Parlamento europeo

Migliorare l'accesso del pubblico ai farmaci e promuovere l'innovazione farmaceutica

STUDIO

Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia

EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo

Unità Prospettiva scientifica (STOA)

PE 753.166 – Novembre 2023

IT

Migliorare l'accesso del pubblico ai farmaci e promuovere l'innovazione farmaceutica

La salute è un diritto umano fondamentale e il conseguimento della parità di accesso ai medicinali è essenziale per garantire la salute pubblica. L'attuale sistema di innovazione farmaceutica dipende in larga misura dal settore privato e la remunerazione dell'innovazione si fonda principalmente sulle esclusive. Tale sistema comporta svariate sfide, come ad esempio il fatto che l'innovazione è guidata dalla dimensione del mercato, il parziale disallineamento fra le priorità di ricerca e sviluppo dell'industria e gli obiettivi di salute pubblica, le limitazioni all'accesso al mercato e la prevalenza dell'innovazione graduale su quella radicale. In tale contesto, il presente studio analizza l'impatto di diversi meccanismi di incentivo alla ricerca e allo sviluppo e quadri alternativi per l'innovazione farmaceutica e la salute pubblica, rivolgendo una particolare attenzione ai loro effetti di sull'innovazione e l'accesso dei pazienti ai medicinali, sia in termini di disponibilità che in termini di accessibilità economica.

Basandosi su un'ampia revisione della letteratura, abbinata a interviste con portatori di interessi esperti, lo studio offre una serie di opzioni strategiche che mirano a garantire lo sviluppo di medicinali accessibili in tutti gli ambiti clinici, a migliorare la disponibilità dei medicinali, ad aumentare la trasparenza dei prezzi e dei costi di ricerca e sviluppo e a garantire la preparazione in caso di emergenza. Fra le opzioni strategiche suggerite rientrano un rafforzamento del coordinamento dell'UE in materia di diritti di proprietà intellettuale e acquisto di medicinali, la riduzione della durata delle esclusive e l'introduzione di incentivi specifici (modelli di abbonamento) slegati dalle dimensioni del mercato per specifiche esigenze mediche insoddisfatte (antimicrobici e malattie rare con una prevalenza molto bassa). Un ulteriore suggerimento consiste nella creazione di un'infrastruttura pubblica attiva lungo l'intero processo di ricerca e sviluppo dei medicinali. Creando ulteriori sinergie, una combinazione di strategie offrirebbe un valore superiore a quello della somma delle sue componenti.

AUTORI

Il presente studio è stato elaborato da Simona Gamba, Università degli Studi di Milano, Laura Magazzini, Scuola Superiore Sant'Anna, e Paolo Pertile, Università di Verona, su richiesta del comitato per il futuro della scienza e della tecnologia (STOA), e gestito dall'unità Prospettiva scientifica della Direzione generale dei Servizi di ricerca parlamentare (EPRS) del Segretariato del Parlamento europeo.

Lo studio si è altresì avvalso della ricerca e dell'assistenza in fase di produzione di Giulia De Matteis e Clara Fertonani, Università di Verona.

AMMINISTRATORE RESPONSABILE

Luisa Antunes, unità Prospettiva scientifica (STOA)

Per contattare l'editore inviare una mail a stoa@ep.europa.eu

VERSIONE LINGUISTICA

Originale: EN

Manoscritto completato nel mese di ottobre 2023 (versione aggiornata del novembre 2023).

CLAUSOLA DI ESCLUSIONE DELLA RESPONSABILITÀ E DIRITTO D'AUTORE

Il presente documento costituisce materiale informativo destinato ai deputati e al personale del Parlamento europeo ed è stato preparato per assisterli nelle loro attività parlamentari. Il contenuto del documento è di esclusiva responsabilità dell'autore/degli autori e le opinioni ivi espresse non devono essere considerate come espressione della posizione ufficiale del Parlamento europeo.

La riproduzione e la traduzione a fini non commerciali sono autorizzate, purché sia citata la fonte e il Parlamento europeo abbia ricevuto una nota di preavviso e una copia.

Bruxelles, © Unione europea, 2023.

PE 753.166
ISBN: 978-92-848-1237-0
doi: 10.2861/131056
QA-02-23-187-EN-N

http://www.europarl.europa.eu/stoa (sito web dello STOA)
http://www.eprs.ep.parl.union.eu (intranet)
http://www.europarl.europa.eu/thinktank (Internet)
http://epthinktank.eu (blog)

Sintesi

Introduzione

La dichiarazione dei diritti umani e gli obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite affermano che **la salute è un diritto umano fondamentale**. La parità nell'accesso dei pazienti ai medicinali è un aspetto fondamentale nel garantire la salute pubblica. La recente pandemia di COVID–19 ha messo ancor di più in luce le vulnerabilità del quadro attuale. La Commissione europea sta lavorando a una strategia farmaceutica per l'Europa, il cui obiettivo è contribuire a "garantire la fornitura di medicinali sicuri e a prezzi contenuti in Europa per **rispondere alle esigenze dei pazienti** e **sostenere l'industria farmaceutica europea** affinché mantenga il ruolo di innovatore e di leader mondiale".

L'attuale sistema farmaceutico di innovazione e assistenza si basa su due condizioni fondamentali: i) la capacità di sviluppare nuovi **medicinali innovativi**; e ii) la possibilità per i pazienti di **accedervi**. Lo sviluppo di nuovi medicinali coinvolge attori differenti, con principi e capacità differenti, per lunghi periodi di tempo. Mentre le istituzioni pubbliche e private contribuiscono alle fasi iniziali dell'innovazione, il settore privato domina le fasi successive dello sviluppo. Per immettere un nuovo medicinale sul mercato è necessario svolgere sperimentazioni cliniche che ne dimostrino la sicurezza e l'efficacia. I dati derivanti da tali sperimentazioni sono utilizzati dalle autorità di regolamentazione nel processo di autorizzazione. Nel contesto dell'UE, le decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi rientrano fra le competenze delle autorità nazionali. Al contrario, la maggior parte delle decisioni dell'industria è adottata in una prospettiva globale.

In tale contesto, lo sviluppo di nuovi medicinali richiede molti anni ed è ricco di incertezze e un'ampia quota dei prodotti candidati a diventare nuovi medicinali non arriva mai sul mercato, ad esempio per mancanza di sicurezza o efficacia. **I diritti di proprietà intellettuale (DPI) svolgono un ruolo cruciale per gli investitori privati**, garantendo al detentore del brevetto diritti di monopolio e assicurando in tal modo che gli sforzi di innovazione siano premiati. Tuttavia, pur sostenendo gli sforzi di innovazione, i **DPI** creano un **potenziale ostacolo all'accesso (disponibilità e accessibilità economica)**, il che fa sì che le due condizioni essenziali sopra citate, vale a dire l'innovazione e l'accesso, possano diventare **difficili da conciliare**. Ciò rende complicato raggiungere un equilibrio tra la fornitura di sufficienti incentivi agli investimenti in ricerca e sviluppo (R&S - efficienza dinamica) e la garanzia di livelli di prezzo che rendano i nuovi prodotti accessibili, anche dal punto di vista economico (efficienza statica). Inoltre, l'insieme degli incentivi offerti non è idoneo a stimolare la ricerca in tutti i settori ed è il valore di mercato previsto uno dei principali fattori che determinano la direzione degli investimenti nella R&S. Per garantire l'accesso ai medicinali è altresì importante non ritardare indebitamente la possibilità di accedere al mercato per i medicinali generici e biosimilari.

In tale contesto, il Comitato STOA del Parlamento europeo ha avviato il presente studio al fine di esaminare **l'impatto dei meccanismi di regolamentazione sulla salute pubblica** in termini di accesso e innovazione per i pazienti. Lo studio esplora altresì **quadri alternativi** che potrebbero essere adottati per conseguire un equilibrio adeguato tra efficienza statica e dinamica. Una particolare attenzione è rivolta alle **esigenze mediche insoddisfatte**, ivi compresi i medicinali per le malattie rare, lo sviluppo di antibiotici per far fronte al crescente problema della resistenza e i medicinali per uso pediatrico.

Metodologia

Per conseguire i suoi obiettivi, lo studio **combina** un'analisi critica dei dati emersi da una revisione della **letteratura scientifica e di relazioni tecniche** con **interviste semi-strutturate con portatori di interessi internazionali selezionati** (ricercatori e medici, esperti di sanità pubblica, funzionari pubblici, rappresentanti dell'industria farmaceutica e di organizzazioni di pazienti). Le persone intervistate sono state scelte in base a diversi criteri, fra cui la loro reputazione internazionale, la loro posizione all'interno di importanti organizzazioni e il loro livello di rappresentatività dei diversi portatori di interessi. Sono stati

contattati 35 esperti, dei quali 24 (appartenenti a 23 organizzazioni differenti) hanno acconsentito a essere intervistati e sono stati inclusi nello studio. Le interviste si sono svolte fra il luglio e il settembre 2023. Agli intervistati è stato garantito l'anonimato e i risultati delle interviste sono presentati in forma aggregata.

Risultati

Combinando la revisione della letteratura con le opinioni raccolte attraverso le interviste, i risultati dello studio possono essere riassunti come segue.

- Occorre riformare l'attuale sistema di incentivi per **meglio equilibrare la necessità di sostenere l'innovazione con quella di garantire l'accesso ai medicinali**.
- **Le esclusive di mercato** (compresi i brevetti e le loro estensioni e le esclusive legali) svolgono un **ruolo importante nello stimolare le attività di R&S del settore privato**. Nel contesto del sistema attuale, in cui **il settore privato svolge un ruolo di primo piano negli investimenti nella R&S**, sono state immesse sul mercato diverse innovazioni che hanno avuto **effetti significativi in termini di aspettativa e qualità di vita**. Ciononostante, a meno che non siano esplicitamente mirate (come nel caso dell'esclusiva di mercato garantita ai medicinali orfani o dell'estensione dei brevetti per le sperimentazioni cliniche pediatriche), **la capacità delle esclusive di far fronte alle esigenze mediche insoddisfatte è limitata**, poiché l'entità del premio è legata alle dimensioni del mercato interessato. Come effetto collaterale, dette esclusive possono comportare un **impatto negativo sull'accesso dei pazienti ai medicinali**, a causa di prezzi (a volte eccessivamente) elevati o di una limitata disponibilità. Nel caso dei brevetti, sono stati sollevati timori che essi possano ritardare il progresso scientifico. In alcuni casi le esclusive sono state usate in maniera strategica per ritardare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici/biosimiliari al momento della loro scadenza, limitando in tal modo la concorrenza.
- Il fatto che i singoli Stati membri siano responsabili delle decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi porta a **disparità significative fra i prezzi e le tempistiche di accesso al mercato nei diversi paesi**.
- La riforma della legislazione farmaceutica proposta introdurrebbe un **voucher trasferibile di esclusiva (dei dati)** (VTE) da concedere per lo sviluppo di antimicrobici prioritari, che potrebbe essere utilizzato dal rispettivo titolare per un altro prodotto o essere venduto. Dal momento che il voucher si concentrerebbe su un ambito terapeutico specifico, ci si potrebbe attendere che stimoli la ricerca sulle patologie ammissibili. **I dati disponibili su tale misura sono limitati**, poiché, a conoscenza degli autori, si tratterebbe della sua prima applicazione. Lo strumento del voucher è stato utilizzato negli Stati Uniti in ambiti selezionati, ma nella forma dei voucher di revisione prioritaria, che consentono un accesso più rapido al mercato. In merito ai voucher trasferibili di esclusiva sono stati espressi **timori** in relazione, fra gli altri aspetti, alla distribuzione delle rendite che essi comportano, all'impatto sui pazienti in altri ambiti terapeutici, alla sostenibilità per i bilanci farmaceutici nazionali e ai rischi di maggiore incertezza verso la fine dei periodi di esclusiva. Vi è tuttavia consenso sul fatto che **siano necessarie azioni urgenti per stimolare la ricerca per lo sviluppo di antimicrobici** e i voucher trasferibili di esclusiva offrono il vantaggio di essere **facili da attuare** nel contesto dell'UE, dal momento che non comportano quasi nessun coordinamento fra gli Stati membri e nessun pagamento anticipato da parte dei sistemi sanitari. Malgrado siano più complicati da applicare nel contesto dell'UE, i modelli di abbonamento potrebbero costituire un'alternativa interessante.
- **Gli accordi preliminari di acquisto (APA) e i modelli di abbonamento** sono stati **invocati nel contesto delle esigenze mediche insoddisfatte**, in cui i premi basati sulle esclusive non riescono a stimolare a sufficienza gli sforzi di ricerca. Gli accordi preliminari di acquisto e i modelli di abbonamento potrebbero inoltre ridurre le incertezze legate alle dinamiche di mercato. In particolare, i modelli di abbonamento sono in grado di slegare le entrate dalle quantità vendute,

un aspetto essenziale per stimolare la ricerca nel contesto delle esigenze mediche insoddisfatte. Tale obiettivo potrebbe essere conseguito anche attraverso **premi all'innovazione** (pagamenti legati al raggiungimento di specifici obiettivi e premi per l'ingresso sul mercato, con una preferenza per questi ultimi poiché si rivolgono esclusivamente a prodotti dalla dimostrata efficacia terapeutica). Una difficoltà legata all'introduzione di accordi preliminari di acquisto, modelli di abbonamento e premi è la necessità di definire ex ante le caratteristiche di un prodotto e il valore di un "premio adeguato". Nel contesto dell'UE potrebbe inoltre essere complicato raggiungere un consenso sull'entità del contributo fornito da ciascun paese.

- **I crediti d'imposta** possono essere utili per sostenere gli sponsor nelle fasi iniziali dello sviluppo, ma non sono al momento attuabili a livello dell'UE.
- Lo studio prende inoltre in considerazione **gli approcci orientati al pubblico, come la scienza aperta, i partenariati pubblico-privato** e **le infrastrutture pubbliche di R&S**, come **complemento a un'industria privata forte e competitiva**. Nel **modello della scienza aperta** i risultati delle ricerche sono resi disponibili al pubblico a titolo gratuito. Tale modello è stato **adottato principalmente in ambiti clinici caratterizzati da dimensioni di mercato molto limitate e per il riposizionamento dei medicinali, mostrando esiti positivi**. I **partenariati pubblico-privato** possono adottare un modello di scienza aperta o meno. Tali strumenti si sono dimostrati efficaci nello sviluppo di argomenti di ricerca di tipo precompetitivo e nello sviluppo di prodotti, come pure nel migliorare l'accesso ai medicinali. Detti partenariati offrono il vantaggio di fornire **informazioni trasparenti sui costi di R&S**. **Le infrastrutture pubbliche di R&S** possono portare a un **migliore accesso** ai prodotti e a un **migliore allineamento fra le scelte di R&S e le priorità di salute pubblica**. A tal fine, i governi potrebbero intraprendere un ruolo più attivo in ambiti specifici in cui vi è una buona probabilità che gli investimenti rimangano insufficienti anche in presenza di un sistema di incentivi ben strutturato per il settore privato, investendo nell'intera catena dell'innovazione. Ciò garantirebbe al settore pubblico un maggior potere decisionale sulle scelte di sviluppo, i prezzi e la distribuzione delle innovazioni finanziate con fondi pubblici.

Opzioni strategiche

Lo studio propone cinque opzioni strategiche oltre al caso base, vale a dire l'opzione strategica 0.

Opzione strategica 0 – Quadro normativo attuale Si tratta dello scenario di base, inteso a riflettere la situazione attuale e a offrire un criterio di riferimento sulla base del quale valutare le alternative.

Opzione strategica 1 – Rafforzamento del coordinamento dell'UE in materia di DPI e appalti Il coordinamento dell'UE in materia di DPI è aumentato con la recente istituzione di un "brevetto unitario" e la proposta di creare un "certificato protettivo complementare unitario". Questa opzione propone di estendere detto coordinamento anche agli appalti. Si potrebbe istituire un'autorità dell'UE responsabile degli appalti insieme a un fondo per i medicinali dell'UE. Ciò consentirebbe di avere una negoziazione centralizzata dei prezzi e di definire un "prezzo dell'UE", mentre il contributo degli Stati membri al fondo dell'UE potrebbe tenere conto della possibilità di pagare di ciascun paese (attraverso misure adeguate da concordare). Ai paesi potrebbe essere data la **possibilità di non partecipare** agli appalti coordinati. Si potrebbe prevedere una fase sperimentale in cui gli appalti coordinati siano limitati a prodotti/ambiti selezionati. Tale strategia richiederebbe un notevole investimento iniziale e un ampio consenso fra gli Stati membri. Potrebbe tuttavia essere vantaggiosa per i pazienti, che beneficerebbero di un accesso più precoce ai nuovi prodotti e di una riduzione delle disparità fra gli Stati membri in termini di disponibilità, per l'industria farmaceutica, che potrebbe guadagnare in efficienza grazie alla riduzione dei costi associati alle procedure nazionali per l'accesso al mercato, e per le autorità di regolamentazione/gli organismi pagatori dei diversi paesi, che beneficerebbero della riduzione dei costi di transazione associati alle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi.

Opzione strategica 2 – Adeguamento degli incentivi attuali per limitare gli utili in eccesso Questa opzione mira a ridurre la protezione eccessiva degli investimenti in R&S e l'entità degli utili delle aziende farmaceutiche e a facilitare l'accesso ai medicinali che sono stati finanziati con fondi pubblici o per i quali l'innovazione è stata già compensata in maniera sostanziale. Per essere attuata, detta opzione richiederebbe una maggiore trasparenza sui finanziamenti pubblici e/o sui costi di R&S per il settore privato, oltre che la definizione di un livello equo di utili. Nella misura in cui ridurrebbe i periodi di esclusiva e i prezzi, questa opzione strategica potrebbe anche offrire benefici in termini di accesso dei pazienti.

Opzione strategica 3 – Ridefinizione degli incentivi Questa opzione implica una revisione degli incentivi esistenti e propone alcune nuove soluzioni. L'opzione confermerebbe il ruolo svolto dai **brevetti e dai certificati protettivi complementari** nel quadro attuale, ma ridurrebbe l'entità dell'esclusiva dei dati e della protezione del mercato. Detta opzione mira inoltre a stimolare la R&S orientata alle esigenze mediche insoddisfatte proponendo il ricorso a **modelli di abbonamento gestiti a livello dell'UE come strumento supplementare** per le malattie ultra-rare (vale a dire, le malattie con una prevalenza particolarmente bassa tra quelle formalmente definite rare) e, nel contesto degli antimicrobici, slegando le entrate dalle quantità vendute. Sarebbero inoltre incentivati gli sforzi volti a studiare il riposizionamento dei medicinali esistenti prevedendo un'estensione della protezione del mercato.

Opzione strategica 4 – Un'infrastruttura europea di R&S in ambito farmaceutico Questa opzione implicherebbe l'istituzione di un'infrastruttura pubblica di R&S incentrata sulle esigenze mediche insoddisfatte per far sì che gli investimenti in R&S rispondano meglio alle esigenze di salute pubblica e per stimolare la diffusione dei risultati. L'infrastruttura europea potrebbe inoltre essere usata per condurre sperimentazioni di superiorità e studi sul riposizionamento indipendenti. Tuttavia, il tempo necessario per la creazione dell'infrastruttura e il notevole investimento iniziale richiesto potrebbero comportare difficoltà.

Opzione strategica 5 – Un approccio globale Questa opzione, che combina le opzioni strategiche 1, 3 e 4, è la più ambiziosa e implicherebbe un maggior coordinamento dell'UE in materia di DPI e appalti (opzione 1), una ridefinizione degli incentivi (riducendo la durata delle esclusive attuali e introducendo al contempo nuovi incentivi orientati alle esigenze mediche insoddisfatte, opzione 3) e la creazione di un'infrastruttura europea di R&S in ambito farmaceutico (opzione 4) che integri le iniziative private e si concentri su ambiti in cui il settore privato non investe a sufficienza in relazione alle esigenze di salute pubblica. Detta combinazione consentirebbe di sfruttare le sinergie e ridurre il rischio sistemico attraverso la diversificazione degli attori coinvolti nell'intera catena della R&S.

L'opzione strategica 5 è quella consigliata dagli autori, poiché gli ostacoli individuati nello studio richiederebbero una riforma generale dei sistemi di incentivi e l'elaborazione di soluzioni mirate per le esigenze mediche insoddisfatte, che implicherebbero a loro volta un'azione decisa dell'UE e un maggior coinvolgimento degli attori pubblici.

Indice

Sintesi III

1. Introduzione 1

1.1. Contesto 1

1.2. Obiettivo 3

1.3. Struttura 5

2. Metodologia 6

2.1. Revisione della letteratura 6

2.2. Interviste con i portatori di interessi 6

2.2.1. Partecipanti 7

2.2.2. Interviste 7

3. Revisione della letteratura 9

3.1. Brevetti 9

3.1.1. I brevetti promuovono la R&S innovativa in ambito farmaceutico? 9

3.1.2. Brevetti e salute pubblica 12

3.2. Certificati protettivi complementari 16

3.3. Esclusiva dei dati, protezione del mercato, esclusiva di mercato 19

3.3.1. Esclusiva dei dati 19

3.3.2. Protezione del mercato 23

3.3.3. Esclusiva di mercato 25

3.4. Voucher trasferibili di esclusiva 31

3.5. Voucher di revisione prioritaria 34

3.6. Accordi preliminari di acquisto 36

3.7. Modelli di abbonamento: 39

3.8. Premi per l'innovazione 41

3.9. Crediti d'imposta 43

3.10. Quadro della scienza aperta 45

3.11. Partenariati pubblico-privato 47

3.12. Infrastrutture pubbliche per la R&S in ambito farmaceutico 49

4. Risultati delle interviste 53

4.1. Principali ostacoli 53

4.2. Il ruolo degli incentivi 56

4.3. Quadri alternativi 60

4.4. Un commento sulla proposta di nuova legislazione farmaceutica dell'UE 62

5. Discussione 64

6. Opzioni strategiche 69

7. Conclusioni 76

Bibliografia 77

Allegato 1 – Questionario 93

Allegato 2 – Appendice metodologica 95

Elenco delle tabelle

Tabella 1 – Numero di esperti intervistati per ciascun gruppo di portatori di interessi _____ 7

Tabella 2 – Confronto delle normative in materia di medicinali orfani negli Stati Uniti, in Giappone e nell'UE _____ 29

Tabella 3 – Sintesi dei risultati: impatto degli incentivi su dimensioni differenti _____ 67

Tabella 4 - Esperienza degli intervistati_____ 97

Tabella 5 - Numero di risposte fornite per ciascuna domanda _____ 98

Elenco delle abbreviazioni

AMC:	Impegno anticipato di mercato
AMR:	Resistenza antimicrobica
APA:	Accordi preliminari di acquisto;
BARDA:	Autorità statunitense per la ricerca e lo sviluppo avanzati in campo biomedico
CBE:	Convenzione sulla concessione di brevetti europei
CPC	Certificato protettivo complementare
DNDi:	Iniziativa Drugs for Neglected Diseases.
DPI:	Diritti di proprietà intellettuale
EMA:	Agenzia europea per i medicinali
EMI:	Esigenze mediche insoddisfatte
FDA:	Food and Drug Administration
HERA:	Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie
HTA:	Valutazione delle tecnologie sanitarie
JAMRAI:	Azione comune dell'UE sulla resistenza antimicrobica e le infezioni associate all'assistenza sanitaria
NIH:	Istituti sanitari nazionali degli Stati Uniti
OCSE:	Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici
OMC:	Organizzazione mondiale del commercio
OMPI:	Organizzazione mondiale della proprietà intellettuale
OMS:	Organizzazione mondiale della sanità
ONG:	Organizzazione non governativa
ONU:	Nazioni Unite
PCT:	Trattato di cooperazione in materia di brevetti
PI:	Proprietà intellettuale
PIL:	Prodotto interno lordo
PPP:	Partenariato pubblico-privato
R&S:	Ricerca e sviluppo
TRIPS:	Aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio
UE:	Unione europea
UEB:	Ufficio europeo dei brevetti
UK:	Regno Unito
USA:	Stati Uniti
VRP	Voucher di revisione prioritaria
VTE	Voucher trasferibile di esclusiva

Glossario

Accesso: possibilità per i pazienti di ricevere cure, che richiede disponibilità (presenza dei prodotti sul mercato) e accessibilità (in termini di costi).

Accordo preliminare di acquisto: impegno ad acquistare una quantità di prodotto predeterminata a un prezzo predeterminato.

Prodotto biologico: prodotto ottenuto da substrati biologici o che deriva da materiale biologico adeguatamente modificato tramite ingegneria genetica.

Prodotto biosimilare: versione generica di un prodotto biologico.

Innovazione pionieristica: prodotto che raggiunge il predominio tecnologico sui comparatori, vale a dire che si rivela superiore in tutte le caratteristiche, compresa l'efficacia.

Concessione di licenza obbligatoria: circostanza in cui le autorità concedono a imprese o individui diversi dal titolare del brevetto la licenza di utilizzare i diritti di un brevetto, vale a dire di produrre, usare, vendere o importare un prodotto protetto da brevetto (ossia un prodotto brevettato o un prodotto ottenuto da un processo brevettato) senza il permesso del titolare del brevetto.

