambito dei *clinical trials*, le diseguaglianze di genere sono radicate e persistenti, come emerge da diverse prospettive. Prima fra tutte quella finanziaria, che mostra come, fatta eccezione per gli ambiti riguardanti la contraccezione, le questioni di salute che riguardano le donne e le persone assegnate alla nascita al sesso femminile<sup>12</sup> non siano state oggetto di studi estensivi poiché scarsamente finanziate<sup>13</sup>. Si pensi ad esempio all'emergere di patologie genere-specifiche ad alta incisività nella popolazione, quali endometriosi ed adenomiosi, le cui cause ma anche terapie rimangono ancora per lo più sconosciute<sup>14</sup>.

<sup>11</sup> B. HEALY, *The Yentl syndrome*, in *N Engl J Med*, 325, 1991, 274-276.

<sup>12</sup> Con tale espressione ci si riferisce a tutte quelle persone che, pur avendo delle caratteristiche biologiche riconducibili al femminile ed essendo state registrate alla nascita come tali, non si identificano socialmente nel genere femminile. Tale dicitura sottolinea da una parte la volontà di rispettare la pluralità delle identità delle singole persone, ma dall'altra l'importanza di non considerare determinati assetti biologici come esclusivamente riconducibili ad un genere, come nel testo dell'articolo verrà spiegato.

<sup>13</sup> M. EVANS, F. WHITEHEAD, A. DIDERICHSEN, A. BHUIYA, M. WIRTH (a cura di), *Challenging Inequities in Health: from Ethics to Action*, New York, 2001, 181 ss.

<sup>14</sup> Per approfondire si veda K. SEEAR, *The makings of a modern epidemic: Endometriosis, gender, and politics*, London, 2018. Da un punto di vista giuridico, in Italia, è in corso un dibattito per riconoscere patologie quali la vulvodinia, adenomiosi, endometriosi e neuropatia del pudendo come cornice e invalidanti e per il loro inserimento nei LEA (al momento fra questi vi figura solamente l'endometriosi al terzo e quarto stadio, con le modifiche apportate dal D.P.C.M 12 gennaio 2017). In Parlamento, durante la scorsa legislatura erano stati depositati per tre disegni di legge ed il dibattito è molto vivo anche a livello regionale. Da ultimo, ad esempio, in data 27 ottobre, il Consiglio Provinciale di Trento ha approvato una mozione (qui disponibile il testo: [https://www.consiglio.provincia.tn.it/doc/IDAP\\_1678205.pdf](https://www.consiglio.provincia.tn.it/doc/IDAP_1678205.pdf)) che impegna la giunta su diversi fronti, fra cui ad esempio avviare l'accrescimento di competenze fra il personale sanitario, individuare almeno un presidio sanitario pubblico provinciale di riferimento, istituire dei registri provinciali finalizzati alla raccolta dati sulle suddette patologie; sollecitare la Conferenza Stato-Regioni per l'inserimento delle patologie nei LEA.

Una seconda prospettiva è quella che evidenzia lo squilibrio persistente rispetto alla partecipazione di uomini e donne alle ricerche scientifiche<sup>15</sup> e alla mancanza di dati disaggregati per sesso e genere<sup>16</sup>. Come conseguenza di ciò, si pensi, ad esempio, a come gli effetti collaterali o l'efficacia di determinati farmaci su alcuni corpi siano di conseguenza ignoti, come recentemente emerso durante la sperimentazione della vaccinazione contro il Covid-19<sup>17</sup>.

Sebbene la medicina di genere non riguardi esclusivamente la condizione delle donne e delle persone assegnate al sesso femminile alla nascita, ma al contrario tutti i generi, molte delle questioni evidenziate toccano in particolare questa "categoria" di persone, poiché queste per motivi storici-culturali, hanno risentito e risentono ancora oggi maggiormente dell'assenza di informazioni prive di *bias* e dell'incompletezza delle ricerche scientifiche. L'esclusione prima e la sottorappresentazione poi dei soggetti ascrivibili al femminile dalle sperimentazioni cliniche è un fenomeno che ha radici profonde ed effetti persistenti<sup>18</sup>, sebbene oggi sia fortemente condivisa la necessità di garantire una equa diversificazione delle persone partecipanti agli studi. Un'esclusione connessa, in via più generale, alle dinamiche discriminatorie e oppressive che subiscono le donne nella società<sup>19</sup>. È interessante guardare come questi fattori socio-culturali abbiano permeato e influenzato anche i dibattiti bioetici in merito alla partecipazione delle donne alle sperimentazioni cliniche. Tale breve excursus può essere utile al fine di affinare la consapevolezza, che si sviluppa guardando agli aspetti storici delle sperimentazioni cliniche, circa i limiti delle risultanze scientifiche alla base della pratica clinica e circa l'importanza di monitorare i modi in cui le ricerche vengono condotte<sup>20</sup>.

Ad esempio, nel 1977 le linee guida dell'agenzia statunitense *Food and Drug Administrations* (FDA), *General considerations for the clinical evaluation of drugs*, vietavano espressamente la partecipazione

<sup>15</sup> Ancora oggi la percentuale di donne arruolate negli studi clinici supera difficilmente il 20% nelle fasi III. Purtroppo, questo 20% si avvicina allo zero negli studi relativi alle prime fasi della ricerca, sia quella condotta sui volontari sani in fase I, che quella di fase II dove si testano i dosaggi dei farmaci. In Italia, nel 2015, solo il 2,8% di studi di fase I e II è stato condotto sulle donne. Si veda: F. FRANCONI, S. CANU, I. CAMPASI, *Gruppo di lavoro 'Approccio di genere alla salute, Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici'*, in *Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione Salute delle Donne*, Roma, 2008.

<sup>16</sup> F. FRANCONI, S. CANU, I. CAMPASI, *Gruppo di lavoro 'Approccio di genere alla salute, Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici'*, in *Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione Salute delle Donne*, Roma, 2008, 39-53.

<sup>17</sup> In proposito si vedano, fra i molti studi: A. VASSALLO ET AL., *Sex and Gender in COVID-19 Vaccine Research: Substantial Evidence Gaps Remain*, in *Front Glob Womens Health*, 2021, Nov 1;2:761511; A. JENSEN ET AL., *COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and safety*, in *Contemporary Clinical Trials*, 115, 2022,106700.

<sup>18</sup> A. NOWOGRODZKI, *Inequality in medicine*, in *Nature*, 550, 2017, S18-S19.

<sup>19</sup> D.A. DEBRUIN, *Justice and the inclusion of women in clinical studies: an argument for further reform*, in *Kennedy Inst Ethics J*, 2, 1994, 117-146, S. SHERWIN, *Women in clinical studies: a feminist view*, in *Camb Q Healthc Ethics*, 4, 1994, 533-538, V. MERTON, *The exclusion of pregnant, pregnable, and once-pregnable people (a.k.a. women) from biomedical research*, in *American J Law Med*, 4, 1993, 369-451.

<sup>20</sup> Come evidenzia S. TUSINO, *Gender-specific medicine and women's involvement in research*, in *Italian Journal of Gender-Specific Medicine*, 2, 2021, 69-74. Questa consapevolezza è quella che ha portato allo sviluppo della *research integrity*, che evidenzia proprio a vari livelli l'importanza di stabilire circuiti di verifica e accountability della ricerca scientifica. Per approfondire la tematica in relazione al contesto costituzionale italiano si rimanda a L. BUSATTA, *L'integrità della ricerca nel tessuto costituzionale: prime notazioni a partire dal contesto pandemico*, in *Rivista AIC*, 4, 2020, 387-426.

di donne in età riproduttiva alle prime fasi delle sperimentazioni cliniche. Questo era dopo tutto, parte di un più ampio approccio “protezionista” affermatosi negli anni '70, in seguito agli scandali connessi alle sperimentazioni “dis-umane<sup>21</sup>” condotte su soggetti definiti vulnerabili, che spesso avevano coinvolto anche donne<sup>22</sup>. Tale visione si era consolidata anche nella redazione del Belmont Report, in cui esplicitamente si menziona l'importanza di prestare attenzione ad alcuni soggetti, quali minoranze razzializzate<sup>23</sup>, persone in condizioni indigenti, persone gravemente malate, che potevano essere coinvolte nelle sperimentazioni per «*administrative convenience, or because they are easy to manipulate*»<sup>24</sup>, e senza, dunque, un consenso che potesse dirsi effettivo. La concezione e la percezione sociale attorno alla ricerca clinica, mutò tuttavia nel periodo della crisi HIV/AIDS, portando una maggiore attenzione sui possibili benefici della sperimentazione e sull'importanza che tutti i “gruppi” di persone potessero essere rappresentate all'interno di tali cornici<sup>25</sup>. Intorno agli anni '90 iniziava a diventare chiaro come l'aver escluso le donne della ricerca clinica fosse stato un “abbagliante errore morale<sup>26</sup>”, esponendole al rischio di farmaci non testati su di loro ed impedendo l'accesso a cure efficaci e sicure, situazione che le accomunava a persone minori d'età ma anche ad altri soggetti socialmente marginalizzati.

Proprio questa più ampia consapevolezza dei meccanismi di creazione delle disegualianze sociali oggi sottende l'approccio ad ampio respiro della medicina genere-specifica. Come già affermato, questa

<sup>21</sup> Tale dicitura viene utilizzata, in dottrina, per accomunare una serie di eventi in cui le sperimentazioni cliniche sono state responsabili di gravi violazioni dei diritti fondamentali delle persone. Si veda C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per una analisi comparata*, in C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici e della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli, 2015, 33-45.

<sup>22</sup> In S. TUSINO, *op. cit.*, 69-74, si approfondiscono due episodi in particolare, quello avvenuto in Texas in cui 398 donne erano state coinvolte in una sperimentazione di dubbia natura etica sugli effetti negativi dei contraccettivi orali e quello relativo alla talidomide, farmaco usato per contrastare le nausee da gravidanza, poi ritirato dal mercato nel 1962 a causa dei gravi effetti collaterali nei confronti dei feti. A questo proposito, è opportuno osservare come, nonostante anche questi fatti abbiano contribuito alla realizzazione del Belmont Report, tale atto sia tipicamente ricondotto ai soli avvenimenti di Tuskegee. Sul punto cfr. C. CASONATO, *Introduzione al biodiritto*, in corso di stampa.

<sup>23</sup> Il termine razzializzazione fa riferimento al concetto di “razza” non come concetto materiale e immanente ma come costruito sociale e giuridico, come dispositivo di classificazione e gerarchizzazione di individui sulla base di determinati fattori psico-somatici. Riferirsi dunque ai processi di razzializzazione, concetto nato intorno agli anni '70 significa rievocare «quei processi attraverso cui si assegnano unilateralmente a determinati individui e gruppi identità fisse e naturali, sulla cui base si pretende di spiegare il loro comportamento, si attribuisce loro un maggiore o minore valore sociale, si autorizzano trattamenti di preferenza o discriminazione, si costruisce un apparato ideologico e repressivo tale da conferire validità e stabilità all'intero meccanismo». Per un'introduzione al concetto, alle sue origini storiche anche in prospettiva giuridica e ad un uso contemporaneo si veda: F. OLIVERI, *Dalla 'razza' alla razzializzazione. Una proposta teorico-metodologica per comprendere e contrastare i razzismi contemporanei*, in *Teoria e Critica della Regolazione Sociale*, 2, 2020, 1-16.

<sup>24</sup> The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report*, 1979.

<sup>25</sup> S. TUSINO, *op. cit.*; C. LEVINE, *Changing view of justice after Belmont: Aids and the inclusion of “vulnerable” subjects*, in H. VANDERPOOL (a cura di), *The ethics of research involving human subjects: facing the 21st century*, Hagerstown (MD), 1996, 105-126; R. J. LEVINE, *The impact of HIV infection on society's perception of clinical trials*, in *Kennedy Inst Ethics Journal*, 2, 1994, 93-98.

<sup>26</sup> “A glaring moral mistake” see: R. DRESSER, *Wanted. single, white male for medical research*, in *Hastings Cent Rep.*, 1, 1992, 24-29.

implica sì attenzionare le diseguaglianze di genere uomo-donna nella nostra società, ma anche guardare ai meccanismi iniqui che si creano nei confronti di tutte quelle identità che sfuggono al rigido dettame del binarismo di genere e alla norma sessuale (eterosessuale, cisgender). Secondo il sondaggio condotto della *Fundamental Rights Agency* (FRA) dell'Unione europea nel 2019, 1/6 delle persone LGBTI rispondenti si sono sentite discriminate dal personale medico-sanitario; parallelamente, il 52% delle persone rispondenti che ha descritto il proprio stato di salute come pessimo ed il 36% delle persone che ha descritto il proprio stato di salute come cattivo, hanno riportato discriminazioni in contesti sanitari<sup>27</sup>. È stato mostrato ad esempio come, ad un'analisi epidemiologica, vi siano numerose condizioni che colpiscono maggiormente le persone appartenenti alla comunità LGBTIQIA+<sup>28</sup>. Studi condotti negli Stati Uniti hanno mostrato come questo gruppo consumi il 40% in più di tabacco rispetto alla popolazione generale, aumentando l'incidenza dei rischi di differenti forme tumorali<sup>29</sup>, oppure come, in connessione con fenomeni discriminatori di molestie e bullismo, le persone che si identificano come lesbiche, gay, bisessuali, transgender, intersex siano maggiormente inclini a sviluppare depressioni o disturbi dell'umore<sup>30</sup>. Alcuni studi esplorativi mostrano ancora come le donne bisessuali potrebbero soffrire di dolori pelvici cronici e cancro alla cervice dell'utero in misura maggiore rispetto alle donne eterosessuali<sup>31</sup>. In questo quadro, è necessario notare proprio come non vi sono ancora sufficienti studi e ricerche scientifiche che considerano in maniera incrociata i dati riguardanti il sesso assegnato alla nascita, l'identità di genere e l'orientamento sessuale<sup>32</sup>: vi sono quindi molte condizioni, patologie e fattori di rischio che potrebbero colpire maggiormente la comunità LGBTIQIA+ di cui non siamo a conoscenza. Queste lacune impattano sulla possibilità di usufruire di cure effettive ed inclusive. Infatti, l'incapacità di rilevare alcuni dati incide in concreto sul necessario monitoraggio e screening per alcune malattie genere-specifiche delle persone transgender, per cui, ad esempio, gli uomini trans possono sfuggire agli screening per il tumore al collo dell'utero e le donne trans a quelli per il tumore alla prostata. Queste esigenze – in seguito al riconoscimento del genere legale della persona – spesso passano inosservate all'interno dei sistemi sanitari nazionali<sup>33</sup>.

<sup>27</sup> European Union Agency for Fundamental Rights, *A long way to go for LGBTI equality*, 14 maggio 2020, in <https://fra.europa.eu/en/publication/2020/eu-lgbti-survey-results>.

<sup>28</sup> L'acronimo utilizzato indica persone lesbiche, gay, bisessuali, transgender, Queer, intersex e asessuali. Il simbolo "+" viene generalmente utilizzato per denotare la non tassatività della sigla adottata, denotando l'apertura semantica della stessa a tutte quelle soggettività che sfidano le norme di genere dominanti.

<sup>29</sup> T. W. WANG ET AL., *Tobacco Product Use Among Adults- United States 2017*, in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67, 2018, 1225- 1232.

<sup>30</sup> A. P. HAAS ET AL., *Suicide and suicide risk in lesbian, gay, bisexual, and transgender populations: review and recommendations*, in *J. Homosex*, 1, 2011, 10-51.

<sup>31</sup> K. ROBINSON, K. Y. GALLOWAY, S. BEWLEY, C. MEADS, *Lesbian and bisexual women's gynaecological conditions: a systematic review and exploratory meta-analysis*, in *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 3, 2017, 381-392.

<sup>32</sup> K. E. BAKER, C. G. STREED, L. E. DURSO, *Ensuring That LGBTIQ+ People Count- Collecting Data on Sexual Orientation, Gender Identity, and Intersex Status*, in *N Engl J Med*, 384, 2021, 1184-1186.

<sup>33</sup> Questo è quanto emerge, ad esempio, nel recente "Studio sullo stato di salute della popolazione transgender adulta in Italia" condotto dall'ISS in collaborazione con centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale e associazioni/collettivi transgender. I dati suggeriscono che soltanto il 20% delle persone transgender assegnate alla nascita esegue il pap-test, contro il 79% delle donne nella popolazione generale. Si veda in tal proposito il

La sensibilità circa i bisogni specifici nell'ambito della salute delle persone LGBTIQ+, inizia oggi a divenire oggetto di studi e di attenzione da parte degli organismi ed agenzie nazionali ed internazionali. Un recente rapporto delle *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*, ad esempio, ha raccomandato alla *National Institutes of Health* (NIH) l'adozione di nuove pratiche al fine di raccogliere dati riguardanti il sesso, il genere e l'orientamento sessuale in ambito medico, fornendo anche suggerimenti concreti circa il linguaggio inclusivo da adottare<sup>34</sup>. L'OMS ha posto fra i propri obiettivi prioritari, nel contrasto alle disuguaglianze in ottica sanitaria, la promozione di azioni efficaci per la tutela delle persone transgender e di altre "minoranze di genere" (paragrafo 1.2), attenzione che, nell'ambito nazionale italiano, è stata riservata alla questione anche dall'AIFA nel documento di indirizzo del 2017 "Farmaci e Genere". In questo rapporto si legge come le persone transgender condividano le medesime esigenze sanitarie della popolazione generale, affiancate tuttavia da alcune necessità specialistiche, con generali barriere all'accesso all'assistenza sanitaria. Per quanto riguarda ad esempio la terapia ormonale sostitutiva assunta da alcune persone transgender, risulta che ad oggi nessun trial clinico randomizzato è stato condotto per determinare formulazioni e dosaggi degli ormoni. Si rileva al contrario come tale terapia abbia un uso off-label, cosa che peraltro ha determinato disuguaglianze su base regionale ai fini della rimborsabilità della cura<sup>35</sup>.

L'approccio alla medicina di genere contemporanea dunque, abbraccia tre aspetti correlati<sup>36</sup>: I) la necessità di considerare le differenze biologiche che possono intercorrere fra le persone (uomini, donne,

---

Comunicato stampa sul sito dell'ISS: [https://www.iss.it/web/guest/primo-piano/-/asset\\_publisher/3f4al-MwzN1Z7/content/id/7190609](https://www.iss.it/web/guest/primo-piano/-/asset_publisher/3f4al-MwzN1Z7/content/id/7190609).

<sup>34</sup> NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, *Measuring Sex, Gender Identity, and Sexual Orientation*, Washington DC, 2022.

<sup>35</sup> La questione si è solo parzialmente risolta con la determina AIFA del 30 settembre 2020 (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 242 del 30-09-2020) che ha riconosciuto l'utilizzo di questi farmaci all'interno delle terapie confermatrici del genere. La delibera riconosce l'uso a carico del Servizio Sanitario Nazionale di tutte le formulazioni in commercio di testosterone, estrogeni e antiandrogeni nelle persone transgender previa «*diagnosi di disforia di genere o incongruenza di genere, formulata da un'equipe multidisciplinare e specialistica dedicata*». Gli aspetti positivi della delibera sono sicuramente quelli relativi alla possibilità di tracciare l'utilizzo di tali farmaci e creare una serie di dati epidemiologici su cui basare la ricerca sulla salute delle persone trans. Tuttavia, numerose e preponderanti sono le criticità, principalmente attorno alla richiesta di una formulazione di diagnosi. In primis perché tale diagnosi dovrebbe essere formulata "da una équipe multidisciplinare e specialistica dedicata", quindi dai centri assistenziali presenti in maniera disomogenea sul territorio italiano (come emerge dal portale infotrans.it i centri pubblici al centro-sud sono solo 4, mentre 8 sono al nord Italia). Ciò di fatto renderebbe particolarmente complesso l'accesso alle terapie alle persone trans che vivono in territori privi di tali centri e/o non hanno i mezzi per raggiungerli, replicando trattamenti differenziati e discriminatori su base regionale. In secondo luogo, ancora, appare problematica la richiesta della diagnosi in sé, che rafforza la lunga storia di patologizzazione delle identità transgender. Questa è l'impostazione prevalente, infatti, dei protocolli utilizzati ad oggi in Italia (ONIG, WPATH) a fronte, tuttavia, di un possibile cambiamento derivante dall'implementazione dell'ICD-11. Questa Classificazione internazionale delle malattie dell'OMS, infatti, utilizza la nuova dicitura "incongruenza di genere" per parlare delle persone trans, sottraendo la condizione all'alveo delle patologie mentali e riconducendola invece alle condizioni inerenti alla salute sessuale. Già nel 2013, peraltro, l'ultima versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) la condizione trans viene rimossa dal capitolo raggruppante i *Disordini sessuali* e costituisce un capitolo a parte, ove viene presa in considerazione la condizione non in sé ma per la sofferenza che può generare.

<sup>36</sup> Gli elementi sesso, genere, orientamento sessuale, sono infatti da considerarsi come elementi strettamente connessi, come si accennava in una prospettiva sociologica alla nota 7. In una prospettiva giuridica, ad esempio



persone intersex); II) la consapevolezza che, oltre a fattori biologici, i fattori socio-culturali e le costruzioni di genere influenzano la salute delle persone; III) l'importanza di affiancare a questi aspetti fattori quali l'identità di genere e l'orientamento sessuale per garantire un diritto alla salute effettivo.

Fino ad ora abbiamo visto dunque come, in un percorso graduale a partire dagli anni '90, l'attenzione verso l'approccio della medicina di genere si sia imposto nelle policy e negli atti di *soft law* di diverse agenzie ed organismi nazionali ed internazionali. Nell'ambito dell'Unione Europea, nel 2005 la *European Medicines Agency* (EMA) pubblica un documento dal titolo "*ICH – Gender considerations in the conduct of clinical trials*", con lo scopo di riprendere i principi individuati dall'International Council for Harmonisation (ICH). Nel documento internazionale si sottolinea l'importanza di garantire un'adeguata rappresentazione della popolazione all'interno delle sperimentazioni cliniche, con un mero cenno alla questione di genere. L'EMA in questo documento, si limita a riprendere i contenuti già individuati dall'ICH, senza approfondire la questione di genere e senza sviluppare la propria autonoma strategia. Proprio il Consiglio dell'Unione Europea, nel 2006, evidenzierà tale lacuna, invitando la Commissione europea ad «integrare gli aspetti di genere nella ricerca sanitaria [...] e aiutare gli Stati membri a sviluppare strategie efficaci per ridurre le disparità in materia di salute aventi una dimensione di genere»<sup>37</sup>. In questo quadro, nel successivo paragrafo si discuterà l'entrata in vigore, a livello europeo, del Regolamento (UE) n. 536/2014 sui *trials* clinici, il quale, pur introducendo standard di protezione nei confronti delle persone partecipanti alle sperimentazioni cliniche, non sembra, tuttavia, essere particolarmente attento all'implementazione della prospettiva di genere.

### 3. Genere e sperimentazioni nel Regolamento UE 536/2014

L'inizio del 2022 ha rappresentato un momento di svolta per il mondo della ricerca farmaceutica europea. Dopo alcuni anni di attesa, il 31 gennaio 2022 è finalmente entrato in vigore il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano<sup>38</sup>, che, abrogando la precedente direttiva 2001/20/CE, si pone l'obiettivo di uniformare e di innovare la disciplina della sperimentazione clinica all'interno dell'Unione europea<sup>39</sup>.

---

nel diritto antidiscriminatorio, tali dimensioni sono considerate alla stregua di condizioni differenti e disciplinate ai sensi di normative distinte. Tuttavia, anche nell'analisi giuridica, questa visione che abbraccia il continuum fra tali elementi non è aliena. Si veda ad esempio B. PEZZINI, *Costruzione del genere e Costituzione*, in B. PEZZINI (a cura di), *La costruzione del genere. Norme e regole*, 2012, Bergamo, 15-73.

<sup>37</sup> CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA, *Conclusioni sulla salute delle donne*, in *Gazzetta Ufficiale* dell'UE, C-146/4, 22 giugno 2006.

<sup>38</sup> La definitiva entrata in vigore del Regolamento (UE) n. 536/2014 è stata accompagnata dall'adozione da parte della Commissione europea del Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20, del 7 gennaio 2022, recante modalità di applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 per quanto concerne la definizione delle norme e delle procedure di cooperazione tra gli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche. L'obiettivo di tale Regolamento è, dunque, stabilire un insieme di norme ulteriori che consentano una concreta armonizzazione e cooperazione degli Stati membri nell'esaminare la sicurezza delle procedure sperimentali realizzate all'interno della dimensione europea. A tal fine, il Regolamento esecutivo prevede (art. 3) la possibilità di designare uno Stato membro quale responsabile della valutazione della sicurezza nelle sperimentazioni autorizzate all'interno dell'Unione.

<sup>39</sup> Sul ruolo normativo svolto dall'Unione europea nel determinare la disciplina della sperimentazione clinica e dei prodotti farmaceutici si veda, in generale, M.P. GENESIN, *La disciplina dei farmaci*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI, R.

Questo intervento normativo, infatti, costituisce la risposta legislativa europea alle molteplici problematiche evidenziate rispetto all'applicazione della precedente disciplina. La mancanza di uniformità nell'attuazione e implementazione della direttiva 2001/20/CE da parte degli Stati membri e l'incremento in termini di costi e oneri amministrativi nella realizzazione degli studi clinici avevano determinato una significativa riduzione delle sperimentazioni cliniche all'interno del territorio dell'Unione<sup>40</sup>, a conseguente svantaggio non solo della crescita e del progresso in questo settore, ma anche di tutte le persone che da queste attività potrebbero trarre importanti benefici<sup>41</sup>.

Per rimediare alle descritte criticità e con l'obiettivo di rendere l'Unione europea un territorio maggiormente attrattivo per la realizzazione delle sperimentazioni cliniche, il Regolamento (UE) n. 536/2014 istituisce un'unica procedura comune a tutti gli Stati membri per la realizzazione, autorizzazione e immissione in commercio di prodotti farmaceutici, assicurando un'adeguata armonizzazione alle discipline giuridiche esistenti nei singoli ordinamenti nazionali in questo settore<sup>42</sup>. La centralizzazione a livello europeo ha, infatti, l'obiettivo di rendere le sperimentazioni cliniche più rapide ed efficaci non solo nella loro realizzazione, ma anche nel garantire alle persone un accesso quanto più tempestivo a trattamenti innovativi che potrebbero contribuire a migliorare il loro stato di salute<sup>43</sup>.

In questo contesto, il legislatore europeo stabilisce un complesso apparato normativo orientato allo svolgimento di sperimentazioni cliniche che perseguano la duplice finalità di tutelare i diritti, la

---

FERRARA (a cura di), *Trattato di biodiritto. Salute e sanità*, Milano, 2010, 619-623; E. PALERMO FABRIS, *La sperimentazione clinica: profili giuridici*, in L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto. I diritti in medicina*, Milano, 2011, 656-668.

<sup>40</sup> Questi aspetti sono stati puntualmente evidenziati dalla Commissione europea nell'Explanatory memorandum che introduceva la proposta di adottare il Regolamento qui oggetto di analisi. In tale documento si ribadisce come da parte di stakeholders, pazienti, industria farmaceutica e mondo accademico fosse stata a più riprese sottolineata l'inadeguatezza della direttiva 2001/20/CE rispetto alle esigenze riconducibili all'ambito della sperimentazione. Nello specifico, la Commissione indica come elementi di significativa criticità: una diminuzione pari al 25% nel numero di domande per sperimentazioni cliniche tra il 2007 e il 2011; un aumento nel fabbisogno di personale, all'interno delle industrie farmaceutiche, per la gestione delle procedure di autorizzazione alla sperimentazione pari al 107%; un incremento dei costi amministrativi per gli sponsor non commerciali del 98%; un aumento pari al 800% nelle spese assicurative che devono sostenere gli sponsor industriali; e una crescita del 90% del ritardo medio per l'inizio di una sperimentazione clinica, raggiungendo i 152 giorni. Per un maggiore approfondimento di questi aspetti cfr. European Commission, *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*, 17 luglio 2012, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:EN:PDF>.

<sup>41</sup> Tali profili sono evidenziati in J. DALLI, *Clinical research in Europe – trials and tribulations*, in *The Lancet*, 379, 2012, 1764; M.J.H. KENTER, A.F. COHEN, *Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive*, in *The Lancet*, 379, 2012, 1765-1767; A. QUERICI, *La sperimentazione, fra principi fondamentali e novità normative in ambito internazionale e comunitario*, in *Bioetica*, 2/3, 2015, 270 ss.

<sup>42</sup> Questa necessità viene ribadita al Considerando n. 4 del Regolamento (UE) n. 536/2014, in cui viene ulteriormente evidenziato come la realizzazione di sperimentazioni sempre più indirizzate a popolazioni di pazienti più specifiche renda fondamentale una maggiore cooperazione e partecipazione di più Stati membri a questo tipo di procedure. Su tale profilo cfr. V. GIANNUZZI et al., *Clinical Trial Application in Europe: What Will Change with the New Regulation?*, in *Science and Engineering Ethics*, 22, 2016, 451-466.

<sup>43</sup> A tale proposito si veda M. ABOU-EL-ENEIN, C.K. SCHNEIDER, *Deciphering the EU clinical trials regulation*, in *Nature Biotechnology*, 3, 2016, 231-233; L. FIERRO, *L'UE verso la mondializzazione della sperimentazione clinica. Dalla semplificazione delle procedure ai diritti degli arruolati*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 3, 2016, 971 ss.

sicurezza, la dignità e il benessere delle persone e di incentivare una sperimentazione che produca dati affidabili e robusti<sup>44</sup>. E a tale scopo, vengono previsti specifici obblighi, criteri e garanzie finalizzate ad intervenire su tre profili principali nella disciplina delle sperimentazioni cliniche<sup>45</sup>. In primo luogo, il Regolamento, come già anticipato, introduce un'unica procedura per l'autorizzazione allo svolgimento della ricerca farmaceutica ad uso umano, stabilendo stringenti requisiti per l'approvazione dei protocolli sperimentali e rigorosi termini e meccanismi per la realizzazione degli iter di valutazione in tempi ragionevoli<sup>46</sup>. In secondo luogo, la nuova disciplina europea interviene significativamente in materia di trasparenza e accessibilità dei dati relativi alle sperimentazioni, promuovendo una maggiore condivisione delle informazioni in questo settore attraverso l'istituzione di un Portale Unico e di una Banca dati, centralizzati a livello europeo, che dovranno consentire un accesso facilitato ai dati dei fascicoli sperimentali da parte di tutti i cittadini interessati<sup>47</sup>. Infine, un ulteriore profilo di azione ad opera del Regolamento riguarda gli aspetti relativi alla tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche. Nello specifico, la nuova disciplina europea, riprendendo e innovando rispetto a quanto stabilito già dalla Direttiva 2001/20/CE, prevede specifici requisiti per la partecipazione delle persone ai processi sperimentali, in termini di consenso e di informazione delle stesse, per il coinvolgimento di soggetti considerati particolarmente vulnerabili e per l'accesso a protocolli di sperimentazione in via emergenziale, affidando la garanzia e la tutela di questi aspetti al controllo dei Comitati etici<sup>48</sup>.

<sup>44</sup> Questi principi sono affermati in apertura del testo normativo al Considerando n.1 del Regolamento (UE) n. 536/2014. Nel dichiarare questa duplice finalità il Regolamento ribadisce l'importanza dei principi etici e giuridici elaborati a livello transnazionale e contenuti, tra i molti atti e documenti, nel Codice di Norimberga, nella Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo. Cfr. C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per un'analisi comparata*, cit., 37 ss.

<sup>45</sup> Per un commento generale ai vantaggi e agli svantaggi riconducibili alla nuova disciplina introdotta dal Regolamento si permetta il rinvio a M. FASAN, *Il Regolamento UE n. 536/2014: la disciplina della sperimentazione clinica tra uniformità e differenziazione*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 2, 2017, 187-209

<sup>46</sup> Tali profili sono disciplinati dal Capo II e dal Capo III del Regolamento (UE) n. 536/2014. In particolare, l'art. 5, par. 4, l'art. 8, par. 6 e il Considerando n. 8 prevedono specifici meccanismi di autorizzazione tacita da parte degli Stati interessati all'esecuzione della sperimentazione, garantendo così la rapidità e l'efficienza delle procedure anche qualora gli Stati non rispettino i termini per l'espressione dei pareri e delle valutazioni necessari. Questo aspetto è stato esaminato anche in Comitato Nazionale per la Bioetica, *Dichiarazione del CNB sul documento "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC"*, 31 ottobre 2012, in [https://bioetica.governo.it/media/1413/m12\\_2012\\_dichiarazione\\_doc\\_parlamento\\_europeo\\_it.pdf](https://bioetica.governo.it/media/1413/m12_2012_dichiarazione_doc_parlamento_europeo_it.pdf), in cui il Comitato ha evidenziato come tali forme di autorizzazione tacita possano avere conseguenze negative sulla correttezza delle sperimentazioni, andando a minare la tutela dei diritti delle persone partecipanti.

<sup>47</sup> Il Portale Unico e la Banca dati UE sono disciplinati all'interno del Capo XIV. Su questo tema cfr. M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche dell'UE, in responsabilità civile e previdenza*, 2, 2016, 709 ss. In particolare, per alcune osservazioni sull'effettività della trasparenza e dell'accessibilità dei dati alla luce delle disposizioni del Regolamento si veda AIM, BEUC, ISDB, MIEF, NORDIC COCHRANE CENTRE, TACD, WEMOS, *New European Clinical Trials Regulation: a major advance in transparency, to be confirmed*, 23 settembre 2014, in [https://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-068\\_ipa\\_new\\_eu\\_clinical\\_trials\\_regulation-joint\\_letter.pdf](https://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-068_ipa_new_eu_clinical_trials_regulation-joint_letter.pdf).

<sup>48</sup> Questi profili sono, nello specifico, disciplinati al Capo V e agli artt. 4, 9 e 11 del Regolamento (UE) n. 536/2014. Per quanto concerne il ruolo e l'organizzazione dei Comitati etici all'interno della nuova disciplina e i relativi aspetti problematici cfr. C. PETRINI, S. GARATTINI, *Trials, Regulation and tribulations*, in *European Journal of Clinical Pharmacology*, 4, 2016, 503-505; A.E. WESTRA, W. BOS, A.F. COHEN, *New EU clinical trials regulation*, in *BMJ*, 5 giugno 2014, 1 ss.; M. Ferrari, *op. cit.*, 709 ss.; Comitato Nazionale per la Bioetica, *Mozione sull'attuazione del*

In tale scenario normativo, e più precisamente all'interno della prima e della terza linea di intervento brevemente descritte, si inserisce l'attenzione del legislatore europeo in materia di rapporto tra questioni di genere e sperimentazioni cliniche.

A differenza della precedente direttiva, il Regolamento (UE) n. 536/2014 introduce alcuni riferimenti al genere all'interno del suo apparato normativo che testimoniano la crescente attenzione da parte delle istituzioni europee su questo tema<sup>49</sup>. Nello specifico, il primo riferimento alla rilevanza del genere all'interno della dimensione sperimentale si concretizza nel Considerando n. 14 del Regolamento, in cui il legislatore europeo afferma l'importanza di assicurare la rappresentatività della popolazione destinataria dei farmaci oggetto di sperimentazione nell'individuazione e nella selezione dei soggetti partecipanti alla stessa. Nell'asserire ciò, il Regolamento dichiara esplicitamente la necessità che siano rappresentati i gruppi in base al sesso e all'età, salve specifiche motivazioni all'interno dei protocolli sperimentali<sup>50</sup>. Il secondo riferimento al genere, poi, è contenuto in alcuni degli allegati al Regolamento, in cui vengono descritti e identificati con maggiore precisione i requisiti scientifici e giuridici riguardanti la documentazione necessaria alla realizzazione delle procedure sperimentali. In tal senso, l'Allegato I prevede che il protocollo sperimentale, contenuto nel fascicolo della domanda di approvazione, debba includere una descrizione dettagliata dei gruppi e dei sottogruppi coinvolti nella sperimentazione, indicando i gruppi di soggetti che presentino esigenze specifiche, ad esempio, per motivi di genere, e che debba contenere una giustificazione in merito alla scelta di escludere o di sottorappresentare uno specifico gruppo di genere<sup>51</sup>. Infine, l'ultima indicazione in merito al genere contenuta nella nuova disciplina europea in materia di sperimentazioni cliniche ad uso umano riguarda lo specifico coinvolgimento di donne in stato di gravidanza o allattamento. A questo proposito, il Regolamento, oltre ad applicare alle donne in gravidanza o allattamento le generali disposizioni previste per la protezione dei soggetti partecipanti e per la loro prestazione del consenso informato, stabilisce delle specifiche norme, qualificando le donne in questo stato come soggetti c.d. vulnerabili<sup>52</sup>. In particolare, il legislatore europeo afferma che la partecipazione delle donne in stato di gravidanza o allattamento alle sperimentazioni cliniche debba realizzarsi esclusivamente a condizione che questa possa recare alla donna, o all'embrione, al feto o al neonato benefici diretti che superano i rischi riconducibili a tale

---

*Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE*, 25 settembre 2015, in [https://bioetica.governo.it/media/1411/m16\\_2015\\_attua\\_reg\\_sper\\_clinica\\_it.pdf](https://bioetica.governo.it/media/1411/m16_2015_attua_reg_sper_clinica_it.pdf); A.G. SPAGNOLO, *Verso lo smantellamento dei Comitati etici?*, in *Medicina e Morale*, 2015, 219 ss.

<sup>49</sup> Per un'ulteriore ricostruzione, rispetto a quanto già analizzato nel precedente paragrafo, dello sviluppo dell'approccio europeo alle questioni di genere nella dimensione delle sperimentazioni cliniche si veda M. TOMASI, *Sperimentazioni cliniche e medicina di genere: la ricerca dell'eguaglianza attraverso la valorizzazione delle differenze*, in B. PEZZINI, A. LORENZETTI (a cura di), *70 anni dopo tra uguaglianza e differenza. Una riflessione sull'impatto di genere nella Costituzione e nel costituzionalismo*, Torino, 2019, 224 ss.

<sup>50</sup> Considerando n. 14 del Regolamento (UE) n. 536/2014.

<sup>51</sup> Allegato I (D, 17, h e y) del Regolamento (UE) n. 536/2014.

<sup>52</sup> Nell'effettuare questo tipo di qualificazione, il Regolamento (UE) n.536/2014 equipara la situazione di vulnerabilità delle donne in stato di gravidanza a quella dei minori e dei soggetti incapaci di prestare il proprio consenso. In generale, sulla disciplina delle categorie vulnerabili all'interno del nuovo Regolamento (UE) cfr. M. VIEITO VILLAR, *Los ensayos clínicos en colectivos vulnerables en el Reglamento 536/2014*, in *Debater a Europa*, 14, 2015, 223-242; A. E. WESTRA, *Ambiguous articles in new EU Regulation may lead to exploitation of vulnerable research subjects*, in *Journal of Medical Ethics*, 3, 2016, 189-191.

procedura. In alternativa, qualora non si verificano benefici diretti, il coinvolgimento della donna in gravidanza o allattamento può proseguire in presenza di specifici requisiti. In primo luogo, quando una sperimentazione di efficacia comparabile non possa essere condotta su donne che non versino nello specifico stato descritto. In secondo luogo, quando la sperimentazione clinica possa portare a risultati tali da portare generalmente benefici alle donne in stato di gravidanza o allattamento, o ad altre donne in riferimento alle loro capacità riproduttive, oppure ad altri embrioni, feti o neonati che potrebbero trarre significativi vantaggi dagli esiti della procedura sperimentale. Infine, il Regolamento stabilisce che, in generale, le sperimentazioni su donne in gravidanza o allattamento possano realizzarsi solo nel caso in cui i rischi e gli oneri per la donna, l'embrione, il feto o il neonato siano minimi<sup>53</sup>. In questo contesto specifico, il legislatore europeo prevede un ulteriore requisito per le donne in allattamento, ribadendo come nella loro partecipazione alla sperimentazione debba porsi particolare attenzione nell'evitare qualsiasi possibile impatto negativo sulla salute del bambino<sup>54</sup>.

Tali disposizioni e il loro contenuto normativo evidenziano in modo significativo l'approccio del Regolamento alle questioni di genere nel delineare la nuova disciplina delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione europea. Da un lato, infatti, va accolta positivamente la scelta del legislatore di superare l'impostazione passata<sup>55</sup> e di riconoscere il valore e l'importanza di questi aspetti nello svolgimento delle procedure sperimentali, e questo nel senso di garantire sia una maggiore affidabilità dei risultati ottenuti sia una maggiore eguaglianza dal punto di vista dell'efficacia dei prodotti farmaceutici<sup>56</sup>. Dall'altro lato, l'impostazione normativa seguita dal Regolamento può suscitare qualche perplessità con riferimento alle soluzioni offerte alle problematiche che da tempo si evidenziano in relazione alla rappresentatività di genere all'interno delle sperimentazioni.

<sup>53</sup> Le particolari cautele previste dal Regolamento nei confronti anche di embrioni e feti trovano fondamento in alcuni episodi che hanno caratterizzato la storia della sperimentazione clinica sulle donne. Tra questi, il già menzionato caso talidomide ha avuto un ruolo fondamentale nel richiamare l'attenzione sui potenziali effetti collaterali prodotti dai farmaci su embrioni e feti. Nello specifico, la mancata sperimentazione del farmaco in fase preclinica su animali in stato di gravidanza non aveva permesso di conoscere gli effetti teratogeni su embrioni e feti, portando alle conseguenze già evidenziate nel precedente paragrafo. Da quel momento fu chiara l'importanza di analizzare e verificare gli effetti dei farmaci anche in considerazione dello specifico stato di gravidanza che può interessare le donne, ma anche l'esigenza di tutelare embrioni e feti da possibili effetti collaterali nocivi per la salute. Sul caso talidomide si veda, in generale, A. DALLY, *Thalidomide: was the tragedy preventable?*, in *The Lancet*, 351, 1998, 1197 ss.; M. EMANUEL ET AL., *Thalidomide and its sequelae*, in *The Lancet*, 380, 2021, 781 ss.

<sup>54</sup> Queste specifiche disposizioni sulla partecipazione di donne in gravidanza o allattamento ad una sperimentazione sono previste all'art. 33 del Regolamento (UE) n. 536/2014. Sulla partecipazione delle donne in stato di gravidanza alle sperimentazioni cliniche e sugli aspetti eticamente complessi di tali procedure cfr. L. PALAZZANI, *Donne e sperimentazione farmacologica*, in C. PETRINI, I. PURIFICATO, F. GRISANTI (a cura di), *Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica. Atti del convegno, 18 marzo 2009. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 2009*, 48-50; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, cit., 8 ss.

<sup>55</sup> Nella precedente direttiva, infatti, non veniva fatta alcuna menzione alla necessità di garantire la rappresentatività di genere e all'inclusione delle donne all'interno delle procedure sperimentali, risultando quindi la direttiva carente anche da questa prospettiva.

<sup>56</sup> L'importanza di questi aspetti è evidenziata anche in G.R. GUPTA ET AL., *Gender equality and gender norms: framing the opportunities for health*, in *The Lancet*, 393, 2019, 2555 ss.; J. VAN DIEMEN ET AL., *The importance of achieving sex- and gender-based equity in clinical trials: a call to action*, in *European Heart Journal*, 31, 2021, 2990-2994.

Alla luce di tale contesto e con l'obiettivo di comprendere la portata dei nodi irrisolti in questo settore all'interno della nuova disciplina europea, appare opportuno svolgere una breve analisi delle esperienze nazionali che hanno contraddistinto e stanno caratterizzando questo specifico ambito, allo scopo di valutare e di individuare potenziali soluzioni per garantire una tutela efficace alla dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche.

#### 4. La dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche. Brevi cenni all'approccio nordamericano

La scelta, seppur in un certo senso timida, del legislatore europeo di fare cenno all'importanza della dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche non rappresenta un'esperienza isolata nel panorama normativo contemporaneo. Al contrario, alcuni ordinamenti nazionali, che si caratterizzano per la capacità attrattiva dimostrata in termini di promozione della ricerca clinica<sup>57</sup>, già da tempo hanno voluto riconoscere il valore e il rilievo delle questioni di genere all'interno di questo specifico contesto.

In questo senso, le esperienze nordamericane – pur non esente da critiche in termini di effettività<sup>58</sup> – risulta particolarmente significativa, in primis perché fra i primi ordinamenti ad adottare l'approccio gender-sensitive alla sperimentazione clinica, in secondo luogo per il ruolo attribuito agli strumenti di *soft-law* allo scopo di implementare tale prospettiva.

<sup>57</sup> Secondo i dati forniti dalla World Health Organization, gli Stati Uniti si collocano al primo posto per numero di sperimentazioni cliniche all'anno (quasi 140.000), seguiti, poi, da Cina e Giappone (più di 40.000 all'anno) e dal Canada (tra 20.000 e 40.000 studi clinici all'anno). Questi dati sono disponibili in Global Observatory on Health Research and Development, *Number of clinical trials per year, country, WHO region and income group (1999-2019)*, marzo 2020, in <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-clinical-trials-by-year-country-who-region-and-income-group-mar-2020>.

<sup>58</sup> Nonostante gli ordinamenti nordamericani siano stati in un certo senso pionieri nell'introdurre specifici criteri volti all'inclusione di genere all'interno della disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche, ad oggi permangono numerose e significative criticità per quanto riguarda la loro piena ed effettiva attuazione. Ad esempio, in R.H. GOLDSTEIN, R.P. WALENSKY, *Where Were the Women? Gender Parity in Clinical Trials*, in *The New England Journal of Medicine*, 26, 2019, 2491-2493, gli autori evidenziano come in uno studio clinico, realizzato negli Stati Uniti, sulla realizzazione di nuovi protocolli farmacologici per la profilassi contro l'HIV non siano mai stati rispettati gli standard di inclusione di genere stabiliti dalle linee guida della Federal and Drug Administration (FDA). Similmente, in C. O'GRADY, *Sex and gender missing in COVID-19 data*, in *Science*, 6551, 2021, 145, l'autrice evidenzia come nella maggior parte delle sperimentazioni cliniche realizzate sui vaccini contro il Covid-19 non siano stati riportati dati né sull'efficacia, né sugli effetti collaterali in relazione alle variabili di sesso e genere. Secondo gli autori dei contributi citati, le ragioni di una simile esclusione, anche in presenza di norme che stabiliscono l'obbligatorietà dell'inclusione di genere, sono da ricondurre: da un lato, alle mancanze dei comitati etici nel verificare il rispetto di questi requisiti e nel sanzionarne la mancanza; dall'altro lato, alla radicata convinzione di molti ricercatori che le variabili di genere siano significative per i risultati delle sperimentazioni condotte. Per quanto riguarda, poi, la mancanza di dati scientifici sugli effetti teratogenici dei farmaci cfr. M.P. ADAM, J.E. POLIFKA, J.M. FRIEDMAN, *Evolving Knowledge of the Teratogenicity of Medications in Human Pregnancy*, in *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 3, 2011, 175-182. L'importanza che dovrebbero avere i comitati etici nel verificare che i protocolli sperimentali rispettino i requisiti di rappresentatività di genere è sottolineata anche in R. BANZI, C. GERARDI, *L'attenzione al genere nella ricerca clinica e nello sviluppo dei farmaci*, in S. GARATTINI, R. BANZI (a cura di), *Una medicina che penalizza le donne. Le prove di una scomoda verità e alcune proposte di soluzione*, Milano, 2022, 131 ss.

In Canada, la disciplina della dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche non trova spazio nel *Food and Drugs Act* del 1985, la legge con cui viene regolata la produzione e l'immissione in commercio di farmaci<sup>59</sup>. Tuttavia, questa carenza non si traduce in una mancanza di attenzione verso l'inclusione di genere nella ricerca clinica all'interno del panorama normativo canadese. Nel 1997, il Dipartimento per la Salute ha infatti adottato il *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences*, con l'obiettivo di dare indicazioni sullo studio e sull'analisi delle differenze basate sul sesso all'interno delle sperimentazioni cliniche ad uso umano e di fornire evidenze scientifiche sulle modalità d'uso dei prodotti farmaceutici sia negli uomini che nelle donne<sup>60</sup>. A tal fine, il *Guidance Document*, nella sua versione aggiornata a maggio del 2013, stabilisce alcune linee guida in merito al coinvolgimento delle donne nelle sperimentazioni. In generale, si riconosce e si ribadisce l'importanza di eseguire studi clinici che, dalla fase di progettazione fino all'immissione in commercio del farmaco, valorizzino le differenze basate sul sesso in quanto variabili in grado di incidere sul risultato finale della ricerca e sull'efficacia dei prodotti farmaceutici così realizzati<sup>61</sup>. Per quanto concerne poi aspetti più specifici, il *Guidance Document* prevede precise indicazioni sulla possibilità che partecipino donne in stato di gravidanza o allattamento. In primo luogo, si afferma come, in conformità a quanto affermato dalle buone prassi cliniche, nell'includere le donne quali partecipanti ad una sperimentazione debbano essere adottate tutte le misure necessarie ad evitare possibili gravidanze indesiderate, sia attraverso l'uso di metodi contraccettivi sia attraverso il ricorso a test di controllo per tutta la durata della sperimentazione<sup>62</sup>. Qualora questi strumenti non dovessero essere sufficienti, le linee guida stabiliscono la necessità che la gravidanza sia resa nota ai coordinatori dello studio e che, durante e a seguito della sperimentazione, siano effettuati periodici controlli per

<sup>59</sup> Il testo dell'atto normativo è liberamente consultabile al seguente sito <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/index.html>. In generale, per un commento alla disciplina canadese delle sperimentazioni cliniche cfr. M. SHUCHMAN, *Clinical trials regulation - how Canada compares*, in *CMAJ*, 7, 2008, 635-638; P. PEPPIN, R. MYKITIUK, *Gender Equity in Clinical Trials in Canada: Aspiration or Achievement?*, in *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, 2, 2008, 104 ss.; A. YAKERSON, *Women in clinical trials: a review of policy development and health equity in the Canadian context*, in *International Journal for Equity in Health*, 56, 2019, 1-8.

<sup>60</sup> Così affermato nella *Section 1.1* del *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences*. Sull'importanza che genere e sesso assumono come variabili di studio all'interno della ricerca farmaceutica si veda CANADIAN INSTITUTES OF HEALTH RESEARCH, INSTITUTE OF GENDER AND HEALTH, *What a Difference Gender and Sex make. A Gender, Sex and Health Research Casebook*, 2012, in [https://cihr-irsc.gc.ca/e/documents/What\\_a\\_Difference\\_Sex\\_and\\_Gender\\_Make-en.pdf](https://cihr-irsc.gc.ca/e/documents/What_a_Difference_Sex_and_Gender_Make-en.pdf);

<sup>61</sup> Questi aspetti sono evidenziati, in modo maggiormente preciso, all'interno delle *Sections 2.1, 2.2, 2.6, 2.7* del *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences*.

<sup>62</sup> Così previsto dalla *Section 2.3.2* del *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences*. Nello specifico, il *Guidance Document* stabilisce che vengano adottati ulteriori metodi contraccettivi non ormonali nel caso in cui il prodotto oggetto di sperimentazione possa interferire con gli effetti anticoncezionali dei farmaci assunti e che l'arruolamento all'interno della sperimentazione avvenga solo a seguito di un accertato ciclo mestruale. Inoltre, il documento prevede che i metodi contraccettivi debbano essere utilizzati per un periodo ulteriore rispetto all'assunzione dell'ultima dose del farmaco sperimentale, anche alla luce della potenziale tossicità riproduttiva di quest'ultimo. L'importanza dell'approccio di genere promosso dalla normativa canadese è evidenziata anche in R. BANZI, C. GERARDI, *op. cit.*, 145 ss.

monitorare la salute del feto, e del bambino poi<sup>63</sup>. Tali disposizioni non implicano, però, che le donne in stato di gravidanza o allattamento vadano totalmente escluse dalla ricerca farmaceutica. Il *Guidance Document*, infatti, ribadisce l'importanza di coinvolgere le donne in stato di gravidanza e allattamento negli studi clinici al fine di verificare l'efficacia dei farmaci anche su di loro, soprattutto nei casi in cui la ricerca abbia l'obiettivo di portare beneficio alle donne che si trovino in questi stati<sup>64</sup>. Infine, per completare la ricognizione delle disposizioni che in seno all'ordinamento canadese affrontano l'inclusione di genere nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, è opportuno menzionare l'*Health Portfolio Sex-and Gender-Based Analysis Plus Policy*<sup>65</sup>. Con questo documento il Governo canadese si pone l'obiettivo di rafforzare l'integrazione e l'applicazione di strumenti di analisi *sex- and gender-based* nell'ambito e nelle attività legate alla salute, con lo scopo di migliorarne l'eguaglianza, la diversità e l'inclusione. In particolare, per quanto riguarda l'ambito della ricerca, il documento sottolinea l'importanza di valorizzare la diversità nella progettazione e nella realizzazione degli studi per assicurare il raggiungimento di risultati affidabili e fondati su verificate evidenze scientifiche<sup>66</sup>.

Sempre nella dimensione geografica nordamericana, gli Stati Uniti rappresentano l'ordinamento che nel corso degli anni ha prestato maggiore attenzione negli interventi normativi alla valorizzazione dell'importanza delle questioni di genere all'interno della ricerca clinica e farmaceutica, passando da un approccio protezionista ad uno promozionale<sup>67</sup>. Infatti, già a partire dal 1993 il Congresso statunitense ha introdotto all'interno del *NIH Revitalization Act of 1993 (Public Law 103-43)* una sezione dedicata specificamente alla partecipazione delle donne e delle minoranze all'interno delle sperimentazioni cliniche<sup>68</sup>. Tale intervento legislativo costituisce il risultato di un lungo e travagliato percorso normativo che, tra gli anni '70 e '80, ha portato l'ordinamento statunitense a sostenere e a promuovere l'inclusione, prima di tutto, delle donne e dei "gruppi" minoritari quali soggetti partecipanti ai processi

<sup>63</sup> Questo quanto stabilito alla Section 2.4 del *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences*.

<sup>64</sup> A tale scopo, le Sections 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4 del *Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences* stabiliscono precisi criteri da valutare e da seguire nell'includere le donne in stato di gravidanza e di allattamento all'interno di una sperimentazione.

<sup>65</sup> Il testo del documento in oggetto è disponibile al sito <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/corporate-management-reporting/health-portfolio-sex-gender-based-analysis-policy.html>.

<sup>66</sup> Questi aspetti sono evidenziati nel *Policy Statement* e nel *Rationale* dell'*Health Portfolio Sex-and Gender-Based Analysis Plus Policy*. Più nello specifico, all'interno del *Rationale* viene ribadita anche l'importanza di coinvolgere stakeholders e partner nella ricerca che siano in grado di comprendere le esigenze di popolazioni specifiche, così da poterne affrontare al meglio i bisogni, la rilevanza di raccogliere e analizzare dati disaggregati per capire e monitorare come i diversi fattori identitari e sociali interagiscono rispetto alla salute delle persone e, infine, l'importanza di avere una comprensione completa delle disuguaglianze esistenti nei determinanti della salute, nello stato di salute, nell'esperienza di malattia e nell'accesso ai servizi sanitari. In riferimento all'importanza di un approccio gender-based in relazione alla salute delle persone si veda anche Health Canada, *Health Canada's Gender-based Analysis*, Ottawa, 2000, in <https://publications.gc.ca/collections/Collection/H34-110-2000E.pdf>.

<sup>67</sup> Così evidenziato in M. TOMASI, *Sperimentazioni cliniche e medicina di genere: la ricerca dell'eguaglianza attraverso la valorizzazione delle differenze*, cit., 221.

<sup>68</sup> Il testo di questa sezione è disponibile al sito <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236531/?report=reader>. Il ruolo del NIH Revitalization Act e del National Institute of Health nella promozione dell'approccio di genere alle sperimentazioni cliniche è sottolineato anche in R. BANZI, C. GERARDI, *op. cit.*, 142 ss.



sperimentali, al fine di garantire un diritto alla salute maggiormente egualitario anche a queste persone<sup>69</sup>.

Nello specifico, la Section 131 del *NIH Revitalization Act* prevede che il *National Institute of Health* (NIH), nel condurre e nel supportare la ricerca clinica, debba assicurare la partecipazione delle donne e delle persone che appartengono a “gruppi” minoritari alle sperimentazioni cliniche, a meno che l'inclusione di questi soggetti non risulti inappropriata per la tutela della loro salute o per il raggiungimento dell'obiettivo prefissato dalla ricerca<sup>70</sup>. Oltre a ciò, il *NIH Revitalization Act* attribuisce al NIH il compito di realizzare specifici programmi di sensibilizzazione per la partecipazione di donne e gruppi minoritari alle procedure sperimentali e di assicurare che gli studi clinici con queste persone siano progettati e strutturati in modo tale da evidenziare come le variabili studiate incidano diversamente rispetto ad altri soggetti coinvolti nella sperimentazione<sup>71</sup>. Per quanto concerne questi ultimi aspetti, il *NIH Revitalization Act* ne prevede l'implementazione attraverso l'adozione, e quindi similmente all'approccio seguito dal Canada, di specifiche linee guida a cui è affidato il compito di dare concretamente contenuto ai requisiti previsti dalla Section 131. A differenza dal *Guidance Document*

---

<sup>69</sup> È opportuno sottolineare come l'attenzione all'inclusione, soprattutto, delle donne nelle sperimentazioni cliniche sia dovuta principalmente all'attività di protesta e di azione politica svolta dai movimenti femministi tra gli anni '70 e '80. In quel periodo anche negli Stati Uniti, infatti, la partecipazione delle donne alla ricerca clinica non solo non era considerata una priorità, ma, nel 1977, la FDA raccomandò l'esclusione delle donne in età fertile dalla Fase I e dai passaggi iniziali della Fase II delle sperimentazioni farmaceutiche. Tale scelta, che trovava in parte giustificazione nella già descritta tragedia del Talidomide, fu fortemente contestata nei primi anni '80 in occasione delle prime sperimentazioni per lo sviluppo di farmaci contro l'HIV, in quanto si rivendicava la libertà delle singole donne di scegliere individualmente e liberamente se assumersi i rischi di partecipare ad una sperimentazione farmaceutica. Alla luce di tali proteste e considerazioni, nel 1985 il Public Health Service Task Force on Women's Health Issues pubblicò un report in cui si raccomandava la realizzazione di ricerche a lungo termine su come i fattori comportamentali, biologici e sociali incidono sulla salute delle donne e, l'anno successivo, il National Institute of Health adottò una policy volta ad incoraggiare i ricercatori a coinvolgere le donne come partecipanti agli studi clinici. Sul punto cfr. R.B. MERKATZ, *Inclusion of Women in Clinical Trials: A Historical Overview of Scientific, Ethical, and Legal Issues*, in *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 1, 1998, 78-84; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, *NIH Inclusion Outreach Toolkit: How to Engage, Recruit, and Retain Women in Clinical Research. History of Women's Participation in Clinical Research*, in <https://orwh.od.nih.gov/toolkit/recruitment/history#11>.

<sup>70</sup> Per quanto riguarda la definizione concreta dei casi in cui l'inclusione delle donne o dei gruppi minoritari all'interno delle sperimentazioni risulti inappropriata, la Section 131, lett. d), ne affida la determinazione alle linee guida elaborate dal NIH. Tuttavia, il testo normativo stabilisce ulteriori criteri che le linee guida dovranno seguire nel determinare i motivi legittimi di esclusione di questi soggetti dalla ricerca clinica. In primo luogo, la Section 131 prevede che i maggiori costi legati all'inclusione di donne e gruppi minoritari non possono essere considerati un motivo di inappropriata dalle linee guida adottate, a meno che i dati acquisibili non siano già stati ottenuti attraverso altri mezzi di ricerca che forniscono dati di uguale qualità. In secondo luogo, la Section 131 stabilisce che le linee guida possano prevedere che l'inclusione di questi soggetti non sia necessaria qualora esistano dati scientifici che dimostrino l'assenza di differenze significative tra gli effetti che le variabili da studiare nella sperimentazione hanno sulle donne e sui gruppi minoritari e gli effetti che le stesse variabili hanno sugli altri soggetti coinvolti nello studio clinico.

<sup>71</sup> Così previsto dalla Section 131, lett. c), del *NIH Revitalization Act*. È, poi, opportuno menzionare anche il contenuto della Section 131, lett. f), del *NIH Revitalization Act*, in cui viene stabilito che l'*advisory council* di ogni istituto nazionale di ricerca ha il compito di elaborare un report biennale in cui vengono descritte le modalità e gli strumenti adottati per conformarsi ai contenuti di questa sezione.

canadese<sup>72</sup>, queste linee guida dimostrano un approccio maggiormente inclusivo, valorizzando non solo la partecipazione delle donne alle sperimentazioni cliniche tenendo conto delle problematiche legate a fattori strettamente biologici, ma anche l'importanza di promuovere la dimensione di genere al di fuori di una lettura esclusivamente binaria uomo-donna. In questo senso, infatti, le *NIH Policy and Guidelines* ribadiscono l'importanza di realizzare sperimentazioni che, nella loro progettazione ed esecuzione, tengano debitamente conto delle variabili di sesso/genere e razza/etnicità, e questo sia quando tali elementi siano fondamentali nel determinare l'esistenza di differenze negli effetti dei prodotti farmaceutici, sia nel caso in cui questi fattori non abbiano rilevanza ad evidenza scientifica nello studio da realizzare<sup>73</sup>.

La breve analisi svolta delle esperienze giuridiche nordamericane costituisce un valido spunto per riflettere sulle modalità di promozione dell'inclusione di genere nelle sperimentazioni cliniche nel contesto di un intervento normativo quale quello europeo. Innanzitutto, va osservato come entrambi gli ordinamenti<sup>74</sup> già da tempo hanno dimostrato la propria attenzione, in termini di disposizioni giuridiche, alla dimensione di genere in questo settore, ricorrendo a strumenti di *soft law* laddove efficaci per l'implementazione di un approccio *gender-sensitive*<sup>75</sup>. In questo senso, il raffronto con l'impostazione nordamericana evidenzia in modo ancor più pregnante il ritardo con cui l'Unione europea sta affrontando questi aspetti all'interno del proprio apparato regolatorio. Ma la lentezza dell'intervento europeo non è l'unico elemento che emerge dalla comparazione svolta. Negli approcci normativi canadese e statunitense emerge la tendenziale intenzione ad accogliere e ad applicare una concezione di genere che vada oltre il classico binarismo uomo/donna, valorizzando il ruolo determinante che le variabili legate ad altre tipologie di identità potrebbero avere all'interno delle sperimentazioni cliniche. Questo profilo non sembrerebbe emergere con la stessa chiarezza all'interno della nuova disciplina UE, e ciò, nonostante all'interno dello stesso continente europeo si stia assistendo, a livello nazionale, ad una valorizzazione della dimensione di genere anche nel contesto delle sperimentazioni cliniche.

<sup>72</sup> Come si è già avuto modo di evidenziare, il *Guidance Document* canadese ha l'obiettivo di incentivare l'inclusione delle sole donne nelle sperimentazioni cliniche, non dedicando attenzione al coinvolgimento di altre identità all'interno delle stesse. Questa situazione viene indubbiamente mitigata dall'*Health Portfolio Sex-and Gender-Based Analysis Plus Policy* che promuove un approccio maggiormente inclusivo, anche all'interno della ricerca farmaceutica.

<sup>73</sup> Il testo delle *NIH Policy and Guidelines*, aggiornato al 2017, è disponibile al sito <https://grants.nih.gov/policy/inclusion/women-and-minorities/guidelines.htm>.

<sup>74</sup> È opportuno ricordare che, mentre l'ordinamento statunitense ha reso obbligatoria l'inclusione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche, il Canada non ha seguito lo stesso tipo di approccio, limitandosi a raccomandare una maggiore inclusività nell'arruolamento dei partecipanti agli studi clinici. E tale aspetto viene considerato anche in sede di richiesta di finanziamento della ricerca da svolgere. Su questo punto si veda M. TOMASI, *Sperimentazioni cliniche e medicina di genere: la ricerca dell'eguaglianza attraverso la valorizzazione delle differenze*, cit., 224; J. JOHNSON ET AL., *Does a Change in Health Research Funding Policy Related to the Integration of Sex and Gender Have an Impact?*, in *PLoS ONE*, 6, 2014, 1-8.

<sup>75</sup> L'uso di strumenti di *soft law* all'interno dell'esperienza nordamericana rappresenta un dato significativo per la presente analisi. Come si avrà modo di sottolineare in sede di conclusioni, l'impiego di questa specifica tipologia di strumenti giuridici, che si caratterizzano per la loro flessibilità, potrebbe essere un elemento da tenere in considerazione nella prospettiva di colmare le lacune presentate dal testo del Regolamento (UE) n. 536/2014 in termini di inclusività di genere senza dover modificare il contenuto di questo atto normativo.

## 5. L'approccio italiano al genere nella medicina e nella sperimentazione clinica

Tra gli ordinamenti europei che, negli ultimi anni, hanno posto maggiore attenzione all'implementazione di politiche di genere maggiormente inclusive rientra quello italiano.

In realtà, l'Italia inizia a recepire il nuovo approccio alla cura, alla salute, alla medicina già a partire dal 1998, anno in cui il Ministero per le Pari Opportunità ed il Ministero per salute avviano il progetto "Una salute a misura di donna". Dopo un anno di preparazione veniva infatti costituito, nel 1999, un gruppo di lavoro, coordinato da una psicologa e composto da diverse professioniste dall'ambito della clinica e della ricerca, con i seguenti tre obiettivi generali: (I) creare un campo unitario ed integrato di osservazione sulle varie patologie che minacciano la salute delle donne, (II) focalizzare l'attenzione sui *bias* di genere che ostacolano il diritto alla salute nelle donne; (III) proporre linee-guida ed interventi per costruire un sistema sanitario più centrato sui bisogni di salute delle donne. Il lavoro del gruppo confluiva nel Report "Una salute a misura di donna"<sup>76</sup> (ottobre 2001) e poi nel testo "Guida alla salute delle donne"<sup>77</sup> (settembre 2003) in cui si evidenziava come le donne subissero trattamenti pregiudizievoli nell'ambito della salute, a causa di carenze trasversali e pregiudizi. Si sottolineava come un nodo cruciale fosse proprio quello della esclusione o l'insufficiente presenza delle donne nella sperimentazione clinica, in aggiunta alla mancanza di dati disaggregati per genere<sup>78</sup>, fattori responsabili di mancate terapie efficaci e sicure. A supporto di ciò, all'interno del report vengono citati casi come quello relativo alla sperimentazione dell'aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, oppure nei prodotti farmaceutici per ridurre il colesterolo, dimostratisi poco efficaci per la popolazione femminile<sup>79</sup> o ancora nel trattamento farmacologico delle trombosi cardiache<sup>80</sup>.

Il gruppo di lavoro chiudeva auspicando l'adozione della prospettiva *gender-sensitive* all'interno di tutti i campi d'azione, dalla diagnosi alla prevenzione, dalla pratica clinica fino alla ricerca. Proprio nel solco tracciato da questo primo lavoro, nel 2005 veniva istituito presso il Ministero della Salute, con la partecipazione di diversi attori (fra cui l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana del Farmaco, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Società Italiana di Farmacologia) un tavolo tecnico "Salute delle donne e farmaci per le donne", al fine di redigere delle linee guida che consolidassero un approccio di genere alle sperimentazioni cliniche e farmacologiche. La medesima questione diviene oggetto di un parere approfondito, nel 2008, del Comitato Nazionale per la Bioetica, dal titolo "La sperimentazione farmacologica sulle donne"<sup>81</sup>. Il documento analizza le cause della sottorappresentazione delle donne nei trials clinici, la scarsa elaborazione dei risultati degli stessi in prospettiva di genere e mostra i pericoli derivanti da un approccio "neutrale" alla farmacologia. Il parere sottolinea infatti come sia necessario adottare un approccio capace di indirizzare le "differenze sessuali", e propone linee bioetiche in

<sup>76</sup> E. REALE (a cura di), *Una salute a misura di donna. Atti del gruppo di lavoro "Medicina Donne Salute"*, Ministero Pari Opportunità, Roma, 2001.

<sup>77</sup> E. REALE (a cura di), *La mente, il cuore, le braccia e...Guida alla salute delle donne. Atti del gruppo di lavoro "Medicina Donne Salute"*, Ministero Pari Opportunità, Roma, 2003.

<sup>78</sup> A. CECI, *La specificità di genere nella conduzione delle ricerche cliniche*, in E. REALE (a cura di), *Una salute a misura di donna. Atti del gruppo di lavoro "Medicina Donne Salute"*, Ministero Pari Opportunità, Roma, 2001.

<sup>79</sup> A. CECI, *op. cit.*,

<sup>80</sup> M.G. MODENA, *Malattie cardiovascolari*, in E. REALE (a cura di), *Una salute a misura di donna. Atti del gruppo di lavoro "Medicina Donne Salute"*, Ministero Pari Opportunità, Roma, 2001.

<sup>81</sup> COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, cit.

tal senso. Al di fuori dell'ambito strettamente legato alla sperimentazione clinica, nel 2007 si creava all'interno del Ministero della Sanità una Commissione sulla salute delle donne e veniva pubblicato il rapporto *"Stato di salute delle donne in Italia"* che, per la prima volta affiancava alla raccomandazione sulla raccolta di dati disaggregati per genere, quella relativa all'avvio di percorsi di formazione specifica (universitaria e professionale) e programmi di ricerca tematici. Infatti, proprio nell'ambito della ricerca in prospettiva di genere furono in questi anni stanziati dei fondi dal Ministero della Salute e all'AIFA<sup>82</sup>. Questi primi dieci anni di lavoro attorno alla questione della medicina di genere furono fondamentali per l'esperienza italiana, sebbene caratterizzati dal limite di un approccio che, come emerge dai nomi delle iniziative stesse, focalizzava la questione sulla salute femminile e sulle differenze biologiche tra uomini-donne, in luogo di considerare le complesse dinamiche socio-culturali che un concetto come quello di genere chiama in causa. Tale approccio emergeva in maniera chiara, ad esempio, dal già citato parere del CNB, in cui esplicitamente il termine genere veniva usato come sinonimo di differenza sessuale uomo/donna<sup>83</sup>, sebbene, come notato dalla dottrina, in concreto poi il documento non mancasse di sottolineare gli aspetti socio-culturali sottesi alle diseguaglianze nell'ambito della salute<sup>84</sup>.

Il passaggio ad una piena applicazione della prospettiva della medicina *gender-specific* avviene già tuttavia qualche anno dopo, con un Quaderno del Ministero della Salute, in cui la medicina di genere viene definita come una disciplina che «si occupa delle differenze biologiche e socioculturali tra uomini e donne e della loro influenza sullo stato di salute e di malattia rappresentando un punto d'interesse fondamentale per il Servizio sanitario nazionale»<sup>85</sup>. Questo approccio del documento "Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura" abbraccia in tutte le sue parti una nozione di genere sfaccettata, capace di considerare le complesse interazioni fra fattori socio-culturali e biologici, che generano diseguaglianze e asimmetrie strutturali. Proprio di questi fenomeni, si sottolinea, bisogna dare atto al fine di comprendere come agiscano nelle politiche sanitarie e designare un quadro in cui la salute possa dirsi eguale ed effettiva. Nel documento si dedica inoltre un capitolo ad hoc a "Farmaci, terapia e genere" in cui vengono affrontate le questioni derivanti dalla *"gender pharmacology"*, ma anche – nuovamente – la questione della sperimentazione clinica, che continua ad essere un'area di intervento fondamentale. Proprio per questo, nel medesimo anno e anche nel 2017, l'AIFA individua la medicina di genere come tematica di interesse all'interno del Bando per la ricerca indipendente sui farmaci, stanziando dunque dei finanziamenti ad hoc<sup>86</sup>.

<sup>82</sup> P. BOLDRINI, *Il lungo cammino per la diffusione della medicina di genere. Dalle prime mozioni di Legge al primo piano per la sua attuazione*, in *Italian Journal of Gender-specific Medicine*, 3, 2019, 2.

<sup>83</sup> COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, cit., 14.

<sup>84</sup> M. TOMASI, *Sperimentazioni cliniche e medicina di genere: la ricerca dell'eguaglianza attraverso la valorizzazione delle differenze*, cit., 228.

<sup>85</sup> MINISTERO DELLA SALUTE, *Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura*, Roma, 26, 2016, 1.

<sup>86</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Bando AIFA 2016 per la ricerca indipendente sui farmaci. Assegnazione di finanziamento per la ricerca indipendente sui farmaci ai sensi dell'articolo 48, commi 5, lett. g), e 19 lett. b), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326*. Il medesimo approccio è stato ribadito nel bando del 2017.

Tali iniziative Ministeriali e di agenzie, confluiscono poi, grazie ad un forte lavoro di rete degli attori coinvolti<sup>87</sup>, nel primo testo legislativo atto a consolidare l'approccio di genere nel sistema sanitario nazionale legge 11 gennaio 2018, n. 3<sup>88</sup>. Per quanto concerne l'art.1, questo riguarda in maniera specifica proprio la sperimentazione clinica e delega il Governo all'adozione (entro 12 mesi dall'entrata in vigore della legge) di atti per introdurre una prospettiva di genere all'interno della sperimentazione clinica dei medicinali, fermo restando il coordinamento con il regolamento UE n. 536/2014. L'art. 3 invece copre ad ampio raggio i temi sottostanti l'ombrello della medicina di genere, incaricando il Ministero della salute di predisporre «un piano volto alla diffusione della medicina di genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale»<sup>89</sup>.

Nel maggio 2019 viene dunque pubblicato, dal Ministero<sup>90</sup>, il “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere” in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018. Questo documento promuove una medicina di genere interdisciplinare, trasversale e pluridimensionale. Si tratta di un approccio che integra tutte le aree mediche e le scienze umane, ma che adotta una visione globale del concetto di salute, ove la persona ed il suo vissuto sono al centro della presa in carico. Lo studio dell'impatto del genere, da differenti prospettive, consente di garantire appropriatezza della ricerca, della prevenzione, della diagnosi e della cura. In maniera profondamente innovativa, pur senza esplicita menzione, il documento adotta una visione intersezionale<sup>91</sup>, tale per cui il genere viene considerato nella sua dimensione relazionale con altri fattori capaci di incidere sul godimento dello stato di salute, fra cui età, etnia, livello culturale, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche. Ancora, in maniera esplicita ed in linea con una tendenza internazionale sopra evidenziata, il concetto di genere travalica il rigido binarismo uomo-donna, per menzionare esplicitamente la necessità di prendere in carico, in questa prospettiva «le criticità relative allo stato di salute delle persone transessuali e intersessuali che, pur condividendo molte delle esigenze sanitarie della popolazione generale, presentano particolari necessità specialistiche.» (p. 5). Il documento unisce a tali impostazioni di principio, anche dei suggerimenti, degli obiettivi concreti, nel quadro dei quattro ambiti

<sup>87</sup> A. CARÈ, *L'approccio di genere per la medicina del futuro*, in *Italian Journal of Gender-specific Medicine*, 3, 2019, 4-5.

<sup>88</sup> Legge 3/2018 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.”

<sup>89</sup> Tale dato normativo è analizzato in A. LORENZETTI, *Le discriminazioni di genere nell'accesso a beni e servizi sanitari. Ovvero delle tensioni irrisolte del diritto antidiscriminatorio*, in *BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto*, 2, 2019, 98 ss.

<sup>90</sup> Il Piano viene formalmente approvato dalla Conferenza Stato-Regioni il 30 maggio 2019, il decreto attuativo viene poi firmato dall'allora ministra per la salute il 13 giugno 2019.

<sup>91</sup> Si tratta di un concetto, nato all'interno del c.d. *black feminism* e dunque in relazione ai processi di razzializzazione, che evidenzia come i vari fattori di discriminazione non si limitino a sovrapporsi ma generino delle peculiari dinamiche di discriminazione/oppressione dei soggetti che sono attraversati in maniera plurima da queste dimensioni. Per una prima formulazione del concetto si veda K. CRENSHAW, *Mapping the margins: Intersectionality, identity politics, and violence against women of color*, in *Stanford Law Review*, 43,1990, 1241-1299. Per una lettura contemporanea si consiglia B. G. BELLO, *Intersezionalità. Teorie e pratiche fra diritto e società*, Milano, 2020.

individuati come prioritari, tra cui di nostro particolare interesse, quello su “Farmaci e dispositivi medici”. Particolarmente rilevante, per i nostri scopi, l’obiettivo b) “b) promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere”; in particolare all’interno dello stesso l’obiettivo B.2) “Sviluppare la ricerca biomedica di base, pre-clinica e clinica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere” e le azioni da intraprendere all’interno della sua cornice (p. 32-33). Affianca inoltre a queste previsioni, la necessità trasversale di procedere alla formazione del personale medico già operativo, ma anche in formazione, intervenendo nei percorsi e negli insegnamenti universitari.

La legge sopracitata ed il piano di attuazione rappresentano dunque da una parte un punto di approdo rispetto al percorso iniziato alla fine degli anni ’90 in sinergia fra vari attori governativi, d’altra parte anche un nuovo punto di partenza, avendo ora l’approccio di genere una forza cogente all’interno dell’ordinamento nazionale, aprendo dunque nuove possibilità rispetto alla concreta attuazione di questa prospettiva nel sistema sanitario nazionale, come nella ricerca.

## 6. Il Regolamento UE 536/2014 entra in vigore: limiti e possibili implementazioni

La ricostruzione fino a qui svolta del ruolo della dimensione di genere all’interno della disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche permette di realizzare alcune considerazioni finali in merito all’intervento normativo apportato dal Regolamento (UE) n. 536/2014 in riferimento a tali questioni.

Chiaramente, essendo il Regolamento appena entrato in vigore, una simile analisi verte esclusivamente sul testo della norma, non potendo ancora valutarne l’applicazione e l’impatto, di cui si potrà avere maggiore contezza negli anni a venire.

Ciò che emerge da questa analisi testuale, soprattutto alla luce delle esperienze nazionali esaminate, che avrebbero potuto rappresentare un metro di paragone nella stesura del regolamento, è la sostanziale mancanza di incisività delle disposizioni dedicate alla dimensione di genere, rendendo, purtroppo, la riforma europea realizzata in questo settore un’occasione mancata per la tutela e la promozione dell’eguaglianza di genere nella sperimentazione clinica. Tale riflessione trova fondamento alla luce di alcune considerazioni, che verranno in seguito articolate, sull’approccio normativo adottato dal legislatore europeo nel disciplinare questi aspetti, alla luce (a) dell’ampio respiro che caratterizza la medicina genere-specifica contemporanea, come riassunto in tre punti nel secondo paragrafo, ma anche (b) degli approcci consolidati nelle esperienze legislative nazionali citate.

(a) In primo luogo, il regolamento adotta una nozione di genere come sinonimo di donne, non soffermandosi sulla necessità di considerare le differenze derivanti dalle variazioni sessuali né tantomeno sui meccanismi socio-culturali connessi al sistema di genere binario. Questa interpretazione è testimoniata dalla scelta lessicale operata dal legislatore europeo di non utilizzare il binomio *sex/gender* per identificare i criteri di inclusività da rispettare nella realizzazione della sperimentazione. E ciò con la conseguenza di non riconoscere ad entrambe le variabili rilevanza per la realizzazione di ricerche farmaceutiche maggiormente affidabili ed egualitarie. Oltre a ciò, il Regolamento, anche nell’adottare un modello di inclusività indirizzato essenzialmente alle donne, dimostra di prediligere un approccio tendenzialmente protezionistico nel coinvolgimento delle stesse all’interno delle sperimentazioni cliniche. La scelta di regolare la partecipazione delle donne solo in riferimento al caso specifico in cui si trovino

in stato di gravidanza o allattamento riprende, infatti, un modello di disciplina principalmente precauzionale rispetto alle potenziali conseguenze della sperimentazione su embrioni, feti o bambini. Nonostante sia indubbia la necessità che siano adottate questo tipo di cautele e specifici strumenti di valutazione quando sussistano stati di gravidanza e allattamento, un approccio normativo quale quello adottato dal Regolamento (UE) n. 536/2014 appare criticabile, considerato che questo tipo di tutele potrebbero essere ugualmente garantite senza dover ricorrere alla tradizionale qualificazione della donna quale soggetto vulnerabile<sup>92</sup>, al pari di condizioni giuridiche per nulla equiparabili e sovrapponibili.

(b) In base a queste prime criticità è possibile individuare un ulteriore nodo irrisolto che sembra caratterizzare, in generale, la nuova disciplina delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione europea in riferimento alle questioni di genere. Sebbene, come già evidenziato, l'intervento del Regolamento su questi profili abbia innovato, in termini di maggiore tutela e garanzia, la disciplina precedente, l'approccio normativo seguito dal legislatore europeo risulta disallineato rispetto alle esperienze normative nazionali esaminate e al concetto di medicina di genere-specifica adottato e riconosciuto negli ultimi anni. E se, da un lato, tale aspetto risulta evidente in riferimento alle formulazioni adottate nei testi normativi statunitensi e canadesi in termini di inclusione di genere e disciplina della partecipazione delle donne in stato di gravidanza o allattamento, dall'altro lato, questa criticità diventa maggiormente significativa in relazione all'esperienza italiana. Il rilevante disallineamento temporale tra il momento di redazione e di pubblicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 e la sua data di entrata in vigore ci porta, oggi, ad osservare interventi nazionali, all'interno dell'UE, che dimostrano una maggiore apertura e una maggiore attenzione alla valorizzazione della dimensione di genere in medicina e nelle sperimentazioni cliniche, favorendo una più forte ed effettiva promozione dell'eguaglianza nella tutela del diritto alla salute delle persone. E ciò anche a parziale discapito dell'intento armonizzatore e uniformatore perseguito dal Regolamento stesso.

Questo ultimo aspetto risulta ancor più significativo se si considera che una più forte sensibilità rispetto alla dimensione di genere nel contesto analizzato non si è sviluppata solo all'interno degli ordinamenti nazionali, ma anche nella stessa dimensione europea. A testimonianza di ciò, occorre osservare come, già nel 2017, il Parlamento Europeo abbia adottato una risoluzione<sup>93</sup> sul tema della salute mentale e della ricerca clinica in prospettiva di genere, la quale abbraccia una visione molto più ampia e articolata considerando i fattori socio-culturali delle discriminazioni di genere che colpiscono le donne ma anche le persone LGBTIQ+. Il documento, come emerge dalle considerazioni generali, adotta una prospettiva intersezionale, invitando l'attuazione di strategie che si rivolgano in maniera specifica a donne che subiscono «discriminazione intersettoriale, quali le donne rom, le donne con disabilità, le donne lesbiche, bisessuali, migranti, rifugiate o che vivono in povertà, nonché le persone transgender e

---

<sup>92</sup> Questo, peraltro, in un panorama in cui, la nozione di vulnerabilità risulta fortemente dibattuta a livello filosofico, giuridico, sociale, economico e politico, a partire dal lavoro di Fineman (si veda M. A. FINEMAN, *The Vulnerable Subject and the Responsive State*, in *Emory Law Journal*, 251, 2010-2011. Al fine di comprendere i termini del dibattito in corso si consigliano le seguenti opere collettanee: O. GIOLO, B. PASTORE (a cura di), *Vulnerabilità. Analisi multidisciplinare di un concetto*, Bologna, 2018 e a M.G. BERNARDINI, B. CASALINI, O. GIOLO, L. RE (a cura di), *Vulnerabilità. Etica, politica, diritto*, Roma, 2018.

<sup>93</sup> Risoluzione del Parlamento europeo del 14 febbraio 2017 sulla promozione della parità di genere nella salute mentale e nella ricerca clinica (2016/2096(INI)).

intersessuali». Tale atto, peraltro, fornisce indicazioni concrete per colmare le lacune presenti nell'ambito della ricerca clinica. Nel quadro di garantire sperimentazioni «inclusive, non discriminatorie e svolte in condizioni di parità, inclusione e non marginalizzazione» che possano rispecchiare la popolazione che utilizzerà il prodotto, si rimarca la necessità di raccogliere dati disaggregati per genere, con metodologie e progettazioni che consentano di procedere a tale analisi, anche nella fase successiva alla messa in commercio dei prodotti (par. 26 e 27). Si raccomanda anche di specificare, nelle etichette dei prodotti farmaceutici, se vi sia stata parità di genere nelle sperimentazioni effettuate e se gli effetti collaterali possano differire in base a simili fattori (par. 30). La Risoluzione si chiude, poi, con una raccomandazione nei confronti dell'EMA circa l'opportunità e le necessità di predisporre delle linee guida per la piena inclusione delle donne all'interno delle sperimentazioni cliniche (par. 33).

Alla luce della presenza dei descritti nodi irrisolti all'interno della nuova e vigente disciplina UE in materia di sperimentazione clinica, occorre interrogarsi su quale possa essere il percorso da seguire per provare a risolvere o a mitigare le criticità che in termini di inclusività di genere contraddistinguono il Regolamento n. 536/2014.

Un possibile spunto, proprio al fine di sviluppare in seno all'EMA delle procedure di approvazione dei farmaci che siano capaci di tenere in adeguata considerazione la dimensione di genere, come suggerito dalla sopracitata Risoluzione, potrebbe essere tratto dall'esperienza sviluppata in ambito pediatrico<sup>94</sup>. Anche questo ambito è, infatti, caratterizzato per la scarsa ricerca scientifica e la scarsità di rappresentazione dei destinatari finali nei trials, con risultanti dinamiche di inefficacia dei trattamenti, esposizioni a pericoli e *bias* negli studi, simili a quelle descritte in relazione al genere. La questione è stata oggetto di riflessione e poi disciplina in seno all'UE, che tramite l'adozione di un regolamento<sup>95</sup>, ha voluto colmare il gap nella ricerca dei farmaci per la popolazione pediatrica istituendo un complesso sistema di obblighi, premi ed incentivi. Tale sistema, in base al rapporto stilato a dieci anni della sua entrata in vigore, appare funzionale agli obiettivi stabiliti, avendo determinato una maggiore produzione di farmaci riservati a tali categorie ed anche maggiori informazioni circa efficacia e potenziali effetti collaterali dei prodotti su questa fascia<sup>96</sup>. Il regolamento istituisce di fatto un obbligo per le case farmaceutiche durante la procedura di approvazione del farmaco, salve previste eccezioni, di presentare documentazione circa il piano di sviluppo della ricerca in una prospettiva pediatrica, pena l'impossibilità di mettere in circolazione il farmaco. Un simile obbligo, nella prospettiva adottata, è tuttavia bilanciato dall'ottenimento di una estensione del periodo di brevetto sul farmaco di 6 mesi, qualora le prescrizioni fossero rispettate. Attuare questo meccanismo, che si è rivelato funzionante, avrebbe certamente l'effetto di livellare le disuguaglianze sui farmaci in prospettiva di genere, sebbene profondi dubbi permangano circa l'adozione di un sistema che nutre i processi di progressivo arricchimento di

<sup>94</sup> Questa proposta è stata formulata, per la prima volta, a quanto noto alle autrici in N. MARTINI, *Proposal for a new regulation to integrate gender medicine into EMA's drug authorization process in Europe*, in *Italian Journal of Gender-Specific Medicine*, 3, 2020, pp. 93-95.

<sup>95</sup> Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (Testo rilevante ai fini del SEE).

<sup>96</sup> EUROPEAN COMMISSION, *State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council*, 2017, in [https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017\\_childrensmedicines\\_report\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_childrensmedicines_report_en_0.pdf).



case farmaceutiche private, in luogo di finanziare circoli virtuosi di valorizzazione e crescita della ricerca pubblica<sup>97</sup>.

Altri aspetti che potrebbero essere presi in considerazione sono quelli che, pur non mirando alla diretta risoluzione della sottorappresentazione di alcune persone all'interno delle sperimentazioni cliniche, mirano ad apportare un, forse ancor più importante, ampio mutamento di paradigma culturale. Si tratta di quei meccanismi che cercano di intervenire sulle molteplici cause che si trovano alla base del fenomeno osservato<sup>98</sup>. Ad esempio, si potrebbe intervenire sulla composizione dei team di ricerca al fine di garantire che questi siano maggiormente diversificati e rappresentativi della popolazione generale (in termini di genere, in primis, ma non solo), così che questi siano capaci di intraprendere ricerche maggiormente inclusive e partecipative. Un secondo punto fondamentale, come già suggerito all'interno del Piano per la diffusione della Medicina di genere italiana, è quello della formazione universitaria che possa aiutare a sviluppare consapevolezza dell'importanza delle dimensioni sesso/genere nella salute. Una possibilità che inizia già ad essere esplorata è quella di intervenire sui meccanismi di pubblicazioni delle ricerche, riconoscendo agli editori il ruolo di "gatekeepers of science"<sup>99</sup> ma anche quello di potenziali agenti di cambiamento. Un interessante esempio è quello delle linee guida *Sex And Gender Equity in Research* (SAGER), sviluppate dalla *European Association of Science Editors* (EASE)<sup>100</sup> al fine di incoraggiare una maggiore organicità nell'analisi della dimensione di sesso/genere nelle varie discipline. In fine, un ultimo punto, potrebbe essere quello di migliorare i clinical trials stessi e la loro inclusività ed accessibilità. Questo è valido sia per quanto riguarda gli aspetti organizzativi e logistici, in maniera tale che possano tenere conto – ad esempio – degli aspetti di conciliazione che spesso toccano in maniera sproporzionata le donne, prevedendo ad esempio dei servizi di babysitting in-site per chi ne avesse bisogno. L'altro aspetto riguarda invece la redazione dei moduli e dei protocolli di ricerca, ad esempio, che dovrebbero adottare un linguaggio inclusivo e rispettoso delle varie identità di genere, senza partire da assunti di etero-cisnormatività.

Alla luce di tali osservazioni e riflessioni, appare quindi che la strada più facilmente percorribile per il superamento delle criticità interne al Regolamento (UE) n. 536/2014 potrebbe passare attraverso l'adozione di linee guida, o in generale di strumenti di *soft law*, seguendo, dal punto di vista della scelta delle fonti, l'impostazione adottata dai modelli normativi nazionali<sup>101</sup>. In questo modo, sarebbe

<sup>97</sup> Per alcune riflessioni sulle principali problematiche legate alla matrice prevalentemente privata della ricerca clinica cfr. R. BIN, *Farmaci e diritti*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 1, 2015, 1-3; S. GARATTINI, V. BERTELÉ, G. BERTOLINI, *A failed attempt at collaboration*, in *BMJ*, 347, 2013, f5354; C. CASONATO, *Diritto e scienze della vita: complessità, tentazioni, resilienza*, in *Diritto Pubblico Comparato ed Europeo*, 2, 2015, 277 ss.; S. GARATTINI, *Brevettare la salute? Una medicina senza mercato*, Bologna, 2022.

<sup>98</sup> J. VAN DIEMEN ET AL., *op. cit.*, 2990–2994.

<sup>99</sup> P. DE CASTRO, S. HEIDARI, T. BABOR, *Sex and gender equity in research (SAGER): reporting guidelines as a framework of innovation for an equitable approach to gender medicine*, in *Ann Ist Super Sanita*, 12, 2016, 154-157.

<sup>100</sup> Il testo del documento è disponibile al sito <https://researchintegrityjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41073-016-0007-6>.

<sup>101</sup> L'opportunità di ricorrere allo strumento delle linee guida per l'adozione di regole che valorizzino la dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche è evidenziata anche in R. BANZI, C. GERARDI, *op. cit.*, 143 ss. In particolare, le autrici sottolineano come questo tipo di attività normativa potrebbe assumere maggiore rilevanza se realizzato dalle Agenzie o dalle Autorità competenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci.

possibile implementare concretamente, senza ricorrere alla modifica del testo normativo, e dare maggiore concretezza ed effettività alle disposizioni che introducono la dimensione di genere all'interno delle sperimentazioni cliniche, con l'obiettivo di superare un approccio di genere all'ambito medico basato solo sulla salute delle donne per approdare, invece, ad una concezione che supera il binarismo di genere e, in una dinamica di maggiore intersezionalità, possa garantire maggiore effettività ed eguaglianza nella tutela del diritto alla salute.