



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Corso di Laurea

Scienze biologiche

**«LE PROBLEMATICHE BIOETICHE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA»**

**«ETHICAL ISSUES IN CLINICAL TRIAL»**

Tesi di Laurea di:  
Sara Braham

Docente referente:  
Prof.ssa Luisa Borgia

---

SESSIONE AUTUNNALE OTTOBRE 2024

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

# INDICE

INTRODUZIONE  
GENERALE  
SPERIMENTAZIONE CLINICA E  
PRECLINICA

VALUTARE LE  
CRITICITÀ  
BIOETICHE IN  
CIASCUNA FASE  
DELLA  
SPERIMENTAZIONE

LEGGI E  
NORMATIVE  
ITALIANE E  
EUROPEE  
REGOLANTI LA  
SPERIMENTAZIONE CLINICA

INTRODUZIONE  
DELLE DONNE  
NELLE  
SPERIMENTAZIONI:  
CRITICITÀ E  
MIGLIORAMENTI

CONCLUSIONI  
BIBLIOGRAFIA  
RIASSUNTO



# SPERIMENTAZIONE PRECLINICA

---



La sperimentazione preclinica serve a valutare la sicurezza ed efficacia di una molecola prima di testarla sugli esseri umani. Si parte con studi in vitro eseguiti su cellule e microrganismi, per analizzare le proprietà delle molecole. Se questi test sono promettenti, si passa agli studi in vivo su animali, per osservare gli effetti su un organismo complesso, solo dopo questa fase, la molecola può avanzare verso la sperimentazione clinica.

# AREE DI INTERESSE

---

## SPERIMENTAZIONE PRECLINICA TOSSICITÀ

Valutazione della tossicità: Durante la sperimentazione preclinica, vengono condotti test specifici per valutare la tossicità acuta (a breve termine) e cronica (a lungo termine), nonché la carcinogenicità (capacità di indurre tumori) e la teratogenicità (effetti sullo sviluppo embrionale)

## RAPPORTI E DOCUMENTAZIONE

Al termine della sperimentazione preclinica, vengono redatti rapporti dettagliati che includono tutti i dati raccolti. Questi rapporti saranno utilizzati per richiedere l'autorizzazione a procedere con la sperimentazione clinica sull'uomo, tramite l'invio di una domanda di Investigational New Drug (IND) alle autorità regolatorie.



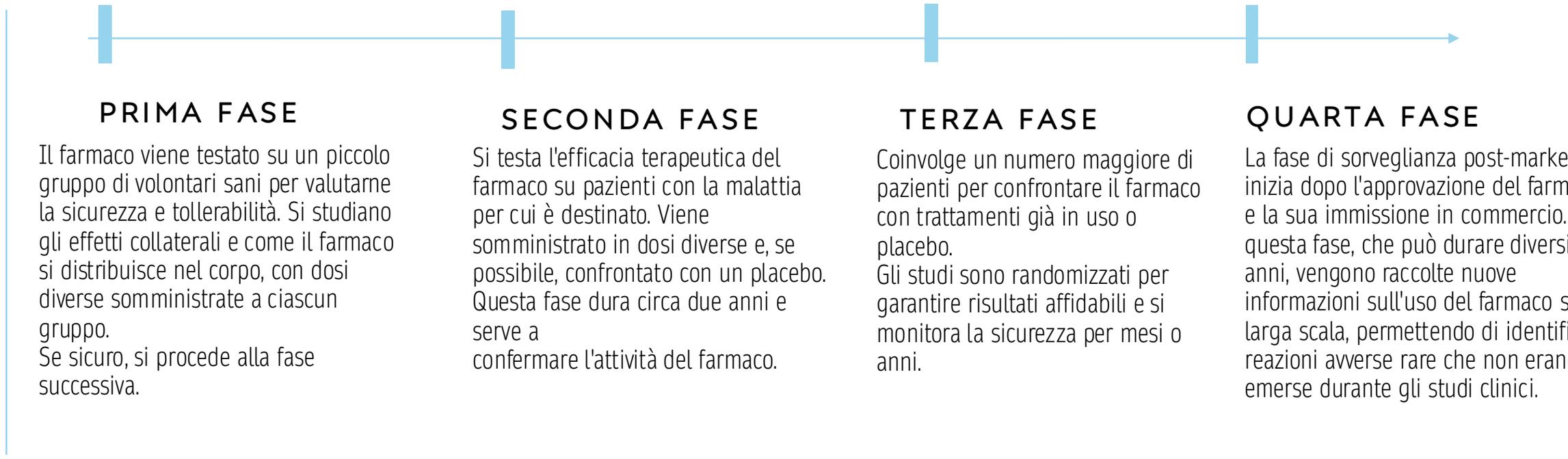
# SPERIMENTAZIONE CLINICA

---

La sperimentazione clinica dei farmaci è un **processo di ricerca** condotto sull'uomo, volto a **scoprire** o **verificare** gli effetti di un nuovo **farmaco** o di un farmaco già esistente, testato per un diverso **utilizzo terapeutico**. Lo scopo principale è valutarne la **sicurezza** e **l'efficacia**.



## LE VARIE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA



### PRIMA FASE

Il farmaco viene testato su un piccolo gruppo di volontari sani per valutarne la sicurezza e tollerabilità. Si studiano gli effetti collaterali e come il farmaco si distribuisce nel corpo, con dosi diverse somministrate a ciascun gruppo. Se sicuro, si procede alla fase successiva.

### SECONDA FASE

Si testa l'efficacia terapeutica del farmaco su pazienti con la malattia per cui è destinato. Viene somministrato in dosi diverse e, se possibile, confrontato con un placebo. Questa fase dura circa due anni e serve a confermare l'attività del farmaco.

### TERZA FASE

Coinvolge un numero maggiore di pazienti per confrontare il farmaco con trattamenti già in uso o placebo. Gli studi sono randomizzati per garantire risultati affidabili e si monitora la sicurezza per mesi o anni.

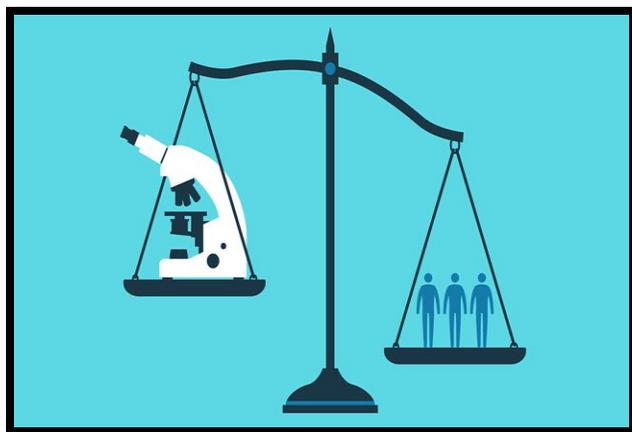
### QUARTA FASE

La fase di sorveglianza post-marketing inizia dopo l'approvazione del farmaco e la sua immissione in commercio. In questa fase, che può durare diversi anni, vengono raccolte nuove informazioni sull'uso del farmaco su larga scala, permettendo di identificare reazioni avverse rare che non erano emerse durante gli studi clinici.

# CRITICITÀ BIOETICHE IN CIASCUNA FASE DELLA SPERIMENTAZIONE

<b>FASE</b>	<b>AUTONOMIA</b>	<b>BENEFICENZA</b>	<b>NON MALEFICENZA</b>	<b>GIUSTIZIA</b>
Preclinica	Non applicabile	Parzialmente rispettato	Non pienamente rispettato	Non rispettato
Fase I	Parzialmente rispettato	Non pienamente rispettato	Parzialmente rispettato	Non sempre rispettato
Fase II	Parzialmente rispettato	Parzialmente rispettato	Non pienamente rispettato	Rispettato in parte
Fase III	Rispettato, ma con riserve	Parzialmente rispettato	Non pienamente rispettato	Rispettato in parte
Fase IV	Rispettato ma con possibili limiti	Rispettato	Non pienamente rispettato	Non sempre rispettato

# LEGGI E NORMATIVE ITALIANE SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA



Normativa	Data	Descrizione
Codice di Norimberga	1947	Primo codice etico per la sperimentazione clinica; introduce il consenso volontario e tutela dei diritti umani.
Dichiarazione di Helsinki	1964 (e aggiornamenti)	Linee guida etiche della World Medical Association; rafforza i principi del Codice di Norimberga con focus sul benessere dei pazienti.
Decreto Ministeriale	15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida europee sulle buone pratiche cliniche.
Decreto Ministeriale	18 marzo 1998	Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali nelle sperimentazioni.
Decreto Ministeriale	12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione e funzionamento dei comitati etici.
Decreto Ministeriale	7 settembre 2017	Regole per l'uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica.
Decreto Ministeriale	19 aprile 2018	Istituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici.
Determinazione AIFA	20 marzo 2008	Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali.
Determina Pres. 424/2024	2024	Linee guida per la semplificazione delle normative relative alle sperimentazioni.
Aspetti Etici e Protezione dei Dati	-	Comitati Etici: approvano e monitorano ogni sperimentazione. Consenso Informato: base etica e legale per la partecipazione. GDPR (Regolamento UE 2016/679): garantisce la protezione dei dati personali.

# PRINCIPALI NORMATIVE EUROPEE SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA



## 1- REGOLAMENTO (UE) 536/2014 (ENTRATO IN VIGORE IL 31 GENNAIO 2022):

- SEMPLIFICA E ARMONIZZA LE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE.
- INTRODUCE UN PORTALE UNICO EUROPEO PER LE RICHIESTE E LA TRASPARENZA.
- MAGGIORE PROTEZIONE E TRASPARENZA PER I PARTECIPANTI AGLI STUDI

## 2- DIRETTIVA 2001/20/CE (ENTRATA IN VIGORE IL 1 MAGGIO 2004):

- STABILISCE STANDARD DI SICUREZZA UNIFORMI E UNA VALUTAZIONE ETICA OBBLIGATORIA.
- GARANTISCE LA TUTELA DEI PARTECIPANTI ALLE SPERIMENTAZIONI.

## 3- REGOLAMENTO (CE) 1901/2006 (ENTRATO IN VIGORE A GENNAIO 2007):

- ASSICURA CHE I MEDICINALI DESTINATI AI BAMBINI SIANO STUDIATI IN MODO SICURO.
- OBBLIGA UN PIANO DI INDAGINE PEDIATRICA (PIP) PER I NUOVI FARMACI.

## 4- DIRETTIVA 2005/28/CE (ENTRATA IN VIGORE AD APRILE 2005):

- DEFINISCE LE BUONE PRATICHE CLINICHE (GCP) PER GARANTIRE STANDARD ETICI E SCIENTIFICI ELEVATI.
- RAFFORZA LA PROTEZIONE DEI DIRITTI E DELLA SICUREZZA DEI PARTECIPANTI

## 5- REGOLAMENTO (UE) 2017/745 (ENTRATO IN VIGORE A MAGGIO 2021):

- REGOLAMENTA LA SICUREZZA E LA QUALITÀ DEI DISPOSITIVI MEDICI.
- GARANTISCE UNA MAGGIORE SICUREZZA PER I PAZIENTI CHE UTILIZZANO DISPOSITIVI MEDICI.

## 6- REGOLAMENTO (UE) 2016/679 (GDPR) (ENTRATO IN VIGORE A MAGGIO 2018):

- IMPONE LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI RACCOLTI DURANTE LE SPERIMENTAZIONI.
- RAFFORZA IL DIRITTO ALLA PRIVACY E AL CONTROLLO SUI DATI DEI PARTECIPANTI..

# LA SOTTORAPPRESENTAZIONE DELLE DONNE NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE: SFIDE E PROGRESSI

- **Sottorappresentazione delle donne:** Le donne continuano a essere sottorappresentate nelle sperimentazioni cliniche, specialmente in ambiti come le malattie cardiovascolari, dove costituiscono solo il 27% dei partecipanti.
- **Conseguenze cliniche:** Questa disparità può portare a trattamenti meno efficaci per le donne, poiché molti farmaci sono testati prevalentemente su uomini, senza un'adeguata analisi delle risposte differenziate tra i sessi.
- **Barriere alla partecipazione:** Fattori come l'esclusione delle donne in età fertile, difficoltà logistiche (come la distanza dai centri di sperimentazione), e responsabilità familiari contribuiscono a scoraggiare la partecipazione femminile.
- **Progressi recenti:** Sono stati fatti alcuni passi avanti, come il coinvolgimento di più donne in ruoli di leadership nelle sperimentazioni e la decentralizzazione dei centri di ricerca.
- **Bisogno di ulteriori miglioramenti:** È fondamentale fare di più per garantire equità nella ricerca clinica, aumentando il numero di partecipanti donne e analizzando le differenze di genere negli esiti clinici e negli effetti collaterali.



# DONNE NELLE SPERIMENTAZIONI CLASSICHE



**Sottorappresentanza Storica:** Nonostante regolamenti introdotti per correggere la situazione, le donne continuano a essere meno incluse negli studi clinici rispetto agli uomini.

**Statistiche Recenti:** Studi del 2017 mostrano che il tasso medio di partecipazione femminile è solo del 41%, con tassi ancora più bassi in settori critici come malattie cardiovascolari e oncologiche.

## Fattori di Esclusione:

- **Età:** Le donne anziane sono particolarmente sottorappresentate, con tassi che scendono al 33% per partecipanti sopra i 63 anni.
- **Barriere Biologiche e Culturali:** Variabilità ormonale, preoccupazioni legate alla gravidanza, e ostacoli culturali riducono l'accesso delle donne agli studi clinici, soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

## Conseguenze:

- La scarsa rappresentanza femminile porta a dati incompleti sugli effetti collaterali e sull'efficacia dei trattamenti, in particolare per le donne anziane.

## Raccomandazioni:

- Necessità di progettare studi che includano più donne, soprattutto nelle fasce d'età avanzate.
- Implementare strategie per superare le barriere culturali e biologiche per garantire che i risultati clinici siano applicabili alla popolazione reale



## **SOLUZIONI PER MIGLIORARE IL RUOLO DELLE DONNE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

### Revisione delle Linee Guida di Reclutamento

- Modificare le linee guida per garantire una rappresentanza equa di donne e uomini nelle sperimentazioni cliniche.

### Formazione e Sensibilizzazione

- Fornire corsi di formazione ai ricercatori su questioni di genere e sull'importanza di includere donne in studi clinici.

### Incentivi per i Centri di Ricerca

- Offrire incentivi economici per i centri di ricerca che dimostrano un impegno attivo nell'inclusione delle donne.

### Collaborazione con Organizzazioni Femminili

- Lavorare con associazioni e gruppi femminili per promuovere la partecipazione e superare le barriere culturali.

### Monitoraggio e Reporting dei Dati

- Stabilire un sistema per raccogliere e analizzare i dati sulla partecipazione delle donne, per identificare lacune e migliorare le strategie di reclutamento.

### Flessibilità nei Protocolli di Studio

- Sviluppare protocolli di studio che tengano conto delle esigenze e delle sfide specifiche delle donne.

### Inclusione delle Donne nella Leadership

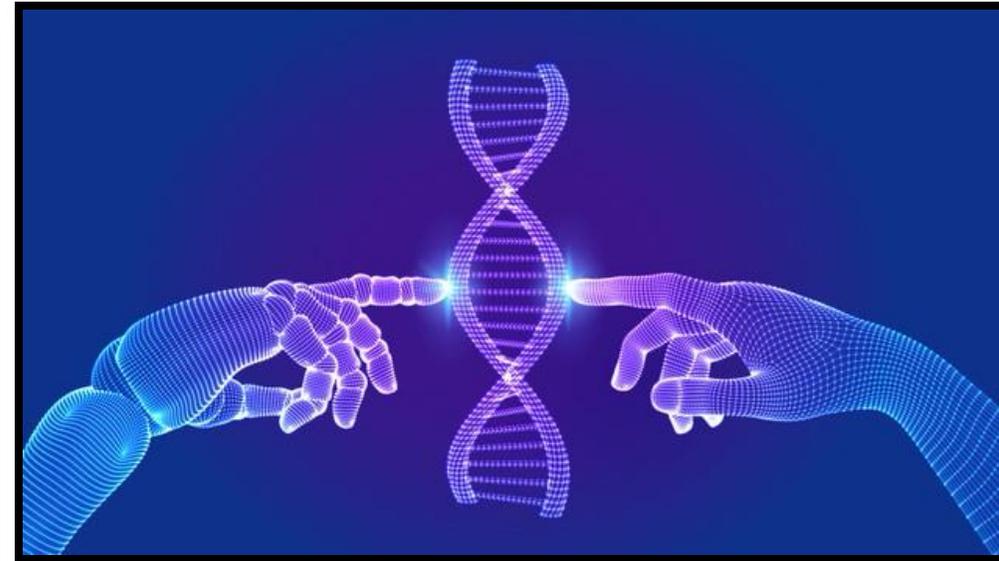
- Assicurare la presenza di donne in posizioni di leadership all'interno dei progetti di ricerca per influenzare positivamente la progettazione e l'attuazione degli studi.

### Sperimentazioni in Diversi Contesti

- Condurre studi in vari ambienti, comprese aree rurali e comunità svantaggiate, per migliorare l'accesso delle donne

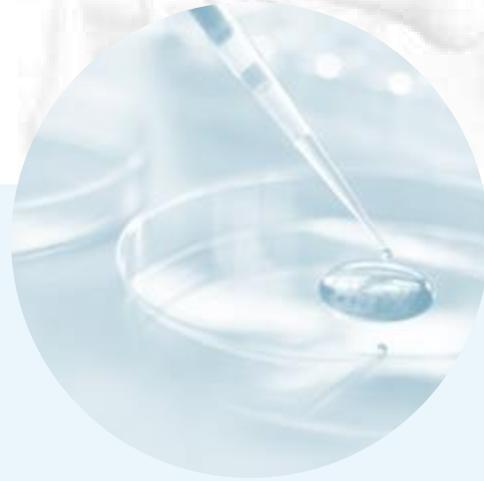
# CONCLUSIONE

- Le **problematiche bioetiche** che riguardano le donne nella sperimentazione clinica pongono questioni cruciali legate alla **giustizia**, all'**equità** e alla **tutela della salute**. In passato, le donne sono state spesso sottorappresentate o escluse dagli studi clinici, principalmente a causa di timori riguardanti la possibilità di gravidanza e le variazioni ormonali che potrebbero influenzare i risultati. Tuttavia, questa esclusione ha comportato una conoscenza limitata sugli effetti specifici dei farmaci sulle donne, con conseguenze potenzialmente gravi per la loro salute.
- Oggi è fondamentale che le donne siano **incluse** in modo sistematico nella sperimentazione clinica, affinché i trattamenti sviluppati siano efficaci e sicuri per tutti. Non si tratta solo di un problema di inclusione numerica, ma di riconoscere e studiare le **differenze biologiche e fisiologiche tra i sessi**. È noto, ad esempio, che le donne possono reagire diversamente ai farmaci rispetto agli uomini, sia in termini di efficacia sia di effetti collaterali, ed è quindi indispensabile che queste variabili siano prese in considerazione già nella fase di progettazione degli studi.
- Un altro aspetto rilevante riguarda il **consenso informato**. È essenziale che le donne siano pienamente **consapevoli dei rischi e dei benefici** associati alla loro partecipazione alla ricerca, e che siano messe nelle condizioni di esercitare il loro **diritto all'autodeterminazione** in modo libero e informato. Questo è particolarmente importante quando si tratta della tutela della **salute riproduttiva**, una questione spesso centrale nella partecipazione femminile alla sperimentazione.
- In conclusione, affrontare queste problematiche bioetiche significa promuovere una ricerca medica più **inclusiva e sensibile** alle differenze di genere, assicurando che i risultati siano applicabili a tutta la popolazione. Solo così sarà possibile **garantire terapie efficaci e sicure, nel rispetto dei diritti e della salute delle donne**.



# BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA :

- EudraLex - Volume 10. *Linee guida europee per la buona pratica clinica*. Pubblicato dalla Commissione Europea <https://health.ec.europa.eu>
- Borgia, Luisa. *Manuale di Sperimentazione Clinica*. FrancoAngeli Editore, 2018.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry: Inclusion of Women in Clinical Trials*. 2019. : <https://www.fda.gov>
- Clayton, Janine A., e Collins, Francis S. "Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies." *Nature* 509, 282–283 (2014).
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Bioetica e sperimentazione clinica: il ruolo della ricerca scientifica*. Disponibile su: <https://www.iss.it>
- **Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)**. (n.d.). *Clinical trials*. European Medicines Agency. Retrieved October 2, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials>
- **Commissione Europea**. (n.d.). *Clinical trials*. European Commission. Retrieved October 2, 2024, from [https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Linee guida per la sperimentazione clinica dei medicinali* : <https://www.aifa.gov.it>



**GRAZIE DELL'ATTENZIONE!**

---

BRAHAM SARA

# RIEPILOGO

- La sperimentazione clinica inizia con una fase preclinica fondamentale, in cui si valutano la sicurezza e l'efficacia di una nuova molecola. Questo processo prevede innanzitutto studi in vitro, condotti su cellule e microrganismi, seguiti da test in vivo su animali. Solo dopo aver ottenuto risultati promettenti, si procede con la sperimentazione clinica sugli esseri umani, dove vengono esaminati sia la sicurezza che l'efficacia terapeutica del farmaco.
- La sperimentazione clinica si articola in quattro fasi principali. La Fase 1 coinvolge volontari sani per testare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco. Nelle Fasi 2 e 3, si verifica l'efficacia del farmaco su pazienti affetti dalla malattia in questione, mentre la Fase 4 consiste in una sorveglianza post-marketing, in cui si raccolgono dati sull'uso del farmaco una volta immesso nel mercato.
- Tuttavia, un aspetto critico è la storica sottorappresentazione delle donne in questi studi. Attualmente, solo il 41% dei partecipanti a studi clinici è rappresentato da donne, con una percentuale ancora più bassa, pari al 27%, nelle ricerche sulle malattie cardiovascolari. Questa mancanza di inclusione comporta il rischio di avere dati incompleti sull'efficacia dei farmaci per le donne, che potrebbero reagire in modo diverso rispetto agli uomini.
- Ci sono vari fattori che limitano la partecipazione femminile, tra cui barriere biologiche come la variabilità ormonale e responsabilità familiari che possono rendere difficile per le donne, soprattutto quelle anziane oltre i 63 anni, partecipare agli studi.
- Per affrontare e superare questa disparità, è fondamentale intraprendere azioni concrete. È essenziale rivedere le linee guida di reclutamento affinché garantiscano una rappresentanza equilibrata di uomini e donne, rispettando il principio di giustizia, che richiede che tutte le persone abbiano accesso equo alle opportunità di partecipazione. Inoltre, si potrebbero offrire incentivi ai centri di ricerca per promuovere una maggiore inclusione femminile e collaborare con associazioni dedicate per abbattere le barriere culturali che limitano la partecipazione delle donne.
- È anche cruciale garantire che il principio di autonomia sia rispettato, permettendo alle donne di prendere decisioni informate sulla propria partecipazione, senza coercizioni o pressioni. Allo stesso modo, i principi di beneficenza e non maleficenza devono guidare la ricerca: è essenziale che i ricercatori agiscano nel miglior interesse delle partecipanti, promuovendo il loro benessere (beneficenza) e garantendo che non vengano causati danni inutili (non maleficenza).
- Infine, sviluppare protocolli di studio più flessibili e garantire che le donne ricoprano ruoli di leadership all'interno della ricerca clinica sono passi necessari per influenzare positivamente la progettazione e l'attuazione degli studi.