Esclusiva dei dati (o protezione dei dati): diritto esclusivo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di usare i risultati dei test preclinici e delle sperimentazioni cliniche per un determinato periodo di tempo.

Efficienza dinamica: capacità di creare un quadro in cui l'incentivo a investire nella R&S sia sufficientemente forte da garantire la disponibilità dell'innovazione in futuro.

Esclusiva: situazione in cui a una parte sono garantiti diritti esclusivi in relazione a una determinata funzione commerciale. Sono forme di esclusiva i brevetti, i certificati protettivi complementari, la protezione del mercato, l'esclusiva dei dati e l'esclusiva di mercato.

Valutazione della tecnologia sanitaria: processo basato su evidenze che in maniera indipendente e obiettiva valuta una tecnologia sanitaria nuova o esistente e la confronta con altre tecnologie sanitarie e/o con l'attuale standard di cura.

Innovazione incrementale: prodotto che possiede caratteristiche simili a un prodotto esistente.

Premio per l'innovazione: riconoscimento o compenso in denaro assegnato a singoli o organizzazioni che hanno sviluppato con successo prodotti o soluzioni innovativi.

Ricadute di conoscenza: flusso di conoscenza, originato da una parte creativa, che giunge a una o più altre parti.

Esclusiva di mercato: periodo di tempo in cui i medicinali biosimilari (definiti come quei medicinali basati sulla stessa sostanza attiva o su una sostanza attiva che possiede le stesse caratteristiche strutturali molecolari principali e che agisce tramite lo stesso meccanismo) destinati alla cura della stessa malattia possono essere immessi sul mercato solo se dimostrano una superiorità clinica (ad esempio dimostrano di essere più sicuri o più efficaci) rispetto al prodotto che gode dell'esclusiva.

Protezione del mercato: periodo di tempo in cui un medicinale generico, ibrido o biosimilare non può essere immesso sul mercato, anche se ha già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dichiarazione di non esercizio del diritto: si veda la definizione di "revoca del brevetto".

Medicinali orfani: medicinali destinati alla diagnosi, alla prevenzione o al trattamento di patologie potenzialmente letali o molto gravi che interessano un numero limitato di persone (malattie rare).

Commercio parallelo: vendita transfrontaliera di prodotti farmaceutici. Ad esempio, i rivenditori possono acquistare medicinali in un qualsiasi paese dell'UE o del SEE e poi, a condizioni rigidamente regolamentate, venderli a un prezzo più basso rispetto al prezzo standard locale, facendo concorrenza allo stesso identico prodotto venduto dal produttore o dal relativo licenziatario locale. Si tratta di una circostanza resa possibile dal fatto che i prezzi dei singoli medicinali differiscono nei diversi Stati membri.

Revoca del brevetto: impegno da parte del titolare dei diritti a non applicare determinati brevetti in un certo gruppo di paesi o in determinate circostanze.

Voucher di revisione prioritaria: diritto di beneficiare di un processo di autorizzazione accelerato che può essere trasferito da un prodotto a un altro.

Incentivo pull: tipo di incentivo che riduce l'incertezza delle entrate per il produttore e aumenta l'attrattiva del mercato creando una domanda significativa una volta sviluppato il prodotto terapeutico (ad esempio, modelli di abbonamento e accordi preliminari di acquisto).

Incentivo push: tipo di incentivo all'innovazione progettato per agevolare il passaggio dalle fasi di ricerca e sviluppo alla fase della commercializzazione riducendo i costi di R&S (ad esempio, sussidi e crediti d'imposta).

Malattia rara: patologia potenzialmente letale o molto grave che interessa meno di 5 persone su 10 000 nell'UE.

Riposizionamento: processo di ricerca di nuove indicazioni e nuovi usi terapeutici diversi da quelli per cui un medicinale era stato approvato inizialmente. Il processo può essere applicato anche ai medicinali che sono stati abbandonati o che non sono stati approvati per il loro uso iniziale.

Certificato protettivo complementare: estensione della durata della protezione brevettuale volta a recuperare il tempo impiegato per svolgere le sperimentazioni cliniche e ricevere le autorizzazioni normative.

Efficienza statica: capacità di assicurare che l'accesso a un trattamento sia garantito a tutti i pazienti per i quali i benefici superano i costi (senza considerare i costi di R&S).

Modello di abbonamento: versamento una tantum al produttore, slegato dal volume dei medicinali forniti.

Sperimentazione di superiorità: processo volto a indagare se un trattamento è clinicamente migliore di un altro dimostrandone la superiorità rispetto a un trattamento placebo o a un trattamento attivo.

Voucher trasferibile di esclusiva: diritto di estendere la protezione normativa che può essere trasferito da un prodotto a un altro.

Malattia ultra-rara: malattia con una prevalenza particolarmente bassa tra quelle formalmente definite come rare.

Esigenze mediche insoddisfatte: L'articolo 4, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione (relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata) definisce le "esigenze mediche insoddisfatte" come una patologia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento nell'Unione o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale in questione apporterà un sostanziale vantaggio terapeutico a quanti ne sono affetti.

1. Introduzione

1.1. Contesto

La salute è un diritto umano fondamentale, come stabilito nella Dichiarazione universale dei diritti umani e negli obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite. **Conseguire la parità nell'accesso ai medicinali è essenziale per ridurre la mortalità e promuovere la salute delle popolazioni** (Khachigian, 2020; Lichtenberg, 1998). Il 1° giugno 2020 la Commissione europea ha pubblicato la tabella di marcia della strategia farmaceutica per l'Europa, che è stata poi adottata nel novembre dello stesso anno. L'obiettivo generale dell'iniziativa è contribuire a "garantire la fornitura di medicinali sicuri e a prezzi contenuti in Europa per rispondere alle esigenze dei pazienti e sostenere l'industria farmaceutica europea affinché mantenga il ruolo di innovatore e di leader mondiale".

La capacità di produrre un impatto sulla salute dei pazienti attraverso l'innovazione si basa su due condizioni fondamentali: i) la capacità di sviluppare nuovi prodotti che siano più efficaci delle opzioni terapeutiche esistenti (**innovazione**); ii) la possibilità per i pazienti di accedervi (**accesso**); La capacità di conseguire dette due condizioni è il risultato di un'interazione complessa fra diversi attori per lunghi periodi di tempo. Pur rispondendo a incentivi differenti, sia gli attori **pubblici** che quelli **privati** hanno un ruolo nella **scoperta** di nuovi medicinali. D'altra parte, il settore **privato** domina nelle **ultime fasi dello sviluppo** di nuovi prodotti.

I processi di ricerca e sviluppo (R&S) in ambito farmaceutico tendono a essere lunghi e costosi (Wouters et al., 2020; DiMasi et al., 2016), il che comporta che gli investitori privati scelgono di avviare un simile processo solo se si possono attendere un sufficiente ritorno sull'investimento. Nel sistema di gran lunga più utilizzato a livello mondiale i diritti di proprietà intellettuale (DPI) svolgono un ruolo cruciale nell'incentivare l'innovazione per le imprese private garantendo un monopolio al titolare del brevetto. Il ruolo fondamentale svolto dai prezzi in questo sistema fa sì che possa essere complesso conciliare le due condizioni essenziali sopra citate, vale a dire innovazione e accesso (disponibilità e accessibilità economica). Ciò rende complicato raggiungere un **equilibrio** tra la fornitura di sufficienti incentivi agli investimenti nella R&S (**efficienza dinamica**) e la garanzia che i livelli dei prezzi siano tali da garantire la disponibilità dei prodotti a prezzi contenuti (**efficienza statica**).

Il sistema di remunerazione dell'innovazione basato principalmente sui brevetti e sulle esclusive legali (in appresso "esclusive") è adottato in ampia misura a livello mondiale e ha portato a notevoli risultati in termini di esiti per i pazienti(Lichtenberg, 2022). Si tratta tuttavia di un sistema non esente da problemi. Fra le **problematiche più discusse del sistema attuale** vi sono i seguenti aspetti:

- **l'innovazione è guidata dalle dimensioni del mercato** (Dubois et al., 2015; Acemoglu & Linn, 2004) **ed è meno probabile nei contesti in cui si prevedono ritorni economici ridotti** (Iizuka & Uchida, 2017)). Di conseguenza, negli ambiti terapeutici caratterizzati da popolazioni di pazienti ridotte (ad esempio, le malattie rare), elevata incertezza (ad esempio, il morbo di Alzheimer e la demenza), o una scarsa capacità di pagamento (ad esempio, le malattie tropicali trascurate) possono emergere **esigenze mediche insoddisfatte (EMI)**[1]. Ciò può portare a un **disallineamento fra le priorità di R&S dell'industria e gli obiettivi di salute pubblica**;

[1] A titolo di esempio, solo l'1 % delle sperimentazioni cliniche condotte fra il 2011 e il 2016 ha riguardato malattie tropicali trascurate (Mazzucato & Li, 2021).

- è in corso una discussione su **quale dovrebbe essere un livello di redditività equo per l'industria farmaceutica**. Tuttavia, anche ove vi fosse un consenso su questo punto, effettuare una stima dei ritorni effettivi è più complicato che in altri settori per diverse ragioni. In primo luogo, occorre una stima sufficientemente precisa dei costi di ogni specifico processo di R&S. Si tratta tuttavia di una valutazione difficile da effettuare, poiché esistono costi che sono comuni a diversi processi di R&S e l'industria gode di un evidente vantaggio informativo rispetto alle autorità di regolamentazione riguardo all'entità di tali costi. Non sorprende pertanto che esistano stime molto differenti riguardo ai costi dell'immissione di un prodotto sul mercato (DiMasi et al., 2016; Wouters et al., 2020). Le poche stime di redditività di tipo comparativo disponibili tendono a indicare che nell'industria farmaceutica vi siano ritorni più elevati che in altri settori (Ledley et al., 2020; Thakor et al., 2017) , anche tenuto conto del rischio. Tuttavia, l'entità di tale differenza dovrebbe essere interpretata con cautela (Cutler, 2020). Inoltre, le cifre sembrano in media più favorevoli per le grandi imprese rispetto alle piccole imprese biotecnologiche (Thakor et al., 2017);
- oggi ancora più che in passato l'industria farmaceutica è caratterizzata da **forti interazioni fra le innovazioni** e da un elevato livello di cumulatività, il che rende difficile valutare il contributo di ciascun inventore al processo di innovazione. Mentre nel caso dei vaccini contro la COVID-19 un'azione legale era considerata opportuna da molte imprese alla luce degli elevati profitti generati da tali prodotti, in molti altri casi non sono intraprese azioni legali perché i costi di transazione sarebbero superiori ai ritorni previsti (Williamson, 1979);
- anche nei casi in cui un prodotto è potenzialmente disponibile sul mercato, **ai pazienti non è sempre garantito l'accesso allo stesso, anche quando gli investimenti pubblici nella R&S svolgono un ruolo fondamentale**. Il problema è aggravato dal fatto che sono i singoli Stati membri a essere responsabili delle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi, il che determina l'esistenza di un panorama complesso, in cui i produttori adottano decisioni strategiche con implicazioni potenzialmente gravi in termini di esiti per i pazienti. La mancata o ritardata immissione in commercio di medicinali in alcuni paesi ha un impatto essenziale sull'accesso dei pazienti a tali prodotti. Benché la loro entità sia diminuita nel corso del tempo (Büssgen & Stargardt, 2022), i ritardi nell'immissione in commercio rappresentano ancora un problema, soprattutto per i mercati piccoli e le zone con un PIL pro capite comparativamente basso. Possono inoltre esservi disparità nell'accesso ai medicinali non solo fra paesi diversi, ma anche all'interno dello stesso paese, soprattutto quando i ticket sanitari sono elevati;
- **una grande quota dei nuovi medicinali offre progressi terapeutici limitati** rispetto ai medicinali esistenti. Secondo le valutazioni di organizzazioni indipendenti (Hwang et al., 2020), solo un terzo dei nuovi medicinali approvati dalla Food and Drugs Administration (FDA, Agenzia per gli alimenti e i medicinali degli Stati Uniti) e dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) nel periodo compreso fra il 2007 e il 2017 possiede un valore terapeutico elevato.
- Come dimostrato dalla pandemia di COVID-19, le crisi estreme e impreviste hanno ripercussioni significative sulla salute delle persone (a luglio 2023 si registravano quasi 7 milioni di decessi in tutto il mondo a causa della COVID-19)[2] e sui sistemi sanitari ed economici (nel 2021 la crescita economica mondiale era ancora inferiore del 3,5 % rispetto a quella prevista prima della pandemia) (OCSE, 2021). Simili circostanze sono estremamente

[2] https://covid19.who.int/

poco probabili, ma, quando si verificano, possono avere ripercussioni molto forti sulla salute pubblica e porre grande pressione sui sistemi sanitari. La grande incertezza in merito al manifestarsi di tali circostanze estreme e la relativa prospettiva a lungo termine necessaria per organizzare una **preparazione** rende questo **ambito poco interessante per gli investimenti privati nella R&S**. Più in generale, vi è il rischio di non investire abbastanza nella prevenzione rispetto alle cure (Kremer & Snyder, 2015; Dranove, 1998).

La consapevolezza delle sfide menzionate ha portato all'adozione di numerose disposizioni normative. Fra queste vi sono, ad esempio, l'introduzione di una legislazione speciale per lo sviluppo di medicinali volti al trattamento delle malattie rare e l'adozione di alcuni approcci innovativi durante la pandemia di COVID-19. Un'ulteriore fonte di complessità è data dal fatto che la maggior parte delle decisioni dell'industria è adottata in una prospettiva globale. Ciò è in contrasto con il fatto che le decisioni normative sono generalmente adottate a livello nazionale. Anche all'interno dell'UE il fatto che le decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi siano ancora di competenza delle autorità nazionali ha implicazioni importanti. La complessità del panorama fa sì che le singole autorità di regolamentazione non possano ignorare il contesto globale nell'adottare le proprie decisioni.

1.2. Obiettivo

Lo studio indaga l'**impatto dei meccanismi di regolamentazione sull'innovazione e l'accessibilità per i pazienti, sia in termini di prezzi (accessibilità economica) che in termini di disponibilità sul mercato**. Esamina altresì quali quadri potrebbero essere adottati per conseguire un **equilibrio adeguato tra efficienza statica ed efficienza dinamica**.

Per analizzare l'impatto dei meccanismi di regolamentazione sulla salute pubblica, lo studio mette a confronto diversi modelli di incentivi adottati per stimolare la R&S privata nel settore farmaceutico. La legislazione farmaceutica dell'UE recentemente proposta mira a stimolare l'innovazione, in particolare per le esigenze mediche insoddisfatte, migliorando al contempo l'accesso per i pazienti. Per conseguire tale obiettivo, la legislazione propone l'introduzione di nuovi incentivi. La presente relazione valuta i vantaggi e gli svantaggi degli incentivi attuali e degli incentivi alternativi che sono stati presi in considerazione nella discussione.

Mentre gli incentivi pubblici tentano di stimolare la R&S privata, altri quadri, come la scienza aperta, i partenariati e le infrastrutture di salute pubblica, possono promuovere l'innovazione farmaceutica garantendo al contempo l'accessibilità. Anche tali quadri sono presentati nello studio.

Una particolare attenzione è rivolta alle **EMI**, nel contesto delle quali **si riscontra una tensione potenzialmente maggiore fra le esigenze di salute pubblica e gli interessi privati**. Saranno presi in considerazione tre esempi di EMI particolarmente rilevanti per il mercato dell'UE:

- **medicinali per il trattamento delle malattie rare**. Nonostante il loro notevole impatto sui pazienti, le malattie rare sono considerate spesso ambiti con uno scarso potenziale di mercato, a causa delle dimensioni ridotte delle popolazioni di pazienti interessate. I medicinali per il trattamento delle malattie rare sono chiamati "orfani" a causa della mancanza di incentivi a investire nel loro sviluppo, anche quando i dati disponibili suggeriscono che potrebbero rivelarsi efficaci. Attualmente meno del 6 % delle malattie rare dispone di un trattamento approvato per la relativa indicazione terapeutica specifica[3];

[3] https://irdirc.org/pluto-project-disregarded-rare-diseases/

- **antimicrobici**. Negli ultimi decenni il mercato degli antibiotici è stato caratterizzato da una scarsa redditività (pochissimi antimicrobici sono diventati dei grandi successi commerciali), (Monnet, 2005) il che ha portato imprese e governi a investire meno in questi prodotti rispetto ad altre classi di medicinali (Glover et al., 2023). Di conseguenza, il ritmo dell'innovazione in tale ambito è stato molto più lento rispetto ad altri settori, il che ha fatto sì che oggi solo il 16 % degli antibiotici in fase di sviluppo sia classificato come "nuovo" e che non sia stata scoperta nessuna nuova importante classe di antibiotici dagli anni Ottanta (Boluarte & Schulze, 2022). Inoltre, meno del 5 % del totale dell'investimento di capitale di rischio effettuato fra il 2003 e il 2013 è stato orientato allo sviluppo di antimicrobici (Renwick et al., 2016). Questa mancanza di innovazione costituisce un problema fondamentale alla luce dell'aumento della resistenza antimicrobica (AMR): i microbi acquisiscono e trasmettono i geni della resistenza ai medicinali, che consentono di sconfiggere i trattamenti esistenti rendendoli inefficaci. Questo processo evolutivo naturale è accelerato dall'abuso e dall'uso scorretto degli antimicrobici (sulle persone, sugli animali e nell'ambiente), spesso dovuti alla mancanza di un'igiene adeguata e di idonee misure di prevenzione e controllo, o adottati come soluzione rapida a tali problemi, a causa di decenni di investimenti insufficienti nei servizi sanitari pubblici. Il Canadian Institute for Health Information (Istituto canadese per l'informazione in materia sanitaria) (2017) riferisce che nei paesi OCSE i casi di uso scorretto rappresentano il 60 % del consumo totale di antimicrobici (Eswaran & Gallini, 2019). Mentre per gli antibiotici immessi in commercio fra gli anni Trenta e Cinquanta del Novecento il tempo medio prima di arrivare al manifestarsi della resistenza era di 11 anni, nel caso di quelli immessi in commercio negli ultimi 30 anni del XX secolo il dato ammonta a due-tre anni (Boluarte & Schulze, 2022). L'AMR causa il decesso di un maggior numero di pazienti perché mancano strumenti efficaci per il trattamento delle relative malattie. **L'AMR rappresenta una minaccia globale crescente che interessa sia i paesi sviluppati che quelli in via di sviluppo.** Data la natura infettiva delle malattie, il problema non può essere risolto a livello locale, poiché i microbi resistenti sono in grado di diffondersi da un paese all'altro. Occorre pertanto una soluzione globale, rapida e inclusiva. Sono urgentemente necessari una stewardship e un monitoraggio adeguati per evitare l'abuso e l'uso scorretto di antimicrobici, che potrebbero aggravare il problema, già in aumento, della resistenza antimicrobica (Barlow et al., 2022; Towse et al., 2017). I nuovi trattamenti dovrebbero essere impiegati con la massima cautela per impedire la diffusione della resistenza. Ciò implica tuttavia che sarebbe ideale disporre di un gran numero di prodotti con obiettivi molto specifici (Årdal et al., 2020), e quindi con mercati piccoli, uno scenario in contrasto con le caratteristiche dei mercati che risultano particolarmente interessanti per l'industria in condizioni di protezione brevettuale. Considerando il processo naturale dell'AMR, non è possibile raggiungere una soluzione coerente e a lungo termine senza sufficienti investimenti in servizi sanitari pubblici di buona qualità che attenuino la pressione legata all'uso degli antimicrobici;

- medicinali per uso pediatrico. I bambini sono spesso curati con medicinali off-label. Mentre in passato era considerato immorale coinvolgere i minori nelle sperimentazioni, oggi è riconosciuto che esiste un **divario di conoscenze in merito all'efficacia e alla sicurezza dei medicinali sui bambini rispetto agli adulti**. Le sperimentazioni cliniche pediatriche comportano sfide uniche legate alle dimensioni ridotte della popolazione coinvolta, alla procedura di consenso, alla farmacodinamica dipendente dall'età e alla farmacocinetica relativa alle diverse fasi di sviluppo e maturazione delle persone di giovane età. Occorrono competenze nella progettazione, nella pianificazione, nel coordinamento e nell'organizzazione delle sperimentazioni cliniche pediatriche, come pure infrastrutture e reti di ricerca specifiche (Lagler et al., 2021).

La presente relazione si basa su due pilastri: una revisione della letteratura scientifica e della letteratura grigia, da un lato, e interviste con diversi portatori di interessi dall'altro.

1.3. Struttura

La relazione è strutturata nel modo seguente:

la sezione 2 presenta la metodologia e le risorse utilizzate per la revisione della letteratura e lo svolgimento delle interviste;

la sezione 3 discute i risultati della revisione della letteratura concentrandosi sugli incentivi attualmente utilizzati o oggetto di discussione, nonché su quadri alternativi cui si potrebbe ricorrere per compiere progressi nel campo dell'innovazione farmaceutica e dell'accesso ai medicinali;

la sezione 4 presenta i risultati delle interviste condotte con portatori di interessi esperti;

la sezione 5 riassume i risultati principali emersi dalla revisione della letteratura e dalle interviste (nell'allegato 1 è riportata una copia del questionario);

la sezione 6 presenta le opzioni strategiche elaborate, mentre la sezione 7 illustra le conclusioni dello studio.

2. Metodologia

La metodologia impiegata per la redazione del documento combina una revisione selettiva della letteratura e di altri documenti con interviste condotte con diversi portatori di interessi. Per ulteriori dettagli metodologici si rimanda all'allegato 2.

2.1. Revisione della letteratura

Per garantire che i contributi scelti coprissero le questioni più rilevanti, sono state prese in considerazione **sia la letteratura accademica che diverse tipologie di relazioni tecniche**. Una volta raccolta la letteratura pertinente, i documenti e le pubblicazioni sono stati classificati per argomento e parole chiave.

Come avviene per la ricerca della letteratura in ambito accademico, sono state impiegate banche dati ben consolidate quali SCOPUS e PUBMED. È stato adottato un **approccio sistematico**. In primo luogo, è stato definito un elenco di parole chiave pertinenti. L'elenco è stato poi affinato tramite un processo ripetitivo, stabilendo, a seconda dei risultati ottenuti applicando i termini di ricerca scelti al corpo della letteratura, se fosse necessario modificare tali termini o aggiungerne di nuovi.

Sono state inoltre esaminate le **pubblicazioni dei principali portatori di interessi**, fra cui pubblicazioni della Commissione europea, del Parlamento europeo e di altre istituzioni dell'Unione europea, nonché alcune pubblicazioni ufficiali dei governi degli Stati membri dell'UE. La letteratura sottoposta a revisione comprende anche pubblicazioni di organizzazioni internazionali come l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici (OCSE), l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e altre. Sono inoltre state prese in considerazione pubblicazioni selezionate di gruppi di riflessione pertinenti, società di consulenza e associazioni rappresentative dei pazienti e dell'industria. Ulteriori riferimenti sono stati raccolti in base ai suggerimenti ricevuti durante le interviste.

Per comprendere e descrivere la situazione dei diversi paesi sono state inoltre esaminate le **legislazioni pertinenti**.

Lo studio inizia discutendo il ruolo dei brevetti nel settore farmaceutico. Oltre ai brevetti, sono presi in esame anche diversi altri strumenti utilizzati o proposti dai governi per influenzare le decisioni di R&S delle imprese. Tali incentivi possono comportare un aumento delle entrate previste dei produttori al momento dell'ingresso sul mercato (incentivi pull) o offrire sostegno iniziale per lo sviluppo dei medicinali, riducendo gli ostacoli all'ingresso sul mercato, ad esempio attraverso sussidi e crediti d'imposta (incentivi push) Possono essere incentivi generici o mirati ad ambiti specifici, come le malattie pediatriche, le malattie rare o gli antimicrobici. Nella maggior parte dei paesi i brevetti operano insieme a diversi altri incentivi. Lo studio presenta inoltre altri quadri che possono stimolare l'innovazione, quali scienza aperta, partenariati e infrastrutture sanitarie pubbliche.

2.2. Interviste con i portatori di interessi

Questa parte dello studio si basa su **interviste semi-strutturate con esperti internazionali selezionati**. Le interviste mirano a raccogliere pareri informati su possibili incentivi intesi a raggiungere gli obiettivi perseguiti attraverso la riforma dell'UE.

È stato seguito il **seguente processo**:

1. **preparazione del questionario**, sulla base dei risultati ottenuti dalla revisione della letteratura;
2. adeguamento del questionario sulla base dei commenti ricevuti dagli omologhi dello STOA;

3. **interviste pilota**, svolte dalla ricercatrice principale allo scopo di raccogliere pareri preliminari sull'argomento dello studio da un elenco selezionato di portatori di interessi informati, nonché per raccogliere riscontri sul questionario. Le interviste pilota si sono svolte nel mese di luglio;
4. reclutamento dei partecipanti;
5. **interviste**, svolte nei mesi di luglio, agosto e settembre.

Dal momento che durante le interviste pilota non sono state individuate criticità, il questionario non è stato modificato; pertanto, l'analisi dei punti principali discussi durante le interviste tiene conto di tutte le risposte fornite, comprese quelle emerse dalle interviste pilota.

Nell'allegato 1 è fornita una copia del questionario somministrato.

2.2.1. Partecipanti

Le persone da intervistare sono state scelte in i diversi criteri, fra cui la loro reputazione internazionale, la loro posizione all'interno di importanti organizzazioni e il loro livello di rappresentatività di diversi portatori di interessi. I diversi gruppi di portatori di interessi sono elencati nella tabella 1.

Tabella 1 – Numero di esperti intervistati per ciascun gruppo di portatori di interessi

Gruppo di portatori di interessi	Numero di esperti intervistati
Ricercatori, medici	5
Rappresentanti dell'industria farmaceutica	6
Esperti di sanità pubblica	8
Funzionari pubblici	2
Rappresentanti dei pazienti	3

Dopo le interviste pilota è stato avviato un reclutamento più ampio. In totale, sono stati individuati e contattati 35 candidati. Di questi, **24 (appartenenti a 23 organizzazioni differenti) hanno accettato di partecipare all'intervista** e le loro risposte sono state considerate sufficientemente complete da poter essere analizzate.

La tabella 1 mostra il numero di esperti intervistati per ciascun gruppo di portatori di interessi.

2.2.2. Interviste

I potenziali partecipanti sono stati contattati tramite un'e-mail di invito, a cui era allegata una lettera di presentazione del Parlamento europeo. Le persone contattate che hanno espresso il loro interesse a partecipare rispondendo all'invito hanno poi ricevuto l'elenco delle domande che sarebbero state poste loro in sede di intervista. Questo ha consentito loro di preparare in anticipo le risposte, il che migliorato lo svolgimento generale dell'intervista.
A tutti gli intervistati sono state poste le stesse domande. Tuttavia, in base alle risposte fornite, in taluni casi sono state rivolte alcune domande aggiuntive per consentire alle persone interessate di chiarire ulteriormente i loro punti di vista. Gli intervistati avevano la possibilità di non rispondere a

una parte del questionario qualora le domande esulassero dalle loro conoscenze e dai loro ambiti di competenza.
Le interviste sono state condotte mediante sistemi di videoconferenza fra il luglio e il settembre del 2023. Ciascuna intervista ha avuto una durata di circa 45 minuti. Gli intervistati sono stati informati del fatto che le loro risposte sarebbero state registrate (a meno di un rifiuto del consenso da parte loro), ma che sarebbe stato garantito loro l'anonimato in qualsiasi eventuale relazione o pubblicazione.

3. Revisione della letteratura

La presente sezione offre una panoramica della letteratura disponibile in merito all'impatto e alle proprietà di strumenti selezionati che possono essere inclusi un quadro normativo volto a promuovere l'innovazione e l'accesso nel settore farmaceutico. I **criteri principali** in base ai quali ciascuno strumento è valutato sono:

- la capacità di incentivare o consentire l'**innovazione**;
- la capacità di orientare la **direzione della R&S** (ad esempio, per affrontare le EMI);
- l'**accesso**: disponibilità e accessibilità economica;
- la **prevedibilità** per le imprese produttrici di medicinali generici/biosimilari e i concorrenti riguardo al momento in cui il mercato diventerà contendibile.

La maggior parte degli strumenti considerati rientra già nel quadro normativo esistente, mentre altri sono proposti per affrontare lacune specifiche del sistema attuale.

3.1. Brevetti

I **brevetti** possono essere concessi da un'autorità pubblica e **conferiscono** per un periodo stabilito di tempo **il diritto di escludere altri dalla produzione, l'utilizzo o la vendita dell'invenzione protetta dal brevetto**. Per ottenere il brevetto un'invenzione deve essere **nuova, implicare un'attività inventiva e poter essere applicata a livello industriale**[4]. Nel settore farmaceutico i brevetti proteggono i prodotti dalla concorrenza dei medicinali generici fino alla loro scadenza, ma non impediscono la concorrenza delle molecole non contraffatte che si rivolgono alla stessa malattia.

A livello mondiale **negli ultimi decenni si è assistito a un aumento della protezione dei DPI, culminato nell'accordo commerciale multilaterale sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS)**, sottoscritto dai membri dell'Organizzazione mondiale del commercio (OMC). Con questo accordo, entrato in vigore nel 1995, tutti i membri dell'OMC hanno concordato di prevedere uno standard minimo per la protezione e l'applicazione dei DPI. La durata della protezione è fissata a 20 anni.

Un'organizzazione che intende ottenere la protezione di una propria invenzione nei paesi europei può seguire diverse procedure, a seconda della copertura geografica a cui aspira:

- se l'organizzazione intende ottenere la protezione solo in alcuni paesi, può direttamente presentare una domanda di brevetto nazionale a ciascun ufficio nazionale competente;
- per ottenere una copertura valida in tutta l'UE, è possibile presentare domanda presso l'ufficio europeo dei brevetti (EPO). Dal giugno 2023 in Europa è disponibile un sistema di brevetti unitario che rafforza il sistema europeo centralizzato per la concessione dei brevetti attualmente esistente[5];
- le organizzazioni che intendono ottenere una copertura più ampia possono farne richiesta in conformità del trattato di cooperazione in materia di brevetti.

3.1.1. I brevetti promuovono la R&S innovativa in ambito farmaceutico?

I brevetti sono da tempo stati riconosciuti come un meccanismo fondamentale per incentivare gli investimenti nella R&S nell'industria farmaceutica. Detta industria è

[4] https://www.epo.org/applying/basics.html

[5] https://www.epo.org/applying/european/unitary.html

caratterizzata da **tempi di sviluppo prolungati, elevata incertezza, ricadute di conoscenza e notevoli costi di R&S** associati alla necessità di dimostrare la sicurezza e l'efficacia dei nuovi medicinali (Prasad & Mailankody, 2017; DiMasi et al., 2016; Henderson & Cockburn, 1993). I costi di sviluppo di un nuovo medicinale, ivi compresi i costi dei progetti che non vanno a buon fine, è oggetto di una discussione vivace, con stime che variano da 314 milioni a 2,8 miliardi di USD (Wouters et al., 2020). Dopo il lancio di un prodotto, i **costi di imitazione** sono notevolmente inferiori e, pertanto, le versioni generiche del medicinale originale possono essere vendute a prezzi più bassi e ottenere una quota di mercato significativa. La protezione brevettuale offre al titolare del brevetto un potere di esclusiva e di monopolio, consentendogli di recuperare l'investimento effettuato in R&S ottenendo altresì un premio per l'innovazione (Magazzini et al., 2009).

I brevetti possono promuovere lo sviluppo di nuovi prodotti e processi in due modi. Da un lato, fungono da incentivi pull e, dall'altro, **offrono incentivi ex-ante all'innovazione garantendo diritti di esclusiva e un potere di monopolio per un determinato periodo di tempo**. Al fine di attenuare i costi per la società, i diritti di brevetto sono concessi in cambio della **diffusione delle caratteristiche dell'innovazione protetta**, così da **promuovere la diffusione delle conoscenze**, che sarebbero altrimenti protette da segreto (Sampat, 2018). **La letteratura relativa ai brevetti** è in effetti considerata una **preziosa fonte di conoscenze** nel processo di innovazione (Giuri et al., 2007).

I dati basati sulle indagini mostrano che **senza la protezione brevettuale il 60 % delle innovazioni del settore farmaceutico non sarebbe mai stato introdotto** e il 65 % non sarebbe mai stato sviluppato (Mansfield, 1986). La protezione brevettuale salvaguarda efficacemente i ritorni per lo sviluppo di medicinali innovativi, facendo dell'ambito farmaceutico il settore con la più alta quota di innovazioni di prodotti che beneficiano della protezione brevettuale e della segretezza (Cohen et al., 2000). **Fra le imprese europee, il 79,2 % delle innovazioni di prodotti** e il 45,6 % delle innovazioni di processi **sono brevettate nel settore farmaceutico** (dove i valori medi sono, rispettivamente, del 35,9 % per i prodotti e del 24,8 % per le innovazioni dei processi), il che indica che **i brevetti in ambito farmaceutico hanno un valore maggiore come strumenti per assicurarsi gli investimenti a partire dall'innovazione rispetto a quelli in altri settori** (Arundel & Kabla, 1998).

La analisi empiriche volte a **valutare il ruolo e l'effetto della protezione dei DPI sull'innovazione** hanno preso in esame i cambiamenti nella rigorosità della protezione dei DPI dovuti alle normative in materia di brevetti nei diversi paesi e nel corso del tempo. **I risultati di questa letteratura empirica sono eterogenei** e mostrano effetti sia positivi che limitati o inesistenti, a seconda dei periodi e dei paesi esaminati (Gamba, 2017; M. Liu & La Croix, 2015). I dati mostrano inoltre una relazione "a U rovesciata", in cui si riscontra un **livello di regolamentazione dei DPI "ottimale" che, una volta superato, può rivelarsi dannoso per le attività di innovazione** (Qian, 2007).

L'effetto della protezione brevettuale sull'innovazione e gli investimenti in R&S nel settore farmaceutico a livello nazionale (misurato sulla base di brevetti e sperimentazioni cliniche) è più forte nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo (Gamba, 2017; Kyle & McGahan, 2012).

Nell'ambito della ricerca sul cancro esistono dati che mostrano che **la durata prevista del brevetto orienta anche le priorità di R&S**. Per i trattamenti o le misure di prevenzione del cancro che si trovano nelle prime fasi e hanno davanti a sé sperimentazioni cliniche più lunghe (e quindi una minore durata effettiva del brevetto) si registrano sforzi minori rispetto ai trattamenti per il cancro che si trovano nelle fasi finali (Budish et al., 2015). A titolo di cautela occorre specificare che tale aspetto potrebbe anche essere legato alla predilezione delle imprese per il breve termine, che rende difficile distinguere tra i due effetti.

Contrastando questa visione prevalente, basata sui dati emersi da un modello di evoluzione basato sull'agente, Dosi et al. (2023b) sostengono che brevetti forti possono essere dannosi per i risultati

dell'innovazione (varietà e qualità dei prodotti) e possono ostacolare la concorrenza nel settore. La concessione dei brevetti e la produttività non risultano essere correlate, mentre il principale fattore che porta all'innovazione e all'aumento della produttività è individuato nella concorrenza e non nei brevetti (Boldrin & Levine, 2013). Di conseguenza, poiché la correlazione fra brevetti e redditività risulta essere più comune a livello di impresa rispetto alla correlazione fra brevetti e spesa in R&S, si ritiene che, più che incentivare l'innovazione, i brevetti garantiscano appropriabilità e utili monopolistici (Dosi et al, 2023a).

Nel settore dei medicinali si riscontrano inoltre **pratiche di pianificazione strategica dei brevetti**, con imprese che introducono diversi brevetti fra loro correlati nel periodo di vita del medicinale al fine di **estendere la protezione garantita dai brevetti e dalle esclusive legali** (pratica nota come "strategia di evergreening" (ad esempio, Garattini, 2022; Gupta, 2020; Gurgula, 2020; Kesselheim, 2011). Tuttavia, le nuove formulazioni dei medicinali possono **migliorare l'utilità e la tollerabilità degli stessi per i pazienti**

In tale contesto **la ricerca in campo biofarmaceutico è caratterizzata da un elevato livello di cumulatività**, per cui i nuovi medicinali odierni offrono anche indicazioni utili per eventuali scoperte successive (ad esempio, in termini di limitazione degli effetti collaterali o di vie di somministrazione migliori). Occorre pertanto **trovare il giusto equilibrio fra gli incentivi per l'innovazione di prima generazione** (nei medicinali e nei composti capostipiti di una classe) **e le scoperte di medicinali di seconda generazione** (si veda il lavoro teorico di Scotchmer, 1991; Merges & Nelson, 1990).

È stata inoltre formulata l'ipotesi di una cosiddetta "tragedia degli anticommons", segnalando il rischio che la proliferazione dei DPI nel campo della ricerca biomedica possa pregiudicare lo sviluppo a valle, determinando una situazione in cui **"troppi" titolari ostacolano vicendevolmente i rispettivi sforzi di ricerca** (Heller & Eisenberg, 1998). Una strategia per verificare empiricamente detta supposizione sfrutta i sistemi usati per le citazioni relative alle scoperte scientifiche coperte da brevetto, vale a dire gli abbinamenti "brevetto-pubblicazione". Al riguardo emergono risultati contrastanti (sia positivi che negativi) (Sampat & Williams, 2019; Fehder et al., 2014; Williams, 2013; Murray & Stern, 2007) (si veda anche la discussione in Sampat, 2018). Una strategia alternativa considera l'effetto dell'annullamento di un brevetto sul numero di citazioni di brevetti (successivi)[6]. Benché in tutti i settori si riscontri un notevole aumento dell'innovazione a valle in seguito all'annullamento di un brevetto, **nel caso dei medicinali non si registrano effetti significativi** (Galasso & Schankerman, 2015). Nell'UE, per evitare che i brevetti blocchino il progresso scientifico, gli Stati membri definiscono esenzioni a favore dell'uso a fini sperimentali e di ricerca legate alle attività di ricerca (Jaenichen & Pitz, 2015).

Recenti studi esaminano l'effetto dell'uso nelle domande di brevetto della struttura Markush, vale a dire una descrizione molecolare che non specifica ogni singola molecola, ma che utilizza simboli per rappresentare ampi insiemi di (sotto)strutture chimiche. Circa un quarto delle domande di brevetto presentate all'UEB fra il 1992 e il 2008 utilizza una struttura Markush. Le strutture Markush sono ritenute importanti per mantenere gli incentivi all'innovazione ex-ante, poiché impediscono di ottenere sostituti non brevettati con caratteristiche farmaceutiche simili. Tuttavia, le strutture Markush hanno un maggior potenziale di ostacolare la R&S sui medicinali di seconda generazione rispetto ai brevetti che non usano tali strutture e di agevolare l'ottenimento di più brevetti simili per ostacolare la concorrenza (Wagner et al., 2022).

[6] Pur trattandosi di una misura che può offrire anche informazioni non pertinenti, l'uso della citazione di un brevetto come indice della ricaduta e del trasferimento di conoscenze è ampiamente accettato nella letteratura, poiché il fatto che il brevetto A citi il brevetto B è inteso come una prova del fatto che il brevetto A si basi sulle conoscenze comprese nel brevetto B (Jaffe et al., 2000).

Infine, è importante menzionare che i DPI (in particolare i brevetti) **facilitano le transazioni nel "mercato della tecnologia"**, che riveste ormai un ruolo centrale nell'innovazione all'interno del settore farmaceutico (Cockburn, 2009). I brevetti consentono una "divisione del lavoro di innovazione", promuovendo le interazioni fra i diversi attori che popolano il panorama farmaceutico (Kyle, 2022; Arora & Gambardella, 2010).

3.1.2. Brevetti e salute pubblica

Dal lato dei pazienti, garantendo diritti di esclusiva e quindi **impedendo la concorrenza dei medicinali generici, i brevetti possono avere ripercussioni negative sull'accesso ai medicinali**. La tensione che emerge tra efficienza statica ed efficienza dinamica è particolarmente rilevante nel settore farmaceutico, in cui **l'accesso ai medicinali è essenziale per ridurre la mortalità e promuovere la salute delle popolazioni**(Khachigian, 2020; Lichtenberg, 1998). Questo è il motivo per cui l'accordo TRIPS è stato oggetto di critiche nella sua applicazione ai prodotti farmaceutici, che erano precedentemente esclusi dalla protezione brevettuale in molte economie emergenti. Per far fronte a tale timore, l'accordo consente ai governi nazionali di concedere **licenze obbligatorie** per la fornitura di versioni generiche di trattamenti brevettati (mediante produzione nazionale o importazioni, in cambio del pagamento dei diritti al titolare del brevetto). In caso di crisi sanitarie pubbliche, le licenze obbligatorie possono essere concesse senza che vi sia alcun negoziato con il titolare del brevetto (dichiarazione di Doha)[7].

In tale contesto ci si chiede se **il costo dei brevetti in termini di riduzione dell'accesso ai medicinali superi i benefici in termini di stimoli all'innovazione** (Boldrin & Levine, 2013; Jaffe, 2000). **Dalla prospettiva dei consumatori**, l'eliminazione dei diritti di brevetto porterebbe a grandi benefici poiché garantirebbe un **maggior accesso ai medicinali *disponibili***. Tuttavia, questo effetto positivo **potrebbe essere controbilanciato dalla riduzione del flusso futuro di *nuovi* medicinali** (Hughes et al., 2002).

Per ottenere indicazioni utili sul livello di concorrenza che deriverebbe dall'eliminazione dei brevetti, è possibile valutare le dinamiche di mercato che si osservano alla scadenza dei brevetti. Quando un brevetto scade, **la concorrenza in termini di prezzi introdotta dai produttori di medicinali generici può ridurre notevolmente il prezzo dei farmaci**. In base ai dati statunitensi, al momento dell'entrata in commercio il prezzo del medicinale generico è inferiore del 25 % rispetto al quello del medicinale originatore e **cala ulteriormente** fino a raggiungere un quinto del prezzo medio iniziale del medicinale generico **con l'ingresso sul mercato di altri farmaci generici** (Kanavos et al., 2008). Parallelamente, la quota di mercato del medicinale originatore si riduce (Magazzini et al., 2004; Pammolli et al., 2002). Una regolamentazione più rigorosa dei prezzi, attuata imponendo prezzi più bassi, può ridurre lo spazio di manovra per la concorrenza dei medicinali generici (Danzon & Chao, 2000). **All'interno dell'UE, i paesi mostrano situazioni eterogenee riguardo all'uso dei medicinali generici nel mercato dei farmaci a brevetto scaduto** (Kanavos, 2014; Watal, 2014). Inoltre, l'ingresso sul mercato dei medicinali generici dipende dalle caratteristiche del mercato stesso e risulta più probabile nei mercati che assicurano entrate maggiori e maggiori vendite agli ospedali e in cui il medicinale in questione sarebbe utilizzato per il trattamento di patologie croniche (Scott Morton, 1999). Anche i medicinali biotecnologici sono soggetti al fenomeno dell'"ingresso sul mercato dei medicinali generici"; i medicinali biosimilari possono infatti essere immessi sul mercato al momento della scadenza del brevetto. Nel 2005 l'UE ha definito un percorso normativo per l'approvazione dei medicinali biosimilari da parte dell'EMA (Grabowski, Guha, et al., 2014)**. In Europa**

[7] https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/public_health_faq_e.htm.

la diffusione dei medicinali biosimilari è molto più lenta rispetto a quella dei generici (Böhm et al., 2023).

Per agevolare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici immediatamente dopo la scadenza del brevetto, negli Stati Uniti la legge Hatch-Waxman Act (1984) ha introdotto esenzioni dai brevetti per consentire l'uso di un composto brevettato nella preparazione dei dati normativi necessari per ottenere l'approvazione della versione generica del medicinale originale. Tali eccezioni sono comunemente note con il nome di **disposizioni Bolar**. In Europa le eccezioni Bolar sono state introdotte con la direttiva 2001/83/CE (articolo 10, paragrafo 6)[8]. In assenza dell'eccezione Bolar, l'ingresso sul mercato dei medicinali generici sarebbe ritardato, anche nelle economie con una consolidata capacità di produzione di medicinali generici[9]. Durante la vita del brevetto, strumenti quali **revoche del brevetto, licenze volontarie non esclusive e pool di brevetti possono consentire un migliore accesso ai medicinali** (si veda il riquadro 1).

A livello di paese, **la protezione brevettuale accelera la diffusione dei medicinali** (Cockburn et al., 2016) e i brevetti sui prodotti farmaceutici aumentano del 14 % la probabilità che sia introdotto sul mercato un medicinale innovativo (Dai & Watal, 2021). Parallelamente, **la previsione di una riduzione della protezione del mercato** (a causa dell'annullamento del brevetto) **porta a minori probabilità di approvazione di medicinali** (Gaessler & Wagner, 2022). Oltre alla protezione brevettuale, anche le istituzioni responsabili delle politiche sanitarie e i fattori economici e demografici rivestono un ruolo importante: ciò che rende i mercati più redditizi ha effetti anche sull'innovazione e sulla rapidità con cui nuovi medicinali diventano disponibili in commercio (Cockburn et al., 2016; Qian, 2007). Un'ulteriore fonte di eterogeneità nelle tempistiche dell'immissione sul mercato dell'UE è legata ai **regimi di regolamentazione dei prezzi** (Danzon & Chao, 2000; Varol et al., 2012; Kyle, 2006, 2007).

In generale, quando il premio per l'innovazione si basa sulla protezione brevettuale e sulle esclusive (che saranno discusse nelle prossime sezioni), gli utili delle imprese sono legati ai premi di mercato. Di conseguenza, l'approccio attuale all'innovazione non è idoneo a stimolare investimenti in R&S sufficienti in tutte le direzioni auspicate. Il potere di monopolio garantito dai brevetti **non premia sufficientemente la R&S** (e, pertanto, non stimola a sufficienza gli sforzi di ricerca) **negli ambiti in cui le entrate previste sono basse, anche quando l'innovazione è urgentemente necessaria** (Kyle, 2022; Sampat, 2018), come nel caso dei medicinali orfani e degli antimicrobici (si veda il riquadro 2).

BREVETTI

- Strumento ben definito per premiare l'innovazione
- Diffusione dell'innovazione

- Disponibilità limitata e prezzi elevati dei medicinali
- Gli incentivi a innovare aumentano di pari passo con le dimensioni del mercato
- Ai titolari di brevetti è lasciato spazio di manovra per mettere in atto azioni strategiche volte a ritardare la concorrenza dei medicinali generici

[8] Cfr. https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-on-bolar-provisions per l'applicazione della disposizione Bolar negli Stati membri.

[9] Cfr. anche https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_21/scp_21_ref_watal.pdf.

Riquadro 1 Revoche dei brevetti, licenze volontarie non esclusive, pool di brevetti e accessibilità

Quando il titolare di un brevetto concede la revoca del brevetto o sottoscrive una dichiarazione di non esercizio del diritto, si impegna ad astenersi dall'applicazione del brevetto in determinate circostanze o all'interno di nazioni specifiche. È quello che ha fatto Moderna durante la pandemia da coronavirus con i suoi brevetti per i vaccini contro la COVID-19 (ma non per l'uso della tecnologia per altre malattie emergenti ed esistenti) in 92 paesi selezionati a basso e medio reddito. Tale decisione ha avuto tuttavia un impatto limitato in termini di accessibilità, dal momento che le informazioni contenute nei brevetti revocati non erano sufficienti per consentire ai produttori di medicinali generici di sviluppare i loro prodotti, giacché una parte di esse era coperta dal vincolo di segretezza (Garattini, 2022). Inoltre, in molti casi il medicinale può essere coperto da altre esclusive legali o può capitare che uno stesso medicinale si basi su brevetti appartenenti a imprese diverse (Garattini, 2022).

Una licenza volontaria non esclusiva è un'autorizzazione concessa dal titolare del brevetto a numerosi produttori a creare e produrre versioni generiche del suo medicinale. Si tratta di una misura che determina la riduzione del prezzo del medicinale. L'accordo di licenza con i produttori di medicinali generici può coinvolgere uno o più paesi per la distribuzione del prodotto generico. Nel 2016 sette società farmaceutiche hanno utilizzato licenze volontarie non esclusive per consentire la realizzazione di versioni generiche dei loro prodotti destinati al trattamento di malattie trasmissibili come l'HIV o l'epatite C (Access to Medicine Foundation, 2018). Più di recente sono state concesse licenze volontarie non esclusive anche per la tubercolosi e la COVID-19. Nel 2020 risultavano coperti da licenze non esclusive in totale 22 composti di sette aziende farmaceutiche. **Tutte le licenze interessano paesi a basso e medio reddito**, con una particolare attenzione a quelli a basso reddito (Access to Medicine Foundation, 2021). Le aziende farmaceutiche sono infatti più inclini a offrire licenze volontarie a costo zero o a costi molto ridotti per i mercati meno redditizi (Friedman et al., 2003). **Le licenze volontarie hanno notevolmente aumentato la diffusione delle cure nei paesi coinvolti** (Simmons et al., 2019).

L'autorizzazione di licenze volontarie non esclusive può essere concessa direttamente ai produttori attraverso accordi bilaterali fra il produttore interessato e il titolare del brevetto. In alternativa, è possibile coinvolgere ONG e organizzazioni internazionali come l'OMS nella creazione di pool di brevetti e nella gestione delle relative licenze volontarie. **Un pool di brevetti è costituito da diversi brevetti che si riferiscono a una stessa tecnologia** (OECD, 2021). I pool di brevetti esistono da oltre un secolo in altri settori tecnologici, come l'elettronica, l'informatica e il trasporto aereo e ferroviario, con l'obiettivo di limitare l'accesso al mercato da parte di altri attori o di stabilire uno standard tecnologico comune. Sono tuttavia uno strumento relativamente nuovo nel settore della salute pubblica, dove sono stati utilizzati di recente per far fronte ai problemi di accessibilità nei paesi a basso e medio reddito (Galasso & Schankerman, 2022; Burrone, 2018). **A differenza dei pool di brevetti usati in altri settori, quelli impiegati nella salute pubblica non hanno scopo di lucro e si concentrano principalmente su obiettivi umanitari, fra cui la garanzia della disponibilità dei medicinali**. Inoltre, fanno fronte alla necessità di pagare i diritti a diversi titolari di brevetti (problema dell'accumulo dei diritti) e riducono i costi di transazione (Mattioli & Merges, 2017). Il primo sforzo per creare un pool di brevetti nell'ambito della salute pubblica mirava ad agevolare lo sviluppo di un vaccino contro le epidemie di SARS. Tuttavia, la scomparsa improvvisa di tali epidemie ha posto fine all'esperimento e il pool in questione non è mai stato messo in atto (Simon et al., 2005). Il pool di brevetti per i medicinali avviato dalle Nazioni Unite nel 2010 rappresenta il primo pool di brevetti riuscito in materia di salute pubblica. Benché tale pool si concentri attualmente sul trattamento di HIV, tubercolosi ed epatite C (con le ultime due patologie inserite nel 2015) e sia orientato più

ai trattamenti basati su piccole molecole che ai medicinali biologici, soggetti come l'OMS e la commissione della rivista Lancet per le politiche in materia di medicinali essenziali hanno chiesto di estendere il mandato del pool (Wirtz et al., 2017). Nel 2010 gli istituti sanitari nazionali degli Stati Uniti sono stati pionieri nel concedere al pool le licenze relative ai propri brevetti per i medicinali contro l'HIV (UNITAID, 2010) e nel 2018 il pool possedeva licenze per 17 prodotti (Simmons et al., 2019). **Il pool di brevetti per i medicinali negozia le licenze con i titolari dei brevetti (licenzianti), stipulando condizioni sostenibili in termini di diritti** (per i prodotti interessati dal primo accordo di licenza firmato dal pool con un'azienda farmaceutica i diritti erano compresi fra il 3 % e il 5 % delle vendite dei medicinali generici). **L'organizzazione concede a sua volta sublicenze di tali brevetti, talvolta in gruppo, ai produttori di medicinali generici (licenziatari), sostenendo in tal modo l'accesso ai trattamenti nelle nazioni meno abbienti.**

Ricorrendo ai pool di brevetti, i licenzianti riducono le spese di negoziazione, mentre i licenziatari possono risparmiare sui costi di ricerca e trarre vantaggio da negoziazioni più brevi. Inoltre, le licenze negoziate tramite il pool prevedono le disposizioni più favorevoli in termini di accesso (Access to Medicine Foundation, 2021). La messa in comune di più brevetti si è dimostrata particolarmente vantaggiosa per lo sviluppo e il lancio di nuovi prodotti nei casi in cui brevetti in questione appartengono a organizzazioni differenti (van Zimmeren et al., 2011; Van Overwalle, 2009).

Numerosi studi che hanno esaminato il pool di brevetti per i medicinali ne hanno messo in luce i risultati positivi. Secondo le previsioni, il valore attuale netto dei risparmi derivanti dalle licenze per i medicinali antiretrovirali brevettati negoziate dal pool di brevetti per i medicinali fino al 2028 ammonta a 2,3 miliardi di USD. Il rapporto costi-benefici stimato è pari a 1:43 (Juneja et al., 2017). Inoltre, **il pool ha agevolato l'innovazione di nuove formulazioni di medicinali**, discostandosi dalle tendenze osservate in altri settori, nei quali l'innovazione è invece diminuita (Lampe & Moser, 2016). **La maggiore accessibilità dei medicinali è stato un altro risultato raggiunto**, attribuito alla maggiore concorrenza fra i produttori di medicinali generici e, in parte, alla riduzione dell'asimmetria delle informazioni sulla copertura dei brevetti (Martinelli et al., 2020). Di conseguenza, anche il numero degli utilizzi aumenta (Morin et al., 2022). Nei paesi compresi nell'accordo, quando il brevetto è compreso nel pool, si riscontra anche un aumento delle licenze concesse, benché l'impatto sull'ingresso effettivo sul mercato e sulle vendite sia più modesto (Galasso & Schankerman, 2022). Mentre i licenziatari rispondono con un maggior numero di prodotti immessi in commercio, maggiori quantità e prezzi inferiori (come confermato anche da Wang, 2022), i licenziatari sono meno inclini ad accedere al mercato. Questo comportamento potrebbe prolungare il tempo necessario per l'introduzione del prodotto, poiché, se l'impresa produttrice del medicinale originatore non ha registrato il prodotto nel paese, tale onere passa ai produttori di medicinali generici. Inoltre, è importante riconoscere che le dimensioni dei mercati più piccoli potrebbero scoraggiare l'accesso dei produttori di medicinali generici (Access to Medicine Foundation, 2021).

Riquadro 2: brevetti e resistenza antimicrobica (AMR)

Per affrontare il problema della resistenza antimicrobica è necessario ridurre l'abuso e l'uso scorretto dei medicinali e sviluppare nuovi antimicrobici. Una soluzione per ridurre l'incentivo per l'industria a promuovere l'uso intensivo di nuovi antimicrobici potrebbe essere la concessione di un brevetto permanente, che costringerebbe le imprese a tenere in considerazione l'effetto dell'uso scorretto di tali medicinali sulla futura antibioticoresistenza Tuttavia, tale soluzione non risulta efficiente nel caso della resistenza incrociata, cioè quando un antimicrobico X riduce anche l'efficacia di un antimicrobico Y (Horowitz & Moehring, 2005). Brevetti più ristretti potrebbero invece contribuire ad aumentare la concorrenza e stimolare lo sviluppo di medicinali sostitutivi. Sarebbero comunque necessari ulteriori incentivi all'innovazione, indipendenti dalle vendite, che integrino il regime dei brevetti, quali premi, sussidi e revisioni normative accelerate (Eswaran & Gallini, 2019).

3.2. Certificati protettivi complementari

Nel settore dei prodotti farmaceutici **la necessità di svolgere sperimentazioni cliniche e di superare le procedure di autorizzazione per l'immissione in commercio, strumenti necessari per valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per uso umano, determina una riduzione del periodo di protezione garantito dai brevetti**, così che la durata della protezione "effettiva" è talvolta considerata inadeguata per i medicinali rispetto ad altri prodotti. Negli Stati Uniti nel periodo 1983-2018 il tempo intercorso fra l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche e l'approvazione del medicinale è stato in media di otto anni (Darrow et al., 2020). **Per compensare il periodo di protezione brevettuale perso durante le sperimentazioni e le procedure di autorizzazione, il titolare di un brevetto può chiedere un certificato protettivo complementare sul brevetto che protegge il composto. Tale certificato consente l'estensione del brevetto originario** (Garattini et al., 2022).

Nel periodo compreso fra novembre 2018 e aprile 2019 l'Organizzazione mondiale della proprietà intellettuale (OMPI) ha condotto un'indagine sulla concessione e la pubblicazione dei certificati protettivi complementari e delle estensioni della durata dei brevetti. All'indagine hanno partecipato gli uffici dei brevetti dei seguenti paesi ed enti, che hanno fornito informazioni sulle domande di certificati protettivi complementari o di estensione della durata dei brevetti (entrambe misure che consentono di prolungare la protezione brevettuale per determinati prodotti), anche in relazione ai medicinali: Australia, Belgio, Canada, Svizzera, Costa Rica, Cechia, Germania, Repubblica Dominicana, Organizzazione eurasiatica dei brevetti (EAPO), Estonia, Spagna, Francia, Regno Unito, Croazia, Italia, Giappone, Repubblica di Corea, Repubblica di Moldova, Federazione russa, Svezia, Slovacchia, Ucraina, Stati Uniti d'America; il Brasile e la Cina hanno invece riferito di non concedere certificati protettivi supplementari né estensioni della durata dei brevetti[10].

Negli **Stati Uniti** l'estensione della protezione del brevetto è definita "ripristino della durata del brevetto" ed è stata introdotta con la legge statunitense sulla concorrenza in materia di prezzi dei medicinali e sul ripristino della durata dei brevetti, adottata nel 1984 e nota come "Hatch-Waxman Act". La legge mirava a facilitare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici al momento della scadenza del brevetto, introducendo al contempo una protezione supplementare per i medicinali originatori al fine di mantenere gli incentivi all'innovazione (Grabowski et al., 2014). Sono ammissibili al ripristino tutto il tempo trascorso nella fase a carico dell'agenzia (vale a dire, il tempo che è stato necessario per la revisione della domanda di immissione in commercio da parte delle autorità) e

[10] Cfr. https://www.wipo.int/standards/en/surveys/spc-pte/collated.html, consultato il 31 maggio 2023.

metà del tempo impiegato per la sperimentazione del prodotto (Commissione europea, 2018); la **durata del periodo di ripristino del brevetto non può superare i cinque anni e il periodo massimo effettivo della protezione del brevetto** (vale a dire, il tempo intercorso fra la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la scadenza del brevetto) **non può essere superiore a 14 anni**.

In Europa i certificati protettivi complementari per i medicinali sono stati introdotti nel 1992 e successivamente modificati a norma del regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 maggio 2009.[11] I certificati protettivi complementari entrano in vigore alla fine del periodo legale di protezione brevettuale, pari a 20 anni, ed estendono la copertura del brevetto per un tempo pari a quello intercorso fra la data di presentazione della domanda del brevetto di base e la data della concessione della prima autorizzazione all'immissione in commercio[12] del medicinale, meno un periodo di cinque anni. **I certificati protettivi complementari possono essere concessi per un massimo di cinque anni, mentre il periodo effettivo della protezione del brevetto non può superare i 15 anni**. **I certificati protettivi complementari sono concessi a livello nazionale**, ma è stata avanzata la **proposta** di creare un **titolo unitario per il certificato protettivo complementare a livello dell'UE**, che prenda il posto dei certificati nazionali, conformemente al nuovo sistema brevettuale unitario dell'Ufficio europeo dei brevetti[13]. Le domande di certificato protettivo complementare sul brevetto di un prodotto possono essere presentate entro sei mesi dall'autorizzazione all'immissione in commercio in qualsiasi Stato membro (Commissione europea, 2009). I certificati protettivi complementari mirano a estendere solo il "brevetto di base". Ciò vuol dire che il prodotto non dovrebbe aver già beneficiato di un certificato protettivo complementare[14]. È inoltre possibile concedere un'ulteriore estensione di sei mesi volta a compensare le imprese per l'obbligo di condurre studi pediatrici per ciascun prodotto sviluppato, indipendentemente dall'esito della sperimentazione[15]. Per stimolare la competizione dei medicinali generici, la recente modifica della normativa dell'UE (2019) introduce un "esonero per la fabbricazione" per consentire la produzione di medicinali generici e biosimilari destinati all'esportazione nei paesi terzi e un'opzione di "stoccaggio" che consente la produzione di medicinali generici negli ultimi sei mesi prima della scadenza di un certificato protettivo complementare al fine di prepararli all'ingresso sul mercato dell'UE (de Jongh et al., 2021).

Come nel caso dei brevetti, anche il funzionamento e gli effetti dei certificati protettivi complementari sono dibattuti. Da un lato, si argomenta che **il ripristino della durata del brevetto persa durante le sperimentazioni e la revisione normativa è necessario per garantire un sufficiente ritorno sulle spese di R&S in ambito farmaceutico e per sostenere il flusso dell'introduzione di medicinali futuri**

[11] Cfr https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A02009R0469-20190701.

[12] Ciò implica che solo i prodotti con un'autorizzazione all'immissione in commercio valida possono beneficiare dei certificati protettivi complementari.

[13] https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_23_2455.
https://single-market-economy.ec.europa.eu/publications/com2023222-proposal-regulation-unitary-supplementary-certificate-medicinal-products_en

[14] In generale, a un nuovo medicinale sono associati diversi brevetti. La domanda per il brevetto principale (di base) inteso a proteggere il nuovo composto è presentata per prima, nelle fasi iniziali del processo di R&S. Successivamente possono essere presentate domande per brevetti "secondari" (che proteggano, ad esempio, le forme farmaceutiche e l'utilizzo).

[15] Negli Stati Uniti tale obbligo è compensato con sei mesi di esclusiva. È importante sottolineare che in questi casi l'esclusiva è concessa a tutti i prodotti (indipendentemente dalla formulazione, dalla posologia e dall'indicazione) che contengono la stessa parte terapeuticamente attiva per la quale è stato condotto lo studio pediatrico. Inoltre, non si applica parallelamente alle altre forme di protezione (come i brevetti e la protezione normativa), ma va ad aggiungersi ai brevetti esistenti, o all'esclusiva esistente, se questa ha una scadenza successiva (può quindi determinare sei mesi aggiuntivi di protezione brevettuale, di esclusiva di mercato o di esclusiva dei dati) (Wroblewski et al., 2009).

Dall'altro, talune personalità accademiche sollevano timori in merito all'**effetto negativo dei certificati protettivi complementari sull'accesso tempestivo a medicinali a prezzi contenuti** (Hu et al., 2020), **dal momento che tali strumenti ritardano ulteriormente l'ingresso sul mercato dei medicinali generici concorrenti** (Beall et al., 2019). Uno studio di caso basato su tre molecole (sofosbuvir, trastuzumab e imatinib) dimostra che l'esclusiva offerta dai certificati protettivi complementari può **ritardare la concorrenza e mantenere elevati i prezzi dei medicinali nei paesi europei** (Hu et al., 2020)**.**

In Europa i tempi per lo sviluppo dei medicinali stanno aumentando, il che comporta una riduzione del periodo effettivo della protezione brevettuale, rendendo i certificati protettivi complementari via via più importanti nel corso del tempo (Commissione europea, 2018; Kyle, 2017). Nel periodo 1990-1994, infatti, il 75 % dei nuovi medicinali introdotti nell'Europa continentale era coperto da un certificato protettivo complementare in almeno un paese e, in media, in sei/sette paesi. Più di recente (2010-2016) tale dato è salito all'86 % e ciascun medicinale è coperto da un certificato protettivo complementare in media in 18-19 paesi. Tale andamento è dovuto all'aumento della percentuale di medicinali che possono beneficiare di un certificato protettivo complementare (avendo avuto un tempo di sviluppo compreso fra 5 e 15 anni), nonché all'ampliamento dell'UE e alla maggiore tendenza a presentare domande di certificati protettivi complementari nei mercati più piccoli. Malgrado questo schema, esiste una notevole eterogeneità fra i diversi Stati membri riguardo al numero di domande di certificati protettivi complementari presentate e alla probabilità di concessione di questi ultimi. La percentuale di domande di certificati protettivi complementari presentate sui brevetti è in media del 27,1 % (un dato che spazia dal 15,6 % della Croazia al 39,6 % della Norvegia); di tali domande, il 75,8 % ha avuto esito positivo (Kyle, 2017; calcolo degli autori presentato nella tabella 19). A tale riguardo, **la proposta di un sistema unitario di certificati protettivi complementari potrebbe ridurre l'incertezza legata alla disponibilità di certificati protettivi complementari nazionali**. La situazione risulta eterogenea anche per quanto riguarda l'ingresso sul mercato dei medicinali generici e i tempi morti; in particolare, i mercati poco interessanti per i medicinali originatori risultano poco attrattivi anche per quelli generici e il tempo medio che intercorre fra la scadenza della protezione legale e l'ingresso sul mercato dei medicinali generici varia da pochi mesi (Finlandia, Austria e Paesi Bassi) a quasi tre anni (Slovenia e Bulgaria; Kyle, 2017; tabella 20).

In generale, i dati empirici sugli effetti e l'impatto dei certificati protettivi complementari sono scarsi. **Non vi è pertanto ancora una risposta chiara alla domanda se i certificati protettivi complementari offrano il giusto equilibrio fra incentivi alla R&S e accesso ai medicinali.** Di recente la Commissione europea ha tuttavia svolto una valutazione del regolamento sui certificati protettivi complementari[16] (de Jongh et al., 2021; Commissione europea, 2018; Kyle, 2017). Detto regolamento sembra sostenere la ricerca su nuove sostanze attive e ha determinato un valore aggiunto dell'UE (de Jongh et al., 2021).

[16] https://single-market-economy.ec.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/patent-protection-eu/supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-and-plant-protection-products_en

CERTIFICATI PROTETTIVI COMPLEMENTARI

- Compensazione del periodo di protezione brevettuale andato perso a causa delle sperimentazioni cliniche

- Ritardi nell'ingresso sul mercato e nella concorrenza dei medicinali generici
- Gli incentivi a innovare aumentano di pari passo con le dimensioni del mercato
- Complessità dovuta al fatto che le decisioni sono adottate a livello di paese
- Limitata prevedibilità per le imprese produttrici di medicinali generici/biosimilari e i concorrenti riguardo al momento in cui il mercato diventerà contendibile

3.3. Esclusiva dei dati, protezione del mercato, esclusiva di mercato

Benché **non sia richiesto dall'accordo TRIPS**, diversi paesi (fra cui gli Stati membri dell'UE, Canada, Cina, Cile, Colombia, Giappone, Malesia, Taiwan, Corea del sud e Stati Uniti) prevedono una serie di strumenti normativi di protezione. Analogamente ai brevetti, detti strumenti forniscono un **diritto di esclusiva temporaneo come compensazione per i costi di R&S e/o come incentivo all'innovazione**. Tali forme aggiuntive di protezione differiscono nei termini e nell'entità della protezione offerta e **possono sovrapporsi**. **Analogamente, si aggiungono alla protezione offerta dai brevetti, possono sovrapporsi o applicarsi parallelamente a essa e possono anche esistere in assenza di un brevetto (possono essere concesse anche a prodotti non brevettabili)**. I nomi di detti strumenti variano da paese e paese. In appresso si ricorrerà alla terminologia usata nell'UE. È importante sottolineare che, benché in Europa detti strumenti rappresentino incentivi diversi, in altri paesi (come gli Stati Uniti), le differenze fra di essi sono meno immediate.

3.3.1. Esclusiva dei dati

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale, il richiedente deve dimostrare, attraverso i dati relativi ai test clinici e preclinici, la qualità, l'efficacia e la sicurezza del medicinale. Poiché la produzione di tali dati comporta costi elevati e richiede tempo, diversi paesi hanno scelto di proteggere i dati attraverso un'apposita esclusiva. L'esclusiva dei dati, o protezione dei dati, **garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il diritto esclusivo di utilizzare i risultati dei test preclinici e delle sperimentazioni cliniche per un determinato periodo di tempo**. Durante tale periodo, un richiedente terzo non può utilizzare detti dati ai fini della presentazione di una domanda, dell'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio o dell'introduzione del prodotto sul mercato. Una volta scaduto il periodo di esclusiva dei dati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è obbligato a fornire informazioni sui test preclinici e sulle sperimentazioni cliniche alle imprese che intendono sviluppare versioni generiche del medicinale in questione. A differenza dei brevetti, l'esclusiva dei dati è concessa automaticamente al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed è messa in atto attraverso il sistema normativo.

L'**accordo TRIPS** stabilisce che i suoi membri sono tenuti a proteggere i dati, che sono necessari come presupposto per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio e la cui creazione comporta uno sforzo notevole, dall'uso commerciale scorretto e dalla diffusione (articolo 39, paragrafo 3). **L'accordo non stabilisce** tuttavia **alcun obbligo in materia di esclusiva dei dati**, il che fa sì che vi siano differenze tra i vari paesi.

L'esclusiva dei dati è stata introdotta per la prima volta negli **Stati Uniti** nel 1984, attraverso il cosiddetto "Hatch-Waxman Act" (benché il termine "esclusiva dei dati" non comparisse nel testo della legge). La protezione in questione dura **cinque anni e riguarda le nuove sostanze chimiche**. Durante il periodo di validità dell'esclusiva l'FDA non può accettare domande provenienti da altri produttori per la cui presentazione è necessario utilizzare i dati relativi al medicinale originatore (Wroblewski et al., 2009). **È inoltre previsto un periodo di esclusiva di quattro anni per i medicinali biologici** (PHS Act).[17]

L'UE ha introdotto l'esclusiva dei dati nel 1987 e al momento **offre il regime di esclusiva dei dati più ampio del mondo**. A norma della legislazione attuale (articolo 14, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 726/2004), il periodo di esclusiva dei dati ha una durata di **otto anni** a decorrere dalla concessione della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE. L'esclusiva dei dati è concessa una sola volta per ciascun prodotto. Per limitare le strategie di evergreening, se un'impresa ottiene una nuova autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso prodotto (ad esempio per un dosaggio, una formulazione farmaceutica o una via di somministrazione differente), ciò non dà inizio a un nuovo periodo di esclusiva, poiché ogni autorizzazione successiva rientra nell'ambito della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale. È tuttavia concesso un periodo di esclusiva dei dati non cumulativo di un anno in caso di presentazione di una richiesta per una nuova indicazione di una sostanza ben consolidata (vale a dire, una sostanza per la quale sono trascorsi almeno 10 anni dalla concessione della prima autorizzazione all'immissione in commercio), a condizione che la nuova indicazione sia stata oggetto di significativi studi preclinici o clinici (articolo 10, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE). Inoltre, quando una modifica della classificazione di un medicinale è stata autorizzata in base a test preclinici o sperimentazioni cliniche significativi, è concesso un periodo di esclusiva di mercato di un anno per dette prove o sperimentazioni (articolo 74 bis della direttiva 2001/83/CE). Questa protezione aggiuntiva dovrebbe incentivare il cambio di classificazione o lo sviluppo di nuove indicazioni. Nella proposta relativa a una nuova legislazione farmaceutica dell'UE, la durata dell'esclusiva dei dati e dell'esclusiva di mercato dipenderebbe dalle caratteristiche del prodotto e dal soddisfacimento di determinati criteri (articoli 71 e 72 del regolamento e articolo 81 della direttiva). **Il fatto di legare l'estensione della protezione all'efficacia e al prezzo del prodotto potrebbe incentivare lo sviluppo di prodotti a elevato impatto e basso costo** (Beall et al., 2021). Ad esempio, se i prezzi sono inferiori, si potrebbe migliorare l'accesso garantendo un'esclusiva più lunga.

Anche in Canada è previsto un periodo di esclusiva dei dati di sei anni (Commissione europea, 2018).

In Giappone è previsto invece **un periodo di esame successivo all'immissione in commercio durante il quale nessun'altra impresa può chiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i dati forniti dall'impresa che ha sviluppato il medicinale originatore**. Tale misura mira a offrire un periodo di tempo nel quale testare l'efficacia e la sicurezza del medicinale su una popolazione più ampia. **La durata del periodo di esame varia**: nello specifico, è pari a otto anni per le nuove sostanze attive, quattro anni per le nuove indicazioni di medicinali esistenti (se rimangono meno di quattro anni del periodo originario), sei anni per le nuove vie di somministrazione e 10 anni per i medicinali orfani (come incentivo per tali prodotti) (Commissione

[17] In Europa non sono previste norme speciali per i medicinali biologici.

europea, 2018). Il periodo di riesame può inoltre essere prolungato di due anni per la produzione di dati pediatrici (ma non può comunque superare un totale di 10 anni)[18].

Anche in **Corea del sud** è previsto un **periodo di esame successivo all'immissione in commercio**, nello specifico, della durata di sei anni per nuovi medicinali, nuove vie di somministrazione e nuovi medicinali combinati, quattro anni per le nuove indicazioni e 10 anni per i medicinali orfani[19].

Mentre molti paesi a medio reddito non offrono sistemi di esclusiva dei dati, sedici di questi (fra cui Cina, Malesia, Cile e Colombia) lo fanno e l'origine di tali sistemi è in molti casi da ricondursi ad accordi di libero scambio con gli Stati Uniti o l'UE (Commissione europea, 2018; 't Hoen, 2022).

L'esclusiva dei dati mira a proteggere gli investimenti economici effettuati dalle imprese produttrici dei medicinali originatori per svolgere i test clinici e preclinici e a stimolare un'ulteriore innovazione. Tuttavia, **l'esclusiva dei dati sembra avere un effetto limitato nel promuovere l'innovazione** (de Jongh et al., 2018; Wroblewski et al., 2009), **benché le prove esistenti a tale riguardo non siano esaustive**. Infatti, poiché l'esclusiva dei dati è una misura che si aggiunge ai brevetti, ai certificati protettivi complementari e alla protezione del mercato, è difficile distinguere il suo effetto specifico sull'innovazione. Ciononostante, un suo effetto limitato sull'innovazione potrebbe essere dovuto a diverse ragioni. In primo luogo, l'esclusiva dei dati ha due effetti opposti sull'innovazione: **se da un lato la stimola offrendo un monopolio sull'uso dei dati, dall'altro limita le innovazioni incrementali successive**. I dati generati dall'impresa produttrice del medicinale originatore potrebbero infatti aiutare altre imprese a sviluppare medicinali derivati ma non equivalenti. A differenza dei brevetti, l'esclusiva dei dati non stimola l'innovazione successiva tramite la pubblicazione e la conseguente diffusione di informazioni tecniche e scientifiche. Per questo motivo, nella misura in cui sostituirebbe la necessità di un brevetto (una situazione che non sembra comunque riflettere quella attuale), l'esclusiva dei dati potrebbe comportare un impatto negativo sull'innovazione. In secondo luogo, **l'innovazione potrebbe essere già stata incentivata attraverso un brevetto** (Wroblewski et al., 2009). Per questo motivo, **ci si può attendere un maggiore impatto sull'innovazione nel caso dei prodotti non brevettabili**, come le molecole di pubblico dominio (Roin, 2009).

L'esclusiva dei dati ha un forte impatto sulle imprese produttrici di medicinali generici e biosimilari. Tali imprese possono infatti utilizzare i dati generati dal produttore del marchio per ottenere l'approvazione normativa per i propri medicinali ("procedura abbreviata" in Europa o "domanda abbreviata per un nuovo medicinale" negli Stati Uniti)[20]. Quest'opzione è tuttavia preclusa durante il periodo di esclusiva dei dati. Durante tale periodo le imprese produttrici di medicinali generici possono comunque chiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio se generano dati propri attraverso lo svolgimento di sperimentazioni cliniche. Ciò si ripercuoterebbe tuttavia sui prezzi dei medicinali generici, dati i costi elevati legati alla produzione di tali dati, e solleverebbe problemi di natura etica, dal momento che alcuni pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche (non necessarie) sarebbero esclusi dal ricorso a un trattamento di dimostrata efficacia ('t Hoen., 2022). Pertanto, nella pratica, le imprese produttrici di medicinali generici non richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio durante il periodo di esclusiva dei dati. Di conseguenza, **l'esclusiva dei dati può ritardare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici, determinando costi aggiuntivi a carico dei sistemi sanitari**. Questo ritardo è ancora più

[18] https://www.iam-media.com/global-guide/global-life-sciences/2020/article/market-exclusivity-pharmaceutical-products-in-japan

[19] https://thelawreviews.co.uk/title/the-pharmaceutical-intellectual-property-and-competition-law-review/south-korea

[20] A norma dell'articolo 30 dell'accordo TRIPS (noto anche come "disposizione Bolar"), gli Stati possono consentire alle imprese produttrici di medicinali generici di condurre studi su prodotti brevettati e di usare l'invenzione brevettata per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio prima della scadenza del brevetto.

rilevante nel caso dei medicinali biosimilari, per i quali gli studi di comparabilità richiedono un livello di ricerca clinica che può durare di più della semplice dimostrazione dell'equivalenza clinica, come nel caso delle versioni generiche di farmaci a piccole molecole; d'altro canto, i medicinali biologici beneficiano già di una sorta di monopolio naturale, data la complessità della loro produzione (de Jongh et al., 2019). Inoltre, **poiché la revisione di una domanda da parte delle agenzie di regolamentazione richiede in genere almeno un anno, la concorrenza è rinviata per un periodo di tempo superiore alla durata del periodo di esclusiva dei dati**.

Un'altra conseguenza riguarda l'uso delle flessibilità offerte dal TRIPS. Infatti, **alcuni paesi che concedono l'esclusiva dei dati prevedono anche deroghe alla stessa in caso di emergenze di salute pubblica** (fra questi vi sono Cile, Colombia, Malesia, Panama, Perù e Stati Uniti) (cfr. 't Hoen, 2022). **L'assenza di deroghe all'esclusiva dei dati può limitare l'uso delle flessibilità previste dall'accordo TRIPS in relazione alla protezione brevettuale**. Questo perché, benché attraverso le licenze obbligatorie un governo possa autorizzare un'impresa produttrice di medicinali generici a produrre e commercializzare un prodotto brevettato, l'esclusiva dei dati può impedire a tale impresa di utilizzare i dati sulle sperimentazioni dell'impresa produttrice del medicinale originatore per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, bloccandone così l'accesso al mercato. In Europa, dove le deroghe all'esclusiva dei dati sono limitate al caso delle licenze obbligatorie per far fronte alla necessità di medicinali economicamente accessibili da parte di paesi terzi (articolo 18 del regolamento (CE) n. 816/2006), l'attuale legislazione in materia di esclusiva dei dati interferisce con il diritto degli Stati membri di concedere licenze obbligatorie e stabilire le condizioni per la loro concessione. La recente proposta di nuova legislazione farmaceutica risolverebbe in parte questo problema consentendo la sospensione dell'esclusiva dei dati (e della protezione del mercato) nei casi in cui una licenza obbligatoria è concessa dalla Commissione europea per far fronte a un'emergenza di salute pubblica. Nel giugno 2022 l'OMC ha adottato la decisione ministeriale sull'accordo TRIPS ("decisione OMC")[21], che ha consentito l'uso dei dati protetti derivanti dalle sperimentazioni cliniche per l'approvazione normativa dei vaccini. Se per alcuni paesi, come l'India, in cui le infrastrutture già esistenti erano in grado di stimolare un aumento della capacità di produzione, la deroga ha rappresentato un aiuto, altri non ne hanno invece tratto vantaggi.

Tutti gli inconvenienti citati sono particolarmente rilevanti se si tengono in considerazione tutti i costi sociali delle sperimentazioni, compresi quelli per i pazienti che partecipano alle sperimentazioni cliniche (Gøtzsche, 2011). Infatti, **l'esclusiva dei dati fa sì che questi ultimi non appartengano più ai pazienti, ma diventino di proprietà delle aziende farmaceutiche per un determinato periodo di tempo**.

Un'alternativa all'esclusiva dei dati potrebbe essere un "regime di compensazione dei dati", in cui l'impresa produttrice del medicinale originatore riceve un'adeguata compensazione per l'uso dei dati da parte di altre imprese ma non può rifiutarsi di concedere tale uso ('t Hoen, 2022; Boulet et al., 2019), analogamente a quanto accade con le licenze obbligatorie per i brevetti. Questo potrebbe essere un modo per proteggere l'incentivo a sviluppare nuovi medicinali, evitando al contempo il problema della duplicazione delle sperimentazioni e agevolando l'accesso al mercato dei concorrenti dopo la scadenza del brevetto. Tale regime sarebbe conforme agli obblighi del TRIPS (Boulet et al., 2019).

[21] https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/WT/MIN22/30.pdf&Open=True

ESCLUSIVA DEI DATI

- Stimolo all'innovazione per i prodotti non brevettabili

- Limitato impatto sull'innovazione
- Potenziale ritardo dell'ingresso sul mercato dei medicinali generici a seconda della data di scadenza relativa ai brevetti e ai certificati protettivi complementari
- Limitazioni all'uso delle flessibilità previste dal TRIPS
- Ritardi nell'ingresso sul mercato e nella concorrenza dei medicinali generici
- Gli incentivi a innovare aumentano di pari passo con le dimensioni del mercato
- Complessità dovuta al fatto che le decisioni sono adottate a livello di paese
- Complessità aggiuntiva legata all'entità generale della protezione

3.3.2. Protezione del mercato

La protezione del mercato garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio un **periodo di tempo durante il quale i medicinali generici, ibridi o biosimilari non possono entrare sul mercato, anche se hanno già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio**.

Pur limitandola, la protezione del mercato non protegge completamente le imprese dalla concorrenza. **Le imprese produttrici di medicinali originatori che dispongono di prodotti differenti per la stessa indicazione possono** infatti **entrare sul mercato**, creando così una concorrenza fra medicinali originatori.

Negli **Stati Uniti** esistono numerosi tipi di "esclusiva" che, a differenza di quanto accade in Europa, non si applicano parallelamente. Pertanto, mentre alcuni prodotti beneficiano di una sorta di esclusiva dei dati, altri beneficiano della protezione del mercato. **Ai medicinali precedentemente approvati per i quali viene approvata una nuova indicazione**, fatta eccezione per quelli che beneficiano di una procedura abbreviata, viene concessa **una protezione di tre anni**: durante questo periodo, le imprese produttrici di medicinali generici possono comunque presentare una domanda abbreviata per un nuovo medicinale, che non può tuttavia essere approvata dall'FDA (Hatch-Waxman Act).[22] Ai **medicinali biologici** sono inoltre garantiti **dodici anni** di protezione del mercato (Biologics Price Competition and Innovation Act, legge del 2010 sull'innovazione e la concorrenza in termini di prezzo dei medicinali biologici) (U.S. Department of Health and Human Services et al., 2014), per compensare la notevole lunghezza del processo di sviluppo.[23] In questo caso, la protezione del mercato e l'esclusiva dei dati si applicano parallelamente. Infine, a norma del "Generating Antibiotic Incentives Now Act" (legge per la creazione immediata di incentivi allo sviluppo di antibiotici) (2012), **gli antibiotici beneficiano anche di un'estensione quinquennale del brevetto o della protezione del mercato, se questa ha una scadenza successiva** (Commissione europea, 2018; Outterson & McDonnell, 2016).

[22] https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/small-business-assistance-frequently-asked-questions-new-drug-product-exclusivity

[23] https://www.allucent.com/resources/blog/types-marketing-exclusivity-drug-development#:~:text=Biologic%20exclusivity%20conveys%2012%20years,an%20application%20may%20be%20approved

In **Canada** il periodo di protezione del mercato dura **otto anni** e può essere prorogato di **sei mesi in caso di svolgimento di studi pediatrici** (Commissione europea, 2018).

In **Europa**, secondo la legislazione attuale, il periodo di protezione del mercato dura **10 anni a partire dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio concessa nell'UE**, ma può essere esteso a 11 anni se, "durante i primi otto anni di tale periodo decennale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche le quali, nel corso della valutazione scientifica precedente alla loro autorizzazione, sono considerate apportare un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti" (articolo 14, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 726/2004). Tale estensione non può essere cumulata con quelle relative all'esclusiva dei dati.

Nella maggior parte dei paesi che la offrono (come l'Europa e il Canada, con l'eccezione degli Stati Uniti), la protezione del mercato opera parallelamente all'esclusiva dei dati e ha una durata maggiore. Ciò per offrire alle imprese produttrici di medicinali generici la possibilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nel periodo coperto dalla protezione del mercato per il medicinale originatore, ma non dall'esclusiva dei dati, affinché il prodotto generico possa essere immesso sul mercato senza ulteriori indugi al momento della scadenza del periodo di protezione del mercato (se la protezione della proprietà intellettuale è già scaduta). Pertanto, **nel caso dell'Europa, fra l'ottavo e il decimo anno a partire dall'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originale, le imprese produttrici di medicinali generici, ibridi e biosimilari possono richiedere e ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio ricorrendo alla procedura abbreviata**. Per i medicinali generici, ibridi o biosimilari è possibile inoltre attuare anche politiche di rimborso e fissazione dei prezzi. Tuttavia, tali prodotti **non possono essere venduti sul mercato prima della fine del periodo di protezione del mercato e prima della scadenza di eventuali brevetti e certificati protettivi complementari**.

La protezione del mercato garantisce all'impresa innovatrice un minimo di protezione della proprietà intellettuale del suo nuovo medicinale per un determinato periodo di tempo, anche se il brevetto originario e il certificato protettivo complementare comporterebbero un periodo di protezione più breve. Pertanto, **la possibilità per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trarre dalla protezione del mercato benefici aggiuntivi rispetto ai brevetti e ai certificati protettivi complementari, e pertanto ulteriori incentivi alla R&S, dipende dalle tempistiche della presentazione della domanda di brevetto in relazione al ciclo di vita del prodotto**. Se fra la concessione del brevetto e l'immissione in commercio del prodotto trascorre poco tempo, il brevetto offre il periodo di protezione più lungo[24]. Pertanto, **la rilevanza di quest'incentivo dipende principalmente dal tempo che l'impresa impiega per svolgere le sperimentazioni cliniche e precliniche e dalla durata della procedura di regolamentazione**. Dal momento che le tempistiche sono particolarmente lunghe[25] e, secondo alcuni dati, potrebbero persino essere in aumento (in Europa il tempo che intercorre fra la domanda di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio è passato da 10 anni nel 1996 a 15 anni nel 2016) (Commissione europea, 2018; Kyle, 2017), questo incentivo potrebbe svolgere un ruolo rilevante. Come sottolineato dalla relazione della Commissione europea (2018), **per il 39 %** dei 558 **prodotti** unici considerati nell'analisi, **l'esclusiva dei dati o la protezione del mercato sono state le ultime**

[24] Ad esempio, in Europa, se per un prodotto trascorrono tre anni fra la concessione del brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, il brevetto offrirà protezione dalla concorrenza dei medicinali generici per 17 anni. Se invece gli anni che intercorrono fra l'ottenimento del brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio sono 18, il prodotto sarà protetto dalla concorrenza dei medicinali generici per 10 anni grazie alla protezione del mercato (contro i due anni rimanenti della protezione offerta dal brevetto).

[25] Pratiche come l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio per le EMI mirano a ridurre queste tempistiche.

misure di protezione a scadere, offrendo in media 4,8 anni di protezione in più rispetto ai brevetti e ai certificati protettivi complementari.

Come i brevetti e i certificati protettivi complementari, la protezione del mercato **interferisce sulla concorrenza e può ritardare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici, pur non impedendo la concorrenza fra medicinali originatori**. Tuttavia, poiché l'impresa ex monopolista potrebbe ridurre i prezzi per evitare la concorrenza, è **plausibile che siano sviluppati nuovi prodotti solo per i mercati altamente redditizi, in cui gli utili previsti possono essere abbastanza elevati nonostante la concorrenza**. Inoltre, come per i brevetti e i certificati protettivi complementari, il valore dell'incentivo aumenta di pari passo con le dimensioni del mercato ed è ad esempio inferiore per le malattie meno comuni (Gamba et al., 2021).

In Europa, dove i brevetti, i certificati protettivi complementari e l'autorizzazione all'immissione in commercio sono concessi a livello nazionale, un prodotto può essere coperto dalla protezione del mercato in un paese, dalla protezione brevettuale in un altro e da un certificato protettivo complementare in un altro ancora. Analogamente, la fine della protezione normativa e della proprietà intellettuale può variare da paese a paese. Ciò crea ulteriore incertezza per le imprese produttrici di medicinali generici. La situazione potrebbe migliorare con la creazione di un brevetto europeo e con l'eventuale creazione di un certificato protettivo complementare unitario a livello europeo.

PROTEZIONE DEL MERCATO

- Stimolo all'innovazione per i prodotti non brevettabili
- Possibile stimolo aggiuntivo all'innovazione a seconda della data di scadenza relativa ai brevetti e ai certificati protettivi complementari
- Gli incentivi a innovare aumentano di pari passo con le dimensioni del mercato

- Potenziale ritardo dell'ingresso sul mercato dei medicinali generici a seconda della data di scadenza relativa ai brevetti e ai certificati protettivi complementari
- Complessità aggiuntiva legata all'entità generale della protezione

3.3.3. Esclusiva di mercato

L'esclusiva di mercato offre protezione da medicinali simili (definiti come quei medicinali che si basano sulla stessa sostanza attiva o su una sostanza attiva con le stesse caratteristiche strutturali molecolari principali e che agisce tramite lo stesso meccanismo) **destinati al trattamento della stessa patologia**. Per essere immesso in commercio, un nuovo medicinale con la stessa indicazione deve dimostrare la sua mancanza di similarità o la sua superiorità clinica (ad esempio, deve dimostrare di essere più sicuro o più efficace) rispetto al prodotto che gode dell'esclusiva.

L'esclusiva di mercato è generalmente usata per **incentivare lo sviluppo di medicinali orfani e lo svolgimento di studi pediatrici**. Essa agisce parallelamente alle consuete norme in materia di esclusiva dei dati, protezione del mercato e diritti di proprietà intellettuale.

Introdotta negli **Stati Uniti** nel 1983 come stimolo per i **medicinali orfani** e per i medicinali per i quali non vi erano speranze di poter recuperare l'investimento iniziale (indipendentemente dalla prevalenza), l'esclusiva di mercato ha una durata di **sette anni** per l'indicazione orfana.

Negli Stati Uniti l'esclusiva di mercato è concessa anche per altri prodotti. Dal 1997 **sono previsti sei mesi di esclusiva (estensione dell'esclusiva dell'FDA in ambito pediatrico)**, garantiti indipendentemente dagli esiti degli studi, **al fine di incentivare le imprese a svolgere sperimentazioni sulle popolazioni pediatriche**. L'esclusiva protegge contro tutte le altre formulazioni, le forme farmaceutiche e le indicazioni che contengono la stessa parte terapeuticamente attiva e si aggiunge al brevetto esistente o alle esclusive legali esistenti, se queste hanno una scadenza successiva[26].

A norma dell'Hatch-Waxman Act, il primo produttore di medicinali generici che presenta una domanda per un medicinale generico che include una contestazione dei brevetti del medicinale originatore può essere ammissibile a sei mesi di esclusiva[27]. Conformemente al Biologics Price Competition and Innovation Act del 2010 (legge sull'innovazione e la concorrenza in materia di prezzi dei medicinali biologici), è inoltre garantita l'esclusiva di mercato al **primo prodotto biosimilare approvato**, al quale sono concessi **dai 12 ai 42 mesi di esclusiva**, in base a una serie di fattori. **Tale misura offre ai primi prodotti biosimilari una compensazione per il rischio di doversi difendere da una causa per violazione di brevetto** (Commissione europea, 2018).[28] L'immissione in commercio di altri prodotti biosimilari è consentita solo al termine di detto periodo.

Nell'**UE** la legislazione attuale (regolamento (CE) n. 141/2000 sui medicinali orfani)(Parlamento europeo, 2000) garantisce **10 anni** di esclusiva di mercato a decorrere dal momento dell'autorizzazione del medicinale. Durante tale periodo l'EMA non può prendere in considerazione domande presentate per prodotti simili (de Jongh et al., 2019). **Ai medicinali orfani è garantita una protezione più forte** rispetto ai prodotti destinati al trattamento di patologie più comuni (10 anni di esclusiva di mercato a fronte di 8 anni di esclusiva dei dati e due anni aggiuntivi di protezione del mercato). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano può inoltre beneficiare di un undicesimo anno di protezione del mercato o di un ulteriore anno di esclusiva dei dati qualora siano soddisfatti i requisiti di cui all'articolo 14, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 726/2004 o le condizioni di cui all'articolo 74 bis della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 10, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE. L'esclusiva di mercato decennale può essere prorogata di **due anni per consentire il completamento di un programma di ricerca pediatrica**. Se invece il prodotto riceve un'autorizzazione per una nuova indicazione relativa a una qualifica di medicinale orfano distinta, al prodotto stesso sono garantiti 10 anni di esclusiva di mercato in relazione a tale nuova indicazione a partire dal momento dell'autorizzazione per la nuova indicazione. Se dopo cinque anni sul mercato i criteri non sono più soddisfatti, l'esclusiva di mercato può essere ridotta a sei anni. Al termine del periodo di sei anni il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può ancora beneficiare di due anni di esclusiva dei dati e di due anni di protezione del mercato (e di eventuali anni aggiuntivi) (de Jongh et al., 2019; Parlamento europeo, 2000).

Negli Stati Uniti l'uso dell'esclusiva di mercato per incentivare gli **studi pediatrici** ha fornito importanti informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali sui bambini; sussistono tuttavia prove di una **sovracompensazione dei costi delle sperimentazioni** (Sinha et al., 2018). Per tali studi dovrebbero pertanto essere presi in considerazione sistemi di incentivi alternativi, come finanziamenti pubblici diretti.

[26] https://www.fda.gov/drugs/development-resources/qualifying-paediatric-exclusivity-under-section-505a-federal-food-drug-and-cosmetic-act-frequently

[27] https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity#howlongexclusivity

[28] In Europa non sono previsti incentivi specifici per questi medicinali.

In Europa il 30 % dei medicinali orfani autorizzati non è protetto da alcun brevetto o certificato protettivo complementare all'inizio del periodo di esclusiva e usufruisce pertanto di una protezione aggiuntiva completa per un periodo di 10 anni. Tuttavia, **per il 48,3 % dei medicinali orfani autorizzati il periodo dell'esclusiva di mercato termina prima della scadenza del brevetto o del certificato protettivo complementare**. Per il restante 21,7 % dei medicinali orfani il brevetto o il certificato protettivo complementare scade durante il periodo di esclusiva, fornendo una protezione aggiuntiva in media di due anni e tre mesi (de Jongh et al., 2019).[29]

I medicinali orfani sono sottoposti a una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata a livello dell'UE e il periodo di esclusiva inizia nel momento della concessione di detta autorizzazione. Ciò dovrebbe incoraggiare le imprese a immettere il prodotto sul mercato contemporaneamente in tutti i paesi dell'UE per poter beneficiare dell'intero periodo di protezione. **Permangono** tuttavia **disparità fra gli Stati membri dell'UE**: **nel 2018, mentre sul mercato tedesco erano disponibili 126 medicinali orfani, in Lituania ne erano disponibili solo 32** (de Jongh et al., 2019). A tali variazioni contribuiscono le differenze fra i sistemi nazionali di rimborso, le politiche di fissazione dei prezzi e le decisioni strategiche delle imprese.

L'esclusiva di mercato non solo ritarda l'ingresso in commercio dei medicinali generici, ma ostacola anche lo sviluppo di alternative concorrenti, portando così alla concentrazione del mercato e conferendo alle imprese **un forte potere contrattuale** nei negoziati sui prezzi (Côté & Keating, 2012). Tale situazione **può ripercuotersi negativamente sui pazienti che, per motivi clinici, non traggono benefici sufficienti dal prodotto esistente** ('t Hoen, 2022). In Europa per le **malattie rare** per le quali esistono trattamenti autorizzati è disponibile, nella maggior parte dei casi, un unico prodotto (de Jongh et al., 2019). L'esclusiva di mercato non è tuttavia la ragione principale di tale fenomeno, ma sono piuttosto fattori quali il tempo e le dimensioni del mercato a svolgere un ruolo significativo (Côté & Keating, 2012). **La concorrenza dei medicinali generici è spesso limitata anche dopo la scadenza della protezione normativa, il che assicura alle imprese la prosecuzione del loro monopolio** (de Jongh et al., 2019).

La possibilità di beneficiare dell'esclusiva di mercato può fornire ai produttori un incentivo indesiderato a perseguire la cosiddetta **strategia del frazionamento**, **creando cioè sottoinsiemi artificiosi di malattie non rare**. Questa strategia potrebbe diventare ancora più frequente in futuro con l'emergere della medicina personalizzata. Un'altra strategia utilizzata è quella dell'**accumulo delle indicazioni**: **le imprese tentano di ottenere la qualifica di medicinale orfano più volte per lo stesso prodotto, per indicazioni orfane differenti, perché ciascuna qualifica consente al prodotto di godere di un periodo di esclusiva di mercato per la nuova indicazione**[30]. Benché il riposizionamento di medicinali esistenti per nuove indicazioni sia evidentemente positivo sia per i pazienti che per le imprese, tale situazione fa emergere preoccupazioni riguardo allo strumento dell'esclusiva poiché, a causa di tali strategie, **l'esclusiva è garantita anche a prodotti altamente redditizi e a medicinali con una dimensione di mercato notevole** (Côté & Keating, 2012): il 15 % dei medicinali orfani venduti in Europa fa registrare entrate annuali derivanti dalle vendite pari a oltre 100 milioni di EUR (de Jongh et al., 2019). Il regolamento europeo sui medicinali orfani fornisce formalmente una contromisura a tale situazione, prevedendo la rivalutazione della qualifica di medicinale orfano dopo un periodo di cinque anni (articolo 8, paragrafo 2). Tale rivalutazione è tuttavia effettuata ricorrendo ai criteri originari in base ai quali il prodotto aveva ricevuto la qualifica. Pertanto, se al medicinale era stata riconosciuta la qualifica di medicinale orfano sulla base di una valutazione della prevalenza (come tutti i medicinali orfani autorizzati nell'UE tranne uno) (de Jongh

[29] L'esclusiva dei dati e la protezione del mercato non sono state considerate nell'analisi ma, data la loro durata, le due forme di protezione non potrebbero superare quasi in nessun caso la protezione offerta dall'esclusiva di mercato.

[30] A differenza di quanto accade per le altre forme di protezione normativa, per l'esclusiva di mercato la legislazione europea non introduce il concetto di autorizzazione all'immissione in commercio globale.

et al., 2019), esso manterrà la sua qualifica anche se è un prodotto altamente redditizio o se sono state scoperte nuove indicazioni. Inoltre, la riduzione del periodo di esclusiva deve essere richiesta da uno Stato membro, cosa che avviene di rado (de Jongh et al., 2018).

Un'altra conseguenza di questi comportamenti strategici è che rendono meno probabile l'ingresso sul mercato dei concorrenti a causa dell'**incertezza e** della **complessità legate alle numerose esclusive di mercato esistenti per la stessa sostanza attiva principale** (de Jongh et al., 2018). Questo problema non dovrebbe tuttavia colpire particolarmente l'Europa, dove il fenomeno dell'accumulo delle indicazioni sembra essere limitato: la maggior parte dei prodotti autorizzati (86 %) possiede un'unica qualifica di medicinale orfano (de Jongh et al., 2019).

È importante notare che le condizioni necessarie per la qualifica di un prodotto come medicinale orfano sono stabilite a livello di paese (o a livello europeo, nel caso dei paesi europei). Pertanto, un prodotto potrebbe essere considerato un medicinale orfano in uno o più paesi anche se, a livello mondiale, ha una dimensione di mercato notevole e assicura utili consistenti. Inoltre, poiché vi è una notevole sovrapposizione tra le qualifiche di medicinali orfani nell'UE e negli Stati Uniti (meno, invece, fra UE e Giappone) (de Jongh et al., 2019), **i medicinali orfani possono beneficiare degli incentivi offerti da diversi paesi**.

Svariati paesi offrono altri incentivi, oltre all'esclusiva di mercato, per stimolare lo sviluppo di medicinali orfani, fra cui la concessione di crediti d'imposta, la riduzione dei diritti per la presentazione della domanda, la fornitura di assistenza per l'elaborazione di protocolli e l'erogazione di sussidi per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche (si veda la tabella 2, che mette a confronto gli incentivi forniti nei tre mercati più grandi), oltre ai finanziamenti alla ricerca[31]. Altri paesi, come l'Australia[32] e Singapore[33], forniscono gli incentivi appena citati, ma non l'esclusiva di mercato.

Diversi studi hanno dimostrato l'**effetto positivo delle legislazioni in materia di medicinali orfani nello stimolare la R&S sulle malattie rare** (cfr. Braun et al., 2010; Lichtenberg & Waldfogel, 2009; Yin, 2008 per i dati relativi agli Stati Uniti e Westermark et al., 2011 per quelli relativi all'UE). È tuttavia importante sottolineare che **gli incentivi adottati per le malattie rare potrebbero aver notevolmente contribuito ad ampliare il divario fra le malattie più rare e quelle meno rare tra quelle classificate come orfane**, facendo sì che la maggior parte delle approvazioni di nuovi medicinali orfani si concentrasse negli ambiti terapeutici caratterizzati da una prevalenza relativamente più elevata (Gamba et al., 2021). Gli incentivi pull, basandosi sulle dimensioni di mercato, potrebbero esacerbare questa tendenza (si veda il riquadro 3).

Per lo stesso motivo, **nonostante diverse malattie che colpiscono i paesi in via di sviluppo siano classificate come orfane nei paesi sviluppati, gli attuali sistemi di incentivi non stimolano la R&S per tali patologie**. La concessione dell'esclusiva nel paese sviluppato ha infatti un effetto limitato se il peso della malattia si concentra in paesi diversi da quello che concede l'esclusiva (OMS, 2006). **Lo stesso vale per le malattie orfane pediatriche per le quali non esistono indicazioni relative agli adulti** (Connor & Cure, 2011; de Jongh et al., 2018).

[31] A livello europeo i fondi per la ricerca sono erogati sia dagli Stati membri che dalla Commissione europea.

[32] https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/supply-therapeutic-good/supply-prescription-medicine/application-process-prescription-medicines/orphan-drug-designation#:~:text=An%20orphan%20drug%20is%20a,of%20Therapeutic%20Goods%20(ARTG).

[33] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=IT&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_SIN

Tabella 2 – Confronto delle normative in materia di medicinali orfani negli Stati Uniti, in Giappone e nell'UE

	Stati Uniti (1983)	Giappone (1993)	UE (2000)
Malattia rara:	< 200 000 negli Stati Uniti (6,25/10 000) o non redditizia	< 50 000 in Giappone (4/10 000)	< 5 in 10 000 nell'UE o non redditizia, potenzialmente letale e per la quale non sono disponibili altri trattamenti autorizzati (o che aggiungano benefici significativi)
Principali incentivi			
crediti d'imposta	Sì (25 % dei costi clinici)	Sì (6 % dei costi clinici e non clinici)	Specifici per ciascuno Stato membro
esclusiva	esclusiva di mercato di 7 anni	esclusiva di mercato di 10 anni	periodo di riesame di 10 anni
riduzione dei diritti per la presentazione della domanda	Sì (esenzione)	No	Sì (riduzione)
assistenza per l'elaborazione di protocolli	Sì	Sì	Sì
sussidi per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche	Sì	Sì	No

Riquadro 3: Legislazione in materia di medicinali orfani e incentivi alla R&S per le malattie rare

Gamba et al. (2021) combinano un'analisi teorica e un'analisi empirica per valutare l'efficacia degli attuali incentivi per la R&S nel settore delle malattie rare, concentrandosi sulla differenza fra incentivi push e incentivi pull. I risultati dell'analisi teorica indicano che **entrambe e tipologie di incentivo tendono a favorire, nella classe delle malattie rare, quelle con una prevalenza più alta, sebbene tale effetto sia più evidente nel caso degli incentivi pull**.

L'analisi empirica utilizza le qualifiche di medicinale orfano conferite dall'FDA nel periodo compreso fra il 1983 e il 2016 come indicazione degli sforzi di R&S. L'impatto positivo generale della legislazione in materia di medicinali orfani (a partire da quella introdotta negli Stati Uniti nel 1983) mostrato da alcune analisi precedenti (Westermark et al., 2011; Braun et al., 2010; Yin, 2008) è stato confermato. Tuttavia, una maggioranza significativa delle malattie rare non dispone ancora di trattamenti approvati per le rispettive indicazioni terapeutiche.

A differenza di quanto avvenuto in analisi precedenti, Gamba et al. (2021) hanno esaminato nello specifico la distribuzione degli sforzi di R&S fra malattie rare con diversi livelli di prevalenza. I risultati empirici hanno mostrato che l'aumento degli sforzi di R&S si era concentrato principalmente sulle malattie meno rare tra quelle comprese nella classe delle malattie orfane. La differenza stimata fra il numero previsto di qualifiche di medicinale orfano concesse ogni anno per una malattia nella classe di prevalenza più alta e quello previsto per una malattia nella classe più bassa è stata superiore di 5,6 volte nel periodo successivo al 2008 rispetto al periodo 1983-1992. Tali risultati sono in linea con le previsioni teoriche sull'impatto delle diverse tipologie di incentivi, in particolare gli incentivi pull. Una simulazione basata su una calibrazione di modelli suggerisce che sostituire un ipotetico sistema interamente basato su incentivi pull con uno basato esclusivamente su incentivi push, mantenendo costante il numero totale delle nuove qualifiche, aumenterebbe notevolmente la probabilità per i pazienti affetti da malattie ultra-rare (vale a dire, malattie con una prevalenza particolarmente bassa fra quelle definite come rare) di trarre beneficio dall'innovazione.

Gli autori sostengono che, se fornire qualche opzione terapeutica per quante più malattie possibile è una priorità, **andrebbe considerata una revisione del sistema di incentivi**. **Rafforzare gli incentivi push potrebbe aiutare ad affrontare la crescente disparità fra le malattie orfane più rare e quelle meno rare**. In alternativa, una riforma più radicale potrebbe prevedere la definizione di incentivi su misura basati sulla prevalenza della malattia, **introducendo incentivi più incisivi per le malattie ultra-rare**. Il sistema attuale tratta tutte le malattie rare allo stesso modo in termini di incentivi, nonostante esistano notevoli differenze a livello di prevalenza; per affrontare meglio le esigenze specifiche legate alle diverse malattie rare o classi di malattie, potrebbe invece essere adottato un approccio simile a quello seguito per la distinzione fra medicinali orfani e non orfani.

ESCLUSIVA DI MERCATO

- Stimolo all'innovazione per le malattie orfane insieme ad altri incentivi forniti dalle legislazioni in materia di medicinali orfani
- Potenziale incentivo a svolgere sperimentazioni cliniche in ambiti specifici (ad esempio, in ambito pediatrico)

- Impossibilità di garantire una pari disponibilità dei medicinali orfani nei diversi paesi dell'UE
- Ritardo dell'ingresso sul mercato dei medicinali generici e ostacolo alla concorrenza fra medicinali originatori (meno pertinente nel mercato dei medicinali orfani)
- Gli incentivi a innovare aumentano di pari passo con le dimensioni del mercato
- Complessità aggiuntiva legata all'entità generale della protezione
- Si presta all'attuazione di comportamenti strategici per ottenere l'incentivo (ad esempio, strategia del frazionamento e strategia dell'accumulo delle indicazioni)

3.4. Voucher trasferibili di esclusiva

I voucher trasferibili di esclusiva **estendono la protezione normativa (esclusiva dei dati o di mercato)**. **I voucher possono essere utilizzati dal titolare su qualsiasi prodotto autorizzato o possono essere venduti** ad altre imprese, **generando** così **un'entrata aggiuntiva**. Questi strumenti mirano a fornire benefici aggiuntivi anche per i medicinali che, malgrado il loro notevole valore in termini di salute pubblica, potrebbero non generare grossi utili. La trasferibilità dei voucher rende tali **incentivi pull** una forma di finanziamento indiretta.

I voucher sono stati presi in considerazione principalmente nel contesto degli antimicrobici, data la scarsa efficacia degli altri sistemi di incentivi (Dubois et al., 2022). Negli **Stati Uniti**, il ricorso ai voucher trasferibili di esclusiva è stato **proposto per i prodotti antimicrobici prioritari** con lo US Re-Valuing Anti-Microbial Products Act (legge statunitense sulla rivalutazione dei prodotti antimicrobici) del 2018, **ma il programma non è ancora stato attuato**. La legge in questione garantisce **un anno supplementare di esclusiva di mercato** per gli antimicrobici prioritari che affrontano le esigenze mediche insoddisfatte di natura critica causate dai patogeni resistenti a più medicinali[34]. I voucher possono essere venduti, ma l'utilizzatore è tenuto a comunicare il medicinale per il quale intende usare il voucher con almeno un anno di anticipo per consentire alle imprese produttrici di medicinali generici di adeguare i propri programmi di produzione.

Nell'**UE** i voucher trasferibili di esclusiva sono stati **inclusi nella proposta di nuova legislazione farmaceutica dell'Unione** al fine di incentivare lo sviluppo di antimicrobici prioritari[35]. Sono considerati antimicrobici prioritari gli antimicrobici che offrono benefici clinici significativi nel contrasto alla resistenza antimicrobica e soddisfano criteri specifici definiti nella normativa (articolo 40 della proposta di regolamento). Il voucher garantirebbe **un ulteriore anno di esclusiva dei dati**. Per poter ottenere il voucher, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve soddisfare rigorosi criteri in termini di capacità di produzione (una condizione più complessa da rispettare per le imprese più piccole) e rendere noti tutti i finanziamenti ricevuti da qualsiasi fonte

[34] https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/6294.

[35] Finora l'innovazione sugli antimicrobici è stata stimolata principalmente mediante incentivi push.

ai fini dello svolgimento della ricerca negli antimicrobici per scongiurare una sovracompensazione degli investimenti. Il voucher può essere usato per qualsiasi prodotto autorizzato a livello centrale entro i primi quattro anni dell'esclusiva dei dati prevista dalla normativa, indipendentemente dal fatto che appartenga al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o a un'altra impresa. Può tuttavia essere trasferito una sola volta e, in caso di vendita, è necessario rendere pubblici l'identità del nuovo titolare e il valore dell'operazione. Se non è utilizzato entro cinque anni dalla data della sua concessione, il voucher cessa di essere valido. Tali norme mirano a offrire una maggiore prevedibilità a vantaggio dei produttori di medicinali generici. La proposta dell'UE limita l'utilizzo di questo strumento a un numero massimo di 10 voucher o a un periodo di 15 anni, se precedente, consentendo alla Commissione europea di valutare l'impatto, i costi e i rischi (sovracompensazione, sfruttamento e imprevedibilità) del sistema sulla base dell'esperienza accumulata. Questo limite garantisce anche che le entrate derivanti dai voucher e i loro valore in termini di incentivo non diminuiscano.

La concorrenza tra i venditori di voucher trasferirebbe la quota maggiore della rendita all'acquirente del voucher, che non è il beneficiario previsto del sistema di incentivo (Commissione europea, 2023b). È per questo motivo che l'uso dei voucher è stato proposto solo per gli antimicrobici prioritari e non per i prodotti destinati al trattamento delle malattie rare, che sono molto più numerosi. **Il prezzo del voucher dipende anche dal potere di mercato dell'impresa e dalla disponibilità a pagare del primo acquirente che non acquista il voucher**[36]. Secondo le stime, in caso di concessione di un solo voucher all'anno, la rendita del venditore ammonterebbe a meno del 60 % di quella totale, mentre in caso di concessione di tre voucher all'anno, l'acquirente si assicurerebbe il 61 % del valore del voucher (Commissione europea, 2023a). Di conseguenza, **i voucher potrebbero garantire utili maggiori alle grandi aziende farmaceutiche rispetto alle piccole imprese biotecnologiche che sviluppano l'innovazione** (Commissione europea, 2023a). Esiste inoltre un problema di informazione asimmetrica, giacché gli acquirenti hanno una conoscenza migliore del valore del voucher rispetto ai venditori.

Quattordici Stati membri dell'UE (Austria, Belgio, Finlandia, Francia, Ungheria, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Slovacchia e Slovenia) hanno pubblicato una dichiarazione contraria all'uso dei voucher[37], esprimendo timori riguardo alla mancata trasparenza dei finanziamenti, alla potenziale limitazione dell'innovazione e della concorrenza dei medicinali generici e all'imprevedibilità dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

L'uso dei voucher trasferibili di esclusiva comporta **costi elevati per gli organismi pagatori**. **I voucher determinano distorsioni prolungate di tipo monopolistico, prezzi più elevati e una possibile perdita di surplus nazionale**. I produttori più grandi tendono ad acquistare voucher per **applicare l'esclusiva supplementare a medicinali costosi e molto diffusi**, il che comporta un aumento del valore dei voucher, ma anche un aumento dei costi per gli altri portatori di interessi. La trasferibilità del voucher fa sì che **non sia possibile conoscere in anticipo il costo di tale strumento**; detto costo dipende infatti anche dal numero di voucher concessi e dall'impatto dei medicinali generici sui prezzi (Anderson et al., 2023b; Dubois et al., 2022). Le variazioni dei livelli di concorrenza dopo il termine della protezione normativa e le differenze nella lealtà dei consumatori a determinati marchi nei diversi ambiti clinici contribuiscono altresì all'eterogeneità delle stime dei costi. Le stime dei costi differiscono fra loro: se alcune fonti ipotizzano un costo per il sistema sanitario europeo compreso fra i 350 milioni e gli 840 milioni di EUR (Årdal et al., 2023), altre stimano un costo di 441 milioni di EUR per gli organismi pagatori e i pazienti, senza considerare la perdita

[36] Minore è il divario nel valore del voucher fra un acquirente e il potenziale acquirente successivo, maggiore sarà la quota del valore mantenuta dallo sviluppatore del prodotto.

[37] https://www.permanentrepresentations.nl/documents/publications/2022/12/01/novel-stimuli-for-the-development-and-keeping-on-the-market-of-antimicrobials.

dei pazienti non serviti, e perdite per l'industria dei medicinali generici pari a 54 milioni di EUR per ciascun voucher della durata di un anno (Commissione europea, 2023a). Per il mercato statunitense il costo finanziario medio stimato di un anno di estensione dell'esclusiva è pari a 187 USD (Rome & Kesselheim, 2020). Tuttavia, nella maggior parte degli Stati membri dell'UE, un premio di incentivo di 1 EUR concesso tramite un sistema di voucher europeo costerebbe ai consumatori/contribuenti meno di 1 EUR (Dubois et al., 2022). La proporzione aumenta all'aumentare del potere di mercato dell'acquirente e del grado di concorrenza sul mercato dei medicinali generici.

Se normalmente è il mercato del prodotto innovativo a determinare il valore dell'esclusiva, nel caso dei voucher il valore dell'esclusiva è determinato dal mercato di un prodotto differente (Outterson & McDonnell, 2016) e **l'entità del premio è slegata dal valore dell'innovazione**. Per affrontare tali criticità, **è possibile adeguare la durata del voucher al valore clinico del prodotto premiato** (Anderson et al., 2023b) o prevedere un limite massimo alle entrate coperte dalla protezione (Outterson & McDonnell, 2016). L'introduzione di un limite delle entrate potrebbe estendere il mercato dei voucher oltre i medicinali più diffusi. Un altro approccio potrebbe prevedere la definizione di un livello di premio fisso per l'innovatore e la regolamentazione della vendita dei voucher attraverso un'asta in cui la vittoria sia assegnata all'acquirente disposto a pagare l'importo predefinito e che propone la durata minore del voucher (Dubois et al., 2022). Entrambe le soluzioni richiedono tuttavia una stima, basata su dati pertinenti, di quale sia il premio adeguato, la cui definizione dovrebbe tenere conto di criteri quali l'entità degli investimenti in R&S e/o il valore aggiunto del prodotto. In alternativa, i voucher potrebbero essere concessi alcuni anni dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, quando sono stati raccolti dati sufficienti sull'efficacia del prodotto.

I voucher sono strumenti facili da attuare e offrono il vantaggio di **non richiedere alcun pagamento anticipato da parte del sistema sanitario** (Anderson et al., 2023a). L'introduzione dei voucher **può attrarre finanziamenti privati, come capitali di rischio, ripercuotendosi positivamente sull'innovazione**. Prevedere criteri di ammissibilità severi, seppur necessario per scongiurare la concorrenza fra i venditori di voucher, potrebbe tuttavia limitare l'effetto di tali strumenti sull'innovazione (Årdal et al., 2023). **A differenza degli incentivi basati esclusivamente sul mercato, i voucher offrono un incentivo per la R&S anche in settori con dimensioni di mercato minori.** Nel settore dei medicinali orfani **l'incentivo sarebbe lo stesso sia per le malattie più rare che per quelle meno rare** (si veda il riquadro 3).

È importante osservare che **i voucher premiano gli sviluppatori a prescindere dall'accessibilità del prodotto**. Ciò significa che non vi è alcuna garanzia che il prodotto in questione sarà commercializzato in tutti i paesi indipendentemente dagli utili previsti. Alcune disposizioni, come la revoca del voucher in caso di richieste di fornitura non soddisfatte (come previsto dalla proposta dell'UE) o la richiesta di un piano di accesso, possono essere utili per far fronte a tali preoccupazioni (Boyer et al., 2022). Tuttavia, **dal momento che i voucher sono un premio una tantum, è complicato attuare accordi in materia di accesso o di stewardship,** (Anderson, et al., 2023a) e, anche con condizioni di accesso rigorose, permane comunque il rischio di fallimento dello sviluppatore (Anderson et al., 2023b).

Inoltre, i voucher **ostacolano l'accessibilità economica e la concorrenza in altri ambiti terapeutici, sollevando timori a livello di equità** (Outterson & McDonnell, 2016). Nei mercati in cui sono usati, i voucher ritardano l'ingresso dei medicinali generici e biosimilari e dei concorrenti. Un ritardo inaspettato nell'immissione in commercio potrebbe inoltre comportare un aumento dei prezzi dei medicinali biosimilari dovuto ai tempi di indisponibilità di tali prodotti (Årdal et al., 2023). **La concorrenza è altresì ostacolata dall'aumento dell'incertezza riguardo alla scadenza del periodo di esclusiva di un medicinale.** Disposizioni quali limitazioni di tempo, la diffusione di informazioni sugli acquirenti, l'uso una tantum, la concessione di un solo voucher per prodotto e l'uso entro il periodo iniziale della protezione normativa possono attenuare questo effetto.

VOUCHER TRASFERIBILI DI ESCLUSIVA

- Nessuna necessità di pagamenti anticipati da parte del sistema sanitario
- Premio all'innovazione slegato dalle vendite, possibilità di attrarre finanziamenti anche in ambiti con dimensioni di mercato limitate
- Innovazione orientata ai prodotti ammissibili

- Il costo dello strumento non è noto in anticipo, ma potrebbe essere elevato
- L'entità del premio è slegata dal valore terapeutico dell'innovazione per il quale esso è assegnato
- Necessità di definire condizioni in materia di accesso
- Necessità di definire disposizioni che assicurino prevedibilità per i medicinali generici
- Ostacoli all'accessibilità economica e alla concorrenza in altri ambiti terapeutici

3.5. Voucher di revisione prioritaria

Diversi paesi offrono revisioni normative rapide per medicinali che garantiscono progressi in termini di sicurezza ed efficacia o destinati al trattamento di patologie gravi (Hwang et al., 2020). Negli Stati Uniti il Prescription Drug User Act (PDUFA, legge sugli utilizzatori di medicinali a prescrizione medica) prevede un processo di revisione standard e un processo di revisione prioritario, con l'obiettivo di garantire tempi di revisione di sei mesi per i medicinali prioritari. L'EMA offre una valutazione accelerata che mira a garantire una tempistica di 150 giorni invece dei 210 giorni necessari per la valutazione non accelerata (Ridley & Calles Sánchez, 2010). Nel caso delle valutazioni accelerate, il richiedente l'autorizzazione ha 30 giorni di tempo per rispondere a eventuali quesiti posti dall'autorità. Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, le decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi sono adottate a livello nazionale entro 180 giorni (EMA; direttiva 89/105/CEE).

I voucher di revisione prioritaria mirano a stimolare gli sforzi di R&S in ambiti selezionati. In base alle informazioni in possesso degli autori, attualmente tali voucher sono utilizzati esclusivamente negli Stati Uniti, dove sono concessi al momento dell'approvazione di un trattamento (medicinale, vaccino o medicinale biologico) per le malattie ammissibili. I voucher di revisione prioritaria possono essere utilizzati per **accelerare il processo di approvazione normativa di qualsiasi medicinale**. Se inizialmente sono stati **introdotti per le malattie tropicali trascurate** (2007), successivamente la loro ammissibilità è stata estesa ai medicinali per le **malattie pediatriche rare** e alle **contromisure mediche** (US Creating Hope Act, legge statunitense per la creazione della speranza, 2012 e 2016). I voucher di revisione prioritaria **possono essere usati dall'impresa che li riceve o possono essere venduti a un'altra impresa** (Hwang et al., 2020; Kesselheim et al., 2015; Gans & Ridley, 2013), consentendo un risparmio di circa quattro mesi sul processo di autorizzazione normativa dell'FDA (Robertson et al., 2012). Questi voucher fungono da **incentivi pull** (Dimitri, 2010), **consentendo un ingresso più rapido sul mercato** e garantendo potenzialmente il vantaggio della prima mossa. Accelerando l'immissione in commercio del prodotto, procedure di approvazione più rapide possono aumentare gli utili delle imprese (Kubler, 2018). Secondo le stime, il valore di un voucher di revisione prioritaria si aggira attorno ai 300 milioni di USD per i medicinali

più venduti in Europa (Ridley & Calles Sánchez, 2010) e cifre simili sono stimate anche per il mercato statunitense (Ridley & Régnier, 2016). Per garantire l'efficace funzionamento di tali strumenti è tuttavia fondamentale mantenere il valore potenziale dei voucher di revisione prioritaria al di sopra di una certa soglia e limitarne la disponibilità (Dimitri, 2010). Il costo del primo voucher trasferito negli Stati Uniti ammontava a 67,5 milioni di USD. Tuttavia, da quel momento in poi, i prezzi sono aumentati significativamente e nel 2015 un voucher di revisione prioritaria è stato venduto per 350 milioni di USD (Morrison, 2015). Più di recente, voucher di questo tipo sono stati scambiati in media alla cifra di 100 milioni di USD, a causa dell'ampliamento del programma (Ridley, 2023).

Secondo i modelli economici, i voucher di revisione prioritaria sono idonei a stimolare efficacemente la R&S sulle malattie ammissibili incentivando le imprese il cui portafoglio di medicinali comprende anche composti potenzialmente redditizi (Dimitri, 2010). Il valore di un voucher dipende anche dalla sua scambiabilità e dal potere contrattuale del titolare (Gans & Ridley, 2013).

L'analisi empirica mostra dati contrastanti sull'efficacia dei voucher di revisione prioritaria. Lo sviluppo di medicinali per le malattie tropicali per le quali è possibile concedere voucher è aumentato in seguito all'introduzione di detti strumenti (Kerr et al., 2018; Ridley et al., 2021). Nel caso delle malattie pediatriche rare, i dati non mostrano invece cambiamenti significativi nelle nuove sperimentazioni cliniche. Sono tuttavia stati rilevati una progressione più rapida tra le diverse fasi e un maggior numero di terapie capostipiti di una classe (Hwang et al., 2019). Le imprese riferiscono che i voucher di revisione prioritaria costituiscono un importante fattore preso in considerazione nella decisione di avviare o proseguire progetti relativi alle malattie trascurate (Robertson et al., 2012). L'impatto generale di tali voucher sullo sviluppo dei medicinali è tuttavia dibattuto (Meyer, 2021; OMS, 2012).

I sostenitori di detti strumenti sottolineano il fatto che **non comportano alcun costo**. Inoltre, i voucher di revisione prioritaria sembrano essere più efficienti ed equi rispetto alle estensioni della durata dei brevetti (ad esempio dovute a voucher trasferibili di esclusiva), poiché non incidono sulla durata dei brevetti. Di conseguenza, si tratta di strumenti che **non hanno ripercussioni negative in termini di prevedibilità per i produttori di medicinali generici** e non comportano il trasferimento dei costi sui pazienti di ambiti differenti da quello oggetto dell'incentivo (Gans & Ridley, 2013). I voucher di revisione prioritaria sono pertanto preferibili rispetto a quelli trasferibili di esclusiva e consentono di avere un mercato dei medicinali generici più competitivo (Dubois et al., 2022).

Questi strumenti non sono tuttavia esenti da limiti. **Le revisioni accelerate sollevano timori in termini di sicurezza** (Jena et al., 2017) e l'onere aggiuntivo a carico delle agenzie di regolamentazione potrebbe **sottrarre risorse** alla loro missione per la salute pubblica (Ridley & Calles Sánchez, 2010; OMS, 2006). L'ingresso sul mercato più rapido consentito dai voucher di revisione prioritaria può inoltre alterare l'ordine di accesso dei concorrenti, **alterando la concorrenza sul mercato e potenzialmente favorendo i medicinali di seconda generazione** (Gans & Ridley, 2013; Kesselheim, 2009). I medicinali esistenti sono esclusi dall'incentivo, **il che ne limita il potenziale uso per lo sviluppo di nuove indicazioni** (Kesselheim, 2009). **L'entità di questo incentivo potrebbe non essere sufficiente a influenzare le decisioni delle grandi aziende farmaceutiche, mentre le organizzazioni senza scopo di lucro e i piccoli produttori potrebbero essere più reattivi** (Ridley et al., 2021; Kesselheim et al., 2015). Inoltre, **questi voucher non garantiscono l'accessibilità economica dei trattamenti**, come mostrato dagli elevati prezzi dei medicinali (l'Elosulfase, un medicinale per il trattamento della sindrome di Morquio A per il quale negli Stati Uniti è stato concesso un voucher di revisione prioritaria, ha un costo di 380 000 USD all'anno; (Hwang et al., 2019; Kesselheim et al., 2015). Per far fronte a tali problemi, i voucher di

revisione prioritaria dovrebbero essere accompagnati da disposizioni complementari e considerazioni in termini di rimborso e fissazione dei prezzi (Ridley et al., 2021; Ridley & Calles Sánchez, 2010).

VOUCHER DI REVISIONE PRIORITARIA

- Nessuna estensione dei diritti di monopolio garantiti dai brevetti: i medicinali generici/biosimilari non sono colpiti dalla misura
- Innovazione orientata ai prodotti ammissibili
- Premio all'innovazione slegato dalle vendite, possibilità di attrarre finanziamenti anche in ambiti con dimensioni di mercato limitate

- Distorsione delle priorità a livello di regolamentazione
- Alterazione dell'ordine di accesso al mercato
- Distorsione degli incentivi all'innovazione a vantaggio dei farmaci di seconda generazione

3.6. Accordi preliminari di acquisto

Gli accordi preliminari di acquisto (APA) sono meccanismi attraverso i quali **sponsor**, agenzie internazionali, governi o fondazioni filantropiche **si impegnano ad acquistare una quantità predeterminata di un certo prodotto** (ad esempio, un nuovo trattamento, un nuovo vaccino o un nuovo strumento diagnostico) **a un prezzo predeterminato, anche se il prodotto non esiste ancora**. Gli APA sono noti anche con il nome di impegni anticipati di mercato (AMC) o impegni anticipati di prezzo o di mercato. Tali accordi sono generalmente associati e combinati con impegni anticipati di mercato, in cui i contratti sono stipulati con gruppi di futuri fornitori invece che con singoli produttori (Thornton et al., 2022).

Gli accordi preliminari di acquisto sono una forma di incentivo pull. Un aspetto fondamentale di tale strumento consiste nel fatto che l'azienda farmaceutica **riceve il pagamento solo in seguito all'efficace sviluppo di un prodotto ammissibile che soddisfi i criteri delineati nell'accordo in questione**. Di conseguenza, **sono i potenziali innovatori ad assumersi il rischio dello sviluppo efficace di un prodotto adeguato** (Ravvin, 2008; Glennerster R & Kremer M, 2001).

Gli accordi preliminari di acquisto hanno comunque un **ruolo importante in termini di limitazione dei rischi, dal momento che riducono l'incertezza per l'industria legata alla variabilità della domanda** (Thornton et al., 2022; Kremer et al., 2005). Garantendo il prezzo futuro o il volume degli acquisti e creando un mercato immediato per prodotti futuri, **tali accordi possono stimolare gli sforzi di R&S** e accelerare lo sviluppo di prodotti, com'è avvenuto nel caso dei vaccini contro l'influenza H1N1 (la cosiddetta "influenza suina") e contro la COVID-19 (Thornton et al., 2022; Turner, 2016). Inoltre, **i contratti a lungo termine consentono alle imprese di investire nella loro capacità di produzione, aumentando le forniture e riducendo i costi unitari** e, infine, ottenendo utili più elevati (Kremer et al., 2005). Per l'esempio del vaccino contro l'influenza H1N1, si veda il riquadro 4.

In merito alla determinazione del valore degli accordi preliminari di acquisto, è opportuno prendere in considerazione diversi aspetti. Per garantire che l'impresa abbia un margine di profitto per unità di dose, gli accordi devono **bilanciare il prezzo in modo da coprire i costi di R&S scongiurando al contempo il rischio di fissare prezzi eccessivi** (Towse & Kettler, 2005). **La relazione tra la fissazione dei prezzi e i costi di R&S non è tuttavia banale**. I costi di R&S spesso non sono resi pubblici nella loro interezza e occorre inoltre prendere in considerazione la quota di tali costi sostenuta da governi e organizzazioni filantropiche attraverso altri incentivi e sussidi fiscali (Martin et al., 2020; Berndt et al., 2007). Dall'altro lato, gli acquirenti hanno un forte incentivo a mantenere bassi i brezzi degli APA una volta mobilitati gli investimenti privati nella R&S. Un'analisi comparativa che prenda in considerazione i prodotti redditizi esistenti potrebbe aiutare a stabilire il valore da corrispondere al produttore, anche data la difficoltà di prevedere le dimensioni di mercato del prodotto. Tale valore dovrebbe tenere conto del costo di opportunità legato all'impiego delle risorse e delle capacità di produzione disponibili per produrre il medicinale.

Per gli APA che riguardano vaccini in paesi meno sviluppati, si ricorre generalmente a un modello di prezzo a due parti, in cui il paese beneficiario paga i costi di produzione e lo sponsor fornisce entrate supplementari per coprire i costi di R&S e di produzione (Martin et al., 2020; Snyder et al., 2011). Tale approccio assicura un'efficienza dinamica garantendo una convergenza a lungo termine verso il costo marginale (Berndt & Hurvitz, 2005).

Si è detto che gli APA scoraggiano la cooperazione offrendo forti incentivi a mantenere per sé conoscenze e scoperte così da ottenere l'intero mercato (Basheer, 2014). Senza dubbio, il modo in cui sono gestiti i soggetti che accedono al mercato in un secondo momento è fondamentale per il successo degli APA. **L'adozione di una strategia del tipo "chi vince prende tutto" incoraggia l'accesso al mercato e la disponibilità tempestiva di prodotti, determinando sostanziali benefici a livello sanitario**; **tuttavia, il fatto di non coprire le spese di R&S per i soggetti che accedono al mercato in un secondo momento riduce gli incentivi alla concorrenza, arrecando potenzialmente un danno alla società laddove i concorrenti sarebbero in grado di offrire prodotti migliori** (Berndt & Hurvitz, 2005; Towse & Kettler, 2005). Un approccio più ragionevole potrebbe consistere nel premiare i prodotti successivi con un prezzo unitario più basso, in modo da riflettere i minori benefici incrementali offerti rispetto al prodotto iniziale (Berndt et al., 2007).

Infine, gli APA possono **garantire la disponibilità e l'accessibilità** dei medicinali e delle attrezzature mediche, un aspetto fondamentale in caso di emergenze come quella della pandemia di COVID-19. In situazioni di emergenza estrema, gli acquirenti possono diversificare i rischi legati alla produzione di R&S stipulando più APA per prodotti differenti (Thornton et al., 2022).

Finora gli APA sono stati attuati principalmente per l'acquisto di vaccini (si veda il riquadro 4), ma sono state avanzate diverse proposte di stipulare accordi di questo tipo per i medicinali orfani (Boeras et al., 2022; Kremer et al., 2005, 2022). Gli APA possono essere particolarmente utili per l'acquisto dei vaccini, date le esternalità positive che possono emergere in tale ambito. Altre esternalità possono inoltre essere legate alle ricadute transfrontaliere in termini di sviluppo scientifico e tecnologico.

ACCORDI PRELIMINARI DI ACQUISTO

- Minore incertezza in merito alle dinamiche di mercato e alle priorità degli organismi pagatori
- Innovazione orientata ai prodotti ammissibili
- Nessun pagamento in caso di R&S non efficaci
- Migliore accesso

- Necessità di una definizione ex-ante precisa delle caratteristiche del prodotto
- Difficoltà nella fissazione del prezzo ex-ante

Riquadro 4: l'uso degli APA

Le prime discussioni sugli APA si sono tenute negli anni Novanta. All'epoca il Ministero della sanità britannico pubblicò un invito a sviluppare un vaccino contro la meningite C simile a un APA ma senza la garanzia legale di un acquisto finale. Nel 1996, in occasione del vertice del G8 di Denver, le organizzazioni proposero un APA per un programma di acquisto di vaccini contro l'HIV (Towse & Kettler, 2005; Kremer, 2000a).

In seguito a tali discussioni, Kremer (2000a, 2000b) esaminò le applicazioni teoriche degli APA. Nel 2003 il laboratorio di idee senza scopo di lucro "Center for Global Development", con il sostegno della fondazione Bill & Melinda Gates, creò un gruppo di lavoro per lo svolgimento di un programma pilota (Barder et al., 2005). Inizialmente concentrata sulla malaria, l'attenzione si spostò poi sui **vaccini pneumococcici** vista la gravità dell'infezione pneumococcica, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove causava mortalità infantile. Poiché stavano per essere resi disponibili i vaccini di seconda generazione, i vaccini pneumococcici rappresentavano uno studio di caso idoneo per accelerare la produzione e dimostrare la redditività degli impegni (Snyder et al., 2011; Stéphenne, 2011; Kremer et al., 2020). Nel 2007 l'Alleanza GAVI, con il sostegno della fondazione Bill & Melinda Gates e di cinque paesi donatori (Canada, Italia, Norvegia, Regno Unito e Russia), lanciò l'impegno anticipato di mercato per lo pneumococco. La maggior parte della letteratura attesta gli effetti fortemente positivi del programma di impegno anticipato di mercato per lo pneumococco. I vaccini pneumococcici di seconda generazione si sono diffusi più rapidamente nei paesi in via di sviluppo rispetto a quelli di prima generazione, determinando notevoli benefici a livello sociale (Snyder et al., 2011). La diffusione del vaccino pneumococcico si è rivelata efficace in termini di costi in 69 dei 72 paesi ammissibili al programma dell'Alleanza GAVI (Tasslimi et al., 2011). Nel 2016 il vaccino era stato distribuito in 60 paesi ammissibili su 73 e nel 2020 aveva evitato 570 000 futuri decessi nei paesi sostenuti dall'alleanza GAVI (segretariato dell'Alleanza GAVI, 2020). Durante l'epidemia dovuta al virus H1N1 molti paesi hanno messo in atto accordi preliminari di acquisto per assicurarsi i vaccini (Thornton et al., 2022). Nel 2009, 20 paesi sviluppati su 53 hanno corrisposto agli sviluppatori una "commissione per la preparazione alle pandemie", garantendosi l'accesso prioritario ai vaccini contro l'H1N1 tre mesi dopo che l'OMS lo aveva dichiarato un'emergenza sanitaria pubblica di portata internazionale (Thornton et al., 2022; Turner, 2016).

Gli APA sono stati impiegati con successo anche nel caso della **febbre da virus Zika**. Dopo l'annuncio da parte dell'OMS che la febbre da virus Zika aveva cessato di essere un'emergenza

sanitaria pubblica di portata internazionale, l'UNICEF e l'Agenzia degli Stati Uniti per lo sviluppo internazionale hanno istituito un APA per i test diagnostici rapidi per il virus Zika. L'impegno ha previsto due inviti nel periodo compreso fra il 2017 e il 2019, che hanno portato allo sviluppo di tre prodotti ammissibili da parte di due imprese. L'UNICEF si è impegnata ad acquistare 1,2 milioni di test nell'arco di tre anni, spingendo i produttori ad aumentare gli investimenti nella R&S e a garantire l'accesso a test diagnostici rapidi accurati e a prezzi contenuti (Boeras et al., 2022; Thornton et al., 2022; UNICEF, 2019).

Durante la **pandemia di COVID-19** l'UNICEF ha fatto ricorso agli APA per l'acquisto di dispositivi di protezione individuale e di desametasone, un medicinale che aveva mostrato di poter ridurre la mortalità da COVID-19 per alcuni pazienti (Thornton et al., 2022; The Recovery Collaborative Group, 2021). Gli APA sono stati inoltre usati con diversi produttori di vaccini, in modo da aumentare le probabilità di ottenerne almeno uno (Kremer et al., 2022). Allo stesso tempo, tuttavia, il ricorso agli APA durante la recente pandemia ha offerto importanti insegnamenti in merito alla distribuzione dei vaccini a livello mondiale e alla pertinenza delle specifiche dei prodotti per gli APA stessi. Mentre i paesi ad alto e medio reddito hanno compiuto notevoli progressi nella vaccinazione delle rispettive popolazioni, raggiungendo quasi l'obiettivo della somministrazione di due dosi di vaccino entro il giugno 2022, i paesi a basso reddito sono rimasti indietro riuscendo nello stesso periodo a completare il ciclo vaccinale per meno di un quarto delle loro popolazioni (Borges et al., 2022). Fra le ragioni degli evidenti squilibri nelle consegne dei vaccini rientrano ritardi nella sottoscrizione di accordi di acquisto e il potere contrattuale limitato dei paesi a basso reddito riguardo alla consegna dei vaccini (Agarwal & Reed, 2022).

3.7. Modelli di abbonamento:

Il modello di pagamento di un abbonamento (anche noto come garanzia delle entrate, modello "Netflix" o modello "all you can eat") prevede il pagamento di una **somma forfettaria** da parte degli acquirenti al produttore per un determinato periodo di tempo, **slegando pertanto le entrate dal volume di medicinali venduti**. I modelli di abbonamento, classificati come incentivi pull, premiano le aziende farmaceutiche per i prodotti efficaci, **riducendo l'incertezza della domanda cui esse sono esposte** e offrendo pertanto prevedibilità finanziaria. Si tratta di strumenti simili agli APA, da cui differiscono tuttavia per il fatto che, mentre gli APA valorizzano la quantità acquistata dagli sponsor, i modelli di abbonamento offrono una fornitura illimitata in cambio del pagamento da parte degli sponsor. Come nel caso degli APA, le garanzie in termini di entrate consentono ai produttori di medicinali generici e biosimilari di valutare la data di accesso al mercato prevista (Barlow et al., 2022; Anderson & Mossialos, 2020).

I modelli di abbonamento sono stati attuati per i trattamenti contro l'epatite C dal governo australiano e dagli stati della Louisiana e di Washington, negli Stati Uniti. Tali contratti di finanziamento tramite abbonamento **forniscono un accesso illimitato ai medicinali**. Nel 2015 l'Australia ha stipulato un contratto quinquennale destinando fino a 776 milioni di USD ai medicinali contro l'epatite C, il che ha portato a un aumento dell'accesso ai trattamenti pari al 550 % e a un risparmio stimato per il governo di 4,9 miliardi di USD. Gli stati della Louisiana e di Washington hanno di recente concluso accordi di abbonamento simili rispettivamente con Asegua Therapeutics e AbbVie Inc. (Cherla et al., 2021; Liu et al., 2020).

Towse et al. (2017) hanno proposto modelli di abbonamento per stimolare lo sviluppo di antimicrobici offrendo incentivi e pagamenti fissi per i prodotti che offrono buone prestazioni. Detti

modelli possono anche **promuovere un'adeguata stewardship antibiotica slegando il pagamento dai consumi e riducendo gli incentivi delle imprese a stimolare le vendite** (Anderson et al., 2023a)**.** La Svezia e l'Inghilterra stanno conducendo sperimentazioni su diverse versioni del modello di pagamento di un abbonamento per gli antimicrobici.

In Svezia la fase pilota, della durata prevista di due anni con una possibilità di estensione, è stata avviata nel 2020 dall'Agenzia per la salute pubblica. Il pagamento è stato solo parzialmente slegato dai volumi di vendita, prevedendo una componente dell'abbonamento fissa e una variabile in base alle dotazioni per i trattamenti. Quattro aziende farmaceutiche hanno ricevuto un rimborso di almeno 400 000 EUR all'anno per ciascun prodotto affinché conservassero una scorta di sicurezza di cinque antimicrobici, garantendo la fornitura agli ospedali entro 24 ore dal momento dell'ordine (Global AMR R&D Hub & WHO, 2023; Outterson et al., 2022; Gotham et al., 2021). Il meccanismo di abbonamento **ha garantito efficacemente l'accesso agli antimicrobici** in un paese caratterizzato da una popolazione troppo ridotta per attrarre i produttori e questi ultimi si sono posti in maniera positiva rispetto all'accordo[38]. In questo caso, il modello **non è stato concepito per incoraggiare la R&S per lo sviluppo di nuovi antimicrobici**, ma piuttosto come strategia per garantire l'accesso ai medicinali.

Nel Regno Unito nel luglio 2019 il Dipartimento per l'assistenza sanitaria e sociale ha annunciato la sperimentazione di un modello pilota di abbonamento. A differenza del caso svedese, questo sistema **slega completamente l'acquisto degli antimicrobici dai volumi di vendita**, offrendo ai produttori un'entrata annuale predeterminata per garantire l'accesso ai medicinali indipendentemente dai livelli di utilizzo. La sperimentazione mirava a garantire l'accesso agli antimicrobici esistenti e a stimolare gli investimenti nella R&S di nuovi antibatterici efficaci (Gotham et al., 2021).

Sulla base delle esperienze promettenti di Svezia e Regno Unito, l'Azione comune dell'UE sulla resistenza antimicrobica e le infezioni associate all'assistenza sanitaria (JAMRAI) ha suggerito l'attuazione di un modello volontario di abbonamento dell'UE per gli antimicrobici, coordinato dalla Commissione europea. Tale meccanismo di incentivo sarebbe **realizzabile dal punto di vista finanziario sia a livello europeo che a livello nazionale**. La Commissione, infatti, condividerebbe una parte della pressione finanziaria legata al pagamento dell'abbonamento con gli Stati membri, i quali a loro volta potrebbero pianificare la restituzione del pagamento nell'arco di diversi anni, consentendo così la prevedibilità dei costi (Andersonet al., 2023a). Tuttavia, come sottolineato da Dubois et al. (2022), attuare questo sistema di incentivi a livello dell'UE comporterebbe **difficoltà nel raggiungere un consenso sull'entità delle quote di pagamento di ciascun paese**. L'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) ha ulteriormente esaminato la possibilità di integrare le entrate derivanti dalle vendite con garanzie di entrate (Commissione europea & HERA, 2023).

I modelli di abbonamento per lo sviluppo di antimicrobici sono attualmente in fase di considerazione anche negli Stati Uniti, dove nel 2020 è stata presentata una proposta di legge intesa ad autorizzare l'attuazione di contratti di abbonamento per gli antimicrobici, che è stata poi nuovamente sottoposta al Congresso nell'aprile 2023. Il Pioneering Antimicrobial Subscriptions To End Up surging Resistance Act del 2021 (PASTEUR Act) (legge per aprire la strada agli abbonamenti sugli antimicrobici al fine di interrompere l'aumento della resistenza, o legge PASTEUR) ha proposto

[38] https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/tillganglighet-till-antibiotika/

l'istituzione di una commissione per gli antimicrobici di urgente necessità, garantendo un abbonamento decennale agli sviluppatori di nuovi medicinali che fanno fronte alle più importanti esigenze mediche insoddisfatte. Il Dipartimento per i servizi sanitari e umani ha avviato le azioni necessarie per promuovere un sistema di pagamento simile in caso di mancata approvazione del PASTEUR Act (Global AMR R&D Hub, OMS, 2023; Outterson et al., 2022; Clancy & Hong Nguyen, 2020).

Nei paesi del G7 e in sette altri paesi europei ad alto reddito è stata valutata l'accessibilità di nuovi antibatterici concentrandosi sugli antimicrobici approvati a partire dal 2010 (Outterson et al., 2022). La maggior parte dei medicinali considerati è risultata accessibile solo negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Svezia. Alla luce dei problemi legati all'accesso agli antimicrobici, anche il Giappone e il Canada stanno programmando di ricorrere presto a modelli di abbonamento in tale settore (Anderson et al., 2023a). Vu et al. (2020) propongono un modello di abbonamento per i paesi ad alto reddito mirato all'acquisto un portafoglio di vaccini per le malattie infettive esistenti, mostrandone la fattibilità finanziaria e i potenziali vantaggi economici Cherla et al. (2021) suggeriscono invece l'attuazione di modelli di abbonamento per il trattamento delle malattie rare attraverso l'attuazione di diversi bandi gara con alternative terapeutiche brevettate.

MODELLO DI ABBONAMENTO

- Il premio è slegato dalle quantità vendute
- Migliore accesso

- Difficoltà nella fissazione del prezzo ex-ante
- Difficoltà nella definizione del contributo di ciascuno Stato membro nel contesto dell'UE

3.8. Premi per l'innovazione

L'idea alla base dei premi per l'innovazione (anche noti come "premi di incentivo") consiste nell'assegnazione di premi in denaro o di riconoscimenti a singoli od organizzazioni che sviluppano con successo prodotti o soluzioni rivoluzionari. A differenza dei brevetti, **i premi per l'innovazione si incentrano sulla remunerazione dei risultati piuttosto che sulla garanzia di diritti di esclusiva**.

Il primo esempio di premio per l'innovazione risale probabilmente al 1714, con la creazione del Longitude Prize da parte del governo britannico. Nel corso del tempo questi premi sono stati applicati in diversi settori, compresi l'agricoltura, gli studi e le applicazioni aerospaziali e le soluzioni per l'energia. **L'ambito naturale di applicazione dei premi per l'innovazione sono i settori in cui il decisore politico dispone di informazioni sufficienti per definire chiaramente le proprietà di una soluzione**, ma non possiede le conoscenze e le competenze necessarie per affrontare efficacemente la sfida (Wright, 1983).

Un rischio da evitare è che i premi siano assegnati a innovazioni che non saranno messe a disposizione dei pazienti. Tale questione può essere affrontata utilizzando altri strumenti che sfruttano meccanismi di incentivo simili, come i **premi per l'ingresso sul mercato** o gli **impegni anticipati di mercato** (Kremer & Williams, 2009). In tali casi, la disponibilità della tecnologia è un

presupposto per l'erogazione dei pagamenti. Anche **i pagamenti per i traguardi intermedi della R&S** condividono alcune caratteristiche fondamentali con i premi. Tuttavia, in questo caso i pagamenti sono erogati al raggiungimento di fasi di sviluppo predeterminate, tipicamente nelle fasi finali del processo di R&S.

Per quanto riguarda l'innovazione legata alle questioni sanitarie, i premi risultano interessanti per due caratteristiche principali: i) la loro **capacità di premiare gli sforzi di R&S in ambiti caratterizzati dalla presenza di esigenze mediche insoddisfatte e/o innovazioni rivoluzionarie** e ii) il loro **potenziale di offrire prezzi inferiori rispetto alle situazioni in cui i brevetti garantiscono un potere di monopolio**. Mentre il primo vantaggio citato esiste indipendentemente dal fatto che i premi siano usati come sostituti delle forme esistenti di protezione della PI o come strumenti aggiuntivi a questi, il secondo **si manifesta in caso di sostituzione dei brevetti con i premi**. Un processo attualmente in corso legato all'introduzione di un premio per l'innovazione è il Longitude Prize 2014, che premierà una squadra di innovatori che sarà riuscita a sviluppare un esame diagnostico decentrato in grado di conservare gli antibiotici per le generazioni future. Un aspetto interessante di questo esempio è il fatto che la resistenza antimicrobica è stata scelta dal pubblico britannico fra un'ampia gamma di argomenti, mostrando quanto il pubblico sia consapevole della gravità della minaccia in questione.

Per quanto riguarda l'**attuazione** dei premi per l'innovazione, una decisione fondamentale e talvolta trascurata riguarda l'uso degli stessi, ossia se questi debbano essere utilizzati **in aggiunta ai brevetti o in loro sostituzione**. I contributi teorici tendono a considerare i premi come sostituti dei brevetti, mentre nelle applicazioni concrete essi sono concepiti come strumenti supplementari (Murray et al., 2012).

Un altro aspetto fondamentale nella fase di attuazione è una **chiara definizione degli obiettivi specifici e delle condizioni di successo** (Kalil, 2006). Qualora si ponga come condizione di successo il fatto di sviluppare il prodotto migliore di una determinata categoria, il rispetto di tale condizione può essere difficile da valutare al momento dell'ingresso del prodotto sul mercato (Boluarte & Schulze, 2022). Come sarà ulteriormente discusso in seguito, anche la **definizione dell'entità efficiente del premio** è un aspetto cruciale (Kay, 2011). La complessità della governance è un fattore spesso trascurato ma estremamente importante (Murray et al., 2012), in particolare nel contesto della legislazione farmaceutica dell'UE, in cui possono sorgere problemi di coordinamento sia all'interno dell'UE che con gli incentivi previsti da altri paesi. **Fra le sfide interne all'UE rientra la definizione dei contributi nazionali per finanziare i premi.**

Il fatto che questo strumento non sia al momento applicato in maniera sistematica rende difficile trarre conclusioni solide e basate su dati concreti in merito al suo effetto sull'innovazione. La scarsità delle applicazioni fa sì che i dati esistenti si basino essenzialmente su analisi di studi di caso, che hanno tuttavia una validità esterna limitata. In generale, tuttavia, le esperienze esistenti sembrano suggerire che **i premi sono efficaci nell'attrarre gli sforzi di R&S**, tendono ad **attrarre** l'interesse di **sviluppatori diversi** e offrono un'opportunità di **collaborazione fra svariati attori**, anche fra quelli che precedentemente non erano consolidati nel settore (Kay, 2011). Infine, i premi possono offrire incentivi che esulano dal mero valore economico ricevuto, perché i concorrenti possono attribuire un valore significativo anche alle implicazioni dei premi in termini di **reputazione** (Brunt et al., 2012). L'impatto dei premi dipende tuttavia da quanto la loro entità e i vantaggi a essi associati siano attrattivi per gli investitori. La percezione di una concorrenza eccessiva influenza le decisioni degli investitori in materia di R&S, giacché **alcuni di essi sono scoraggiati da una concorrenza eccessiva** (Fullerton & McAfee, 1999). Questo effetto può essere attenuato premiando più partecipanti secondo regole ben definite. Un'altra questione, talvolta trascurata, è se i premi distribuiscano in maniera efficiente le risorse sociali. A seconda del numero di partecipanti, **può esistere il rischio di un investimento eccessivo**, vale a dire un livello di

investimento tale per cui i costi superano i vantaggi marginali previsti a livello sociale (Murray et al., 2012), nonché il **rischio di duplicazione dei costi di R&S** (Maurer & Scotchmer, 2004).

L'esistenza di applicazioni limitate nel mondo reale impedisce di trarre conclusioni chiare sull'efficacia dei premi per l'innovazione come incentivi per affrontare le esigenze mediche insoddisfatte. Tuttavia, le caratteristiche di tali strumenti e i pochi dati disponibili suggeriscono che i premi per l'innovazione sono strumenti di incentivo potenzialmente interessanti, purché siano soddisfatte determinate condizioni. Una sostituzione sistematica dei brevetti con i premi è una soluzione rischiosa e difficilmente percorribile. **L'introduzione dei premi come strumenti aggiuntivi rispetto agli incentivi esistenti è invece un approccio più realizzabile, che consente di trarre informazioni utili dal mondo reale e di limitare i rischi normativi** (Kremer & Williams, 2009). Un'ulteriore possibilità sarebbe offrire ai produttori la possibilità di scegliere fra un premio e i diritti di proprietà intellettuale (Shavell & Van Ypersele, 2001). Definire obiettivi precisi, in particolare in termini di esiti per i pazienti, può essere complicato. Nel caso degli **antimicrobici** l'individuazione degli obiettivi è tuttavia relativamente semplice e gli attuali investimenti in R&S sono considerati ampiamente insufficienti. Ciò rende questo ambito terapeutico particolarmente interessante per l'introduzione dei premi. In questo caso, i premi dovrebbero **fungere da incentivi complementari ai brevetti**, soprattutto considerando i potenziali svantaggi di un calo dei prezzi degli antimicrobici. Più in generale, nell'ambito degli antimicrobici, i premi, così come qualsiasi altra strategia intesa a stimolare l'innovazione, dovrebbero essere inseriti in una strategia più ampia per assicurare l'uso adeguato delle opzioni terapeutiche disponibili[39].

PREMI PER L'INNOVAZIONE

- Innovazione orientata ai prodotti ammissibili
- Se usati in sostituzione delle esclusive, sono slegati dalle quantità vendute e consentono di migliorare l'accesso ai medicinali
- Offrono un incentivo aggiuntivo se usati parallelamente ad altri strumenti
- Possibilità di premiare le innovazioni rivoluzionarie
- Possibilità di condizionare i pagamenti all'efficace introduzione di un prodotto sul mercato

- Difficoltà nella definizione del contributo di ciascuno Stato membro nel contesto dell'UE
- Difficoltà nella fissazione del prezzo ex-ante
- Rischio di investimenti eccessivi e di duplicazione degli sforzi di R&S

3.9. Crediti d'imposta

I crediti d'imposta sono una tipologia specifica di sgravio o abbuono fiscale garantita dai governi per effetto della quale **una certa percentuale dei costi di R&S ammissibili sostenuti da un'azienda farmaceutica è dedotta dai suoi oneri fiscali** (OCSE, 2023). I crediti d'imposta fungono

[39] In una relazione commissionata dal governo britannico Jim O'Neill ha presentato una proposta che mira a conciliare questi due obiettivi. Cfr. https://amr-review.org/.

generalmente da **incentivi push**, poiché sono forniti durante il processo di sviluppo, indipendentemente dal conseguimento di un prodotto efficace (Harris, 2018; Anderson, 2009).

I crediti d'imposta fanno parte di programmi più ampi di incentivo alla R&S per lo sviluppo di medicinali orfani adottati da diversi paesi (si veda la tabella 2). Oltre alle malattie rare, i crediti d'imposta sono stati usati per stimolare la R&S in numerosi ambiti clinici. Il Biotech and New Pharmaceutical Development Act (Biopharmaceutical Act) (legge sulle biotecnologie e lo sviluppo di nuovi medicinali, o legge sui medicinali biologici), approvata nel 2007 a Taiwan, è un programma di incentivi che mira a stimolare le attività di innovazione nell'industria della biotecnologia e dei nuovi medicinali facendo ampio ricorso ai crediti d'imposta Liang & Liu, 2021; Hsieh et al., 2009). Le imprese produttrici di farmaci biologici che usufruiscono di tale legge hanno mostrato miglioramenti notevoli delle loro attività di innovazione (Liang & Liu, 2021). Diversi paesi dell'UE (ad esempio, Belgio, Francia, Italia e Spagna) offrono crediti d'imposta per la R&S a imprese coinvolte in specifiche attività di R&S, anche nel settore farmaceutico. Le caratteristiche dei crediti d'imposta possono variare da un paese all'altro, dato che **gli Stati membri dell'UE mantengono il controllo sulle proprie politiche fiscali** (OCSE, 2023). Questi incentivi fiscali dal lato dell'offerta sono talvolta integrati da politiche di agevolazione fiscale più specifiche. Ad esempio, i Paesi Bassi prevedono crediti d'imposta per le start up ad alta tecnologia che investono nella R&S per le malattie rare; analogamente, in Francia i produttori di trattamenti per le malattie rare sono esentati da alcune tasse (Health and Safety, 2015). Nell'aprile 2002 il governo britannico ha introdotto crediti d'imposta per tutti i produttori farmaceutici coinvolti in attività di R&S, prevedendo ulteriori benefici fiscali per le aziende farmaceutiche che svolgono attività di R&S sui vaccini e i medicinali volti al trattamento di tubercolosi, malaria e HIV/AIDS (Health and Safety, 2002).

Per la loro stessa natura di incentivi push **i crediti d'imposta potrebbero essere estremamente efficaci nel sostenere gli sponsor nei momenti iniziali delle fasi di sviluppo**. Tali benefici fiscali, infatti, riducono il costo marginale delle attività di R&S, consentendo ai produttori di intraprendere e sostenere economicamente i processi innovativi e spingendoli altresì a farlo (Grabowski & Moe, 2008; Yin, 2008). Inoltre, i crediti d'imposta hanno una maggiore probabilità rispetto ai sussidi diretti di influenzare la decisione degli sponsor di impegnarsi in attività di R&S. In primo luogo, questo meccanismo di finanziamento opera in maniera decentrata, **riducendo le possibilità di azzardo morale (poiché il produttore deve investire nella R&S per poter ottenere i vantaggi fiscali) e di parassitismo (poiché lo sponsor sostiene comunque una parte dei costi di R&S)** (Liang & Liu, 2021; Grabowski & Moe, 2008; Grabowski, 2005). Inoltre, essendo **meno esposti alle revisioni di bilancio rispetto ai programmi di sovvenzionamento**, i crediti d'imposta tendono a essere più stabili nel tempo (Harris, 2018).

Come altre forme di incentivo, **i crediti d'imposta offrono incentivi limitati per le malattie ultra-rare** (Harris, 2018; Yin, 2008). **Gli incentivi push, compresi i crediti d'imposta, hanno meno probabilità rispetto a quelli pull di portare a una concentrazione degli sforzi di R&S verso le malattie con una prevalenza comparativamente elevata fra quelle della classe delle malattie rare** (Gamba et al., 2021; si veda il riquadro 3).

Fra i limiti dei crediti d'imposta rientra il fatto che, per loro stessa natura, **fungono da incentivo solo per le imprese che registrano utili**. Di conseguenza, il loro impatto sui soggetti che non fabbricano prodotti in grado di generare utili, come le piccole imprese biotecnologiche, può essere limitato. Pertanto, **i crediti d'imposta sono più convenienti per le aziende farmaceutiche consolidate** (Harris, 2018; Valverde et al., 2012; Yin, 2008). Inoltre, gli incentivi fiscali dal lato dell'offerta **possono rivelarsi estremamente costosi per i governi e i contribuenti, dal momento che non sono contenuti da un limite di spesa predeterminato** (Harris, 2018).

CREDITI D'IMPOSTA

- Correlazione limitata fra l'entità dell'incentivo e la dimensione del mercato

- Impatto limitato o assente per i produttori che non registrano utili o registrano utili limitati
- Impatto sul bilancio più complesso da prevedere rispetto a quello dei sussidi diretti

3.10. Quadro della scienza aperta

Benché non esista una definizione formale di scienza aperta, questa può essere descritta come lo **sforzo di rendere liberamente accessibili al pubblico i risultati primari della ricerca** (OCSE, 2015).

I risultati delle **ricerche di base**, principalmente finanziate dal settore pubblico tramite università pubbliche e centri di ricerca e da organizzazioni filantropiche (Panteli & Edwards, 2018; Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, 2009) sono **spesso liberamente accessibili** (Florio et al., 2023). Anche alcuni partenariati pubblico-privato, come Open Source Drug Discovery, Open Source Malaria, lo Structural Genomics Consortium, Sage Bionetworks e l'Agora Open Science Trust, seguono un modello di scienza aperta.

In un modello di scienza aperta **il diritto di proprietà intellettuale può essere utilizzato** per impedire ad altri di chiedere la protezione brevettuale e **far sì che le innovazioni siano liberamente accessibili**. **In alternativa, i ricercatori possono affidarsi a norme contrattuali o sociali**: questo meccanismo determina una riduzione dei costi, dal momento che non vi è alcuna necessità di sostenere le spese per l'ottenimento del brevetto (OCESE, 2011). Mentre OpenSource Drug Discovery e l'iniziativa Drugs for Neglected Diseases utilizzano il diritto di proprietà intellettuale per garantire il libero accesso alle innovazioni, prevedendo una licenza non esclusiva per le innovazioni brevettate (Sugumaran, 2012)[40], lo Structural Genomics Consortium, che si concentra principalmente sulle fasi iniziali della R&S, non brevetta i risultati delle ricerche né permette ai suoi membri di farlo (Stevens et al., 2016). Lo stesso vale per l'Agora Open Science Trust, i risultati delle cui ricerche continuano tuttavia a beneficiare dell'esclusiva di mercato garantita ai medicinali orfani in molti paesi nonché dell'esclusiva dei dati. Tali esclusive offrono incentivi commerciali per la produzione e la distribuzione di prodotti efficaci[41].

Il quadro della scienza aperta è stato adottato per la prima volta nel settore della bioinformatica, un ambito la cui iniziativa più nota è stata il Progetto genoma umano (Munos, 2006), ed è più spesso adottato per banche dati, modelli, strumenti di ricerca e tecnologie delle piattaforme. Per queste attività di PI le spese sono ridotte (Balasegaram et al., 2017), mentre i costi di brevetto rappresentano un ostacolo (Stevens et al., 2016); inoltre, tali attività contribuiscono allo sviluppo dei medicinali ma in misura non chiara. Il quadro della scienza aperta è stato **adottato anche per quegli ambiti clinici caratterizzati da dimensioni di mercato molto ridotte, in cui l'esclusiva ha un ruolo limitato**

[40] https://dndi.org/advocacy/pro-access-policies-intellectual-property-licensing/.

[41] https://www.agoraopensciencetrust.org/our-drug-development-business-model.

nella promozione dell'innovazione e in cui il modello guidato dagli utili non riesce a produrre innovazioni significative (Sugumaran, 2012). Un'eccezione a tale riguardo è rappresentata dall'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, un'organizzazione italiana senza scopo di lucro che si concentra su diversi ambiti terapeutici, sia redditizi che non redditizi. Pur essendo principalmente adottato per la ricerca di base (UN, 2016), il modello della scienza aperta **è stato impiegato con successo anche per le ultime fasi di R&S** dall'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, dall'Agora Open Science Trust e dall'iniziativa Drugs for Neglected Diseases. Un altro ambito in cui il quadro della scienza aperta potrebbe essere particolarmente produttivo è quello del **riposizionamento dei medicinali** (Balasegaram et al., 2017), come evidenziato dal caso del fexinidazolo (Wyllie et al., 2012; Torreele et al., 2010). Durante la pandemia di COVID-19 molte iniziative di scienza aperta si sono concentrate proprio sul riposizionamento[42].

Rendendo l'innovazione immediatamente disponibile a tutti, **la scienza aperta accelera l'accumulazione e l'applicazione della conoscenza** (Munos, 2006) **e il ritmo dello sviluppo** (ONU, 2016). È quello che è accaduto durante la pandemia di COVID-19, quando la struttura proteica del virus è stata resa pubblica attraverso l'archivio Protein Data Bank di RCSB, consentendo così agli scienziati di tutto il mondo di studiare quali molecole avrebbero potuto interagire con il virus. Come evidenziato dall'esperimento naturale costituito dagli accordi stipulati dagli istituti sanitari nazionali statunitensi per consentire l'accesso libero ai metodi per la generazione di topi con caratteristiche specifiche tramite ingegneria genetica, la scienza aperta **stimola anche la partecipazione di nuovi ricercatori, determina un aumento delle attività di R&S e favorisce attività di R&S di seconda generazione diversificate, oltre a promuovere il conseguimento di nuovi risultati** (Murray et al., 2016). Inoltre, incoraggia la **partecipazione dei pazienti** (Balasegaram et al., 2017).

La scienza aperta aumenta altresì l'efficienza del processo di R&S limitando la duplicazione degli investimenti nelle relative attività: i nuovi studi possono infatti sfruttare le conclusioni degli studi precedenti, compresi quelli che non hanno avuto esiti positivi (Balasegaram et al., 2017; Moon et al., 2012). La scienza aperta potrebbe inoltre **ridurre il pericolo che i pazienti siano esposti a rischi indebiti** legati alle sperimentazioni cliniche e causati dalla diffusione di informazioni selezionate solo sulle ricerche favorevoli (Gøtzsche, 2011).

Riducendo i costi dell'innovazione, **i meccanismi di messa in comune di risorse, come ad esempio la scienza aperta e i partenariati pubblico-privato, consentono di stabilire prezzi più contenuti** (Suleman et al., 2020). Infine, **basandosi su incentivi diversi dai ritorni finanziari, la scienza aperta riorienta le scelte di R&S e le priorità in materia di salute pubblica** (Balasegaram et al., 2017).

Le attuali iniziative di scienza aperta si basano fortemente su **fondi pubblici e finanziamenti da parte di donatori** (Moon et al., 2012). Dal momento che sempre più progetti sono sviluppati seguendo un approccio di scienza aperta, per il futuro si potrebbero valutare meccanismi di finanziamento innovativi (Balasegaram et al., 2017).

[42] https://www.ospfound.org/open-research-platform.html.

QUADRO DELLA SCIENZA APERTA

- Maggiore efficienza della R&S dovuta alla limitata duplicazione degli sforzi di R&S
- Migliore sfruttamento delle ricadute di conoscenza
- Maggiore accessibilità economica
- Migliore allineamento fra le decisioni di investimento nella R&S e le priorità di salute pubblica

- Ricorso a fondi pubblici e finanziamenti di donatori

3.11. Partenariati pubblico-privato

Le complesse forze economiche e normative e la maggiore complessità delle patologie affrontate, come pure il calo registrato nella produttività della R&S e nel numero di nuovi prodotti lanciati nel primo decennio del secolo (de la Torre & Albericio, 2023) ha stimolato, a partire dagli anni Duemila, l'elaborazione di un nuovo modello di business, basato sui partenariati pubblico-privato (PPP) (Vertinsky, 2022; de Vrueh & Crommelin, 2017).

I PPP sono **accordi a lungo termine fra una o più istituzioni pubbliche, da un lato, (compreso il mondo accademico e le autorità di regolamentazione) e partner privati, dall'altro. Essi possono includere anche altri portatori di interessi**, come enti di beneficenza e fondazioni (che forniscono fondi, ma agiscono anche come intermediari di fiducia o broker per le attività di PI) (de Vrueh & Crommelin, 2017), rappresentanti di organismi pagatori pubblici e privati e associazioni di pazienti (che possono essere utili per collegare i propri membri alle sperimentazioni cliniche, così da garantire che siano tenute in considerazione le esigenze dei pazienti) (de Vrueh & Crommelin, 2017; Sebelius, 2011). **Condividendo capitale e costi, i PPP distribuiscono il rischio tra un portafoglio diversificato di soggetti, risultando interessanti sia per i governi che per il settore privato** (Vertinsky, 2022). Dal momento che coinvolgono soggetti esistenti, i partenariati possono essere organizzati anche in un arco di tempo ristretto (Garattini et al., 2022).

I PPP riuniscono attori che tradizionalmente svolgono ruoli differenti nel continuum della R&S (Drolet & Lorenzi, 2011) e uniscono altresì due diversi sistemi di creazione della conoscenza (de Vrueh & Crommelin, 2017). I partner possono condividere dati, competenze e risorse e utilizzare risorse distribuite tra soggetti differenti. Quest'**integrazione** consente di superare la frammentazione e la condivisione insufficiente della conoscenza (Goldman et al., 2013) e di sfruttare le competenze complementari, determinando una **migliore efficacia della ricerca** e **risultati significativi** in termini di modelli, banche dati e strumenti (de Vrueh & Crommelin, 2017; Goldman et al., 2013). Inoltre, la cooperazione fra partner differenti **permette a un maggior numero di medicinali di superare tutte le fasi del processo di ricerca**, arrivando dai laboratori agli ospedali (Sebelius, 2011). I trattamenti possono inoltre essere sviluppati in un **arco di tempo più ridotto**, come mostrato dal rapido sviluppo dei vaccini da parte dei PPP nel caso della COVID-19

I PPP possono adottare strategie di PI differenti per la gestione delle attività di conoscenza precedenti dei partner (PI relativa alla conoscenza di base) e della conoscenza a valle generata dal PPP (PI relativa alla conoscenza acquisita). **Diversi PPP hanno adottato un approccio di scienza aperta** (de Vrueh & Crommelin, 2017), che ha consentito loro di svolgere attività di ricerca

indipendentemente dai ritorni economici immediati. Affinché i partenariati siano efficaci, **sono** tuttavia **necessarie strategie chiare in materia di PI** (Stevens et al., 2016).

Inoltre, **è fondamentale allineare le missioni e definire chiari accordi in materia di premi per garantire che la condivisione dei benefici fra il pubblico e il privato rifletta la condivisione dei rischi e dei costi** (Vertinsky, 2022; de Vrueh & Crommelin, 2017). A tal fine, nell'accordo di partenariato possono essere incluse condizioni in materia di accessibilità, anche economica. Ad esempio, fino al 1995 le collaborazioni e gli accordi di licenza degli istituti sanitari nazionali statunitensi erano regolati da una clausola di fissazione equa del prezzo, che tuttavia è stata successivamente eliminata per stimolare le collaborazioni e le attività di commercializzazione (Mazzucato & Li, 2021). Anche la definizione ex-ante dei premi può comportare alcune sfide, a causa della difficoltà di prevedere gli esiti della R&S (Vertinsky, 2022).

La maggior parte dei PPP si concentra su ambiti poco interessanti per le aziende farmaceutiche, vale a dire **argomenti di ricerca di tipo precompetitivo**. Fra questi rientrano nuovi concetti scientifici (ad esempio, nuovi strumenti per la scoperta di medicinali, modelli per la previsione di potenziali effetti collaterali e nuovi approcci per la stratificazione dei pazienti) e infrastrutture (ad esempio, banche dati). I risultati di questi tipi di ricerche sono importanti per l'industria, i pazienti e le agenzie di regolamentazione (de Vrueh & Crommelin, 2017; Goldman et al., 2013). I PPP possono inoltre **stimolare la competitività del settore farmaceutico**, come nel caso dell'iniziativa sui medicinali innovativi (IMI), un partenariato fra la Commissione europea e la Federazione europea delle associazioni delle industrie farmaceutiche (EFPIA) (Goldman et al., 2013).

Un'altra forma di PPP è costituita dai **partenariati per lo sviluppo dei prodotti**, che si concentrano sullo **sviluppo** (benché la produzione possa essere esternalizzata) e l'**accessibilità dei prodotti** (de Vrueh & Crommelin, 2017; Stevens et al., 2016), in cui le parti concordano in anticipo un livello di utili accettabile[43]. Questi partenariati si concentrano sulle EMI, come nel caso dell'iniziativa Drugs for Neglected Diseases, della Medicines for Malaria Venture e della Global Alliance for Tubercolosis Drug Development. Detti partenariati hanno dimostrato la loro capacità di portare rapidamente nuovi prodotti sul mercato (Bompart et al., 2011) **operando in condizioni di forti limiti di bilancio** (Ploumen & Schippers, 2017), **senza sostenere costi di commercializzazione e spesso basandosi su modelli di scienza aperta per ridurre i costi di R&S**[44]. **L'obiettivo dell'accessibilità è conseguito tramite il ricorso a licenze non esclusive** (si veda il riquadro 1), come nel caso dell'iniziativa Drugs for Neglected Diseases[45], tramite **il trasferimento dei medicinali al settore privato imponendo limiti di prezzo**, come nel caso di M4K Pharma (Wong et al., 2019)[46], **o attraverso l'applicazione di un modello che non prevede la correlazione tra il prezzo dei medicinali e i costi di R&S** (Suleman et al., 2020) e in cui i medicinali sono venduti a prezzi non lontani dai costi di produzione (Moon et al., 2012). Questo modello è agevolato da costi di sviluppo più bassi (Suleman et al., 2020) e da specifici accordi fra i partner in materia di redditività. I partenariati per lo sviluppo di prodotti offrono inoltre il vantaggio di fornire **informazioni trasparenti sui costi di R&S** (Garattini et al., 2022; Ploumen & Schippers, 2017), il che può rivelarsi utile per consentire al settore pubblico di definire altri sistemi di incentivi (come ad esempio i premi). Infine, la presenza di attori senza scopo di lucro in un mercato oligopolistico popolato da imprese private può determinare un **aumento del benessere sociale**, dal momento che la collusione è resa più difficile e il comportamento delle aziende orientato alla massimizzazione degli utili è influenzato

[43] https://www.fairmedicine.eu/en/our-approach/how-does-fair-medicine-work/.

[44] https://dndi.org/advocacy/transparency-rd-costs/; https://m4kpharma.com/.

[45] https://dndi.org/advocacy/pro-access-policies-intellectual-property-licensing/.

[46] https://fortune.com/2020/03/26/coronavirus-vaccine-drug-development-open-science-COVID-19-treatment/.

dalle organizzazioni senza scopo di lucro (Willner et al., 2018; Matsumura & Kanda, 2005; De Fraja & Delbono, 1990).

Per garantire l'indipendenza della ricerca e assicurare che i programmi non siano guidati dagli utili, i partenariati per lo sviluppo di prodotti possono ricorrere a donazioni, spesso imponendo un limite al contributo di ciascun donatore (come nel caso dell'iniziativa Drugs for Neglected Diseases), o a fondi pubblici. La distribuzione di tali fondi può essere rivista periodicamente per valutare i risultati dei partenariati (Garattini et al., 2022), ma è opportuno lasciare al partenariato il tempo sufficiente per dedicarsi a obiettivi a lungo termine (Florio et al., 2021).

PARTENARIATI PUBBLICO-PRIVATO

- Migliore allineamento fra le esigenze di salute pubblica e gli investimenti in R&S
- Migliore efficacia della R&S grazie alle sinergie pubblico-privato
- Maggiore competitività del settore farmaceutico
- Possibilità di sviluppare nuovi prodotti con un bilancio limitato
- Migliore accesso all'innovazione
- Trasparenza dei costi di R&S
- Realizzabilità in un arco di tempo ridotto

- Necessità di un chiaro allineamento degli obiettivi, nonché di accordi chiari in materia di PI e premi

3.12. Infrastrutture pubbliche per la R&S in ambito farmaceutico

Il sistema attuale è caratterizzato da **grandi investimenti pubblici**. **I costi di R&S in ambito farmaceutico sono sostenuti direttamente e indirettamente** da un insieme di sovvenzioni destinate alla ricerca ed erogate dal settore pubblico o a monte o direttamente alle imprese (Florio et al., 2021; Cleary et al., 2018; Rottingen et al., 2013). Ad esempio, gli istituti sanitari nazionali statunitensi hanno contribuito in media con 1 344,6 milioni di USD per bersaglio nel caso della ricerca di base sui bersagli farmacologici e con 51,8 milioni di USD per medicinale nel caso della ricerca applicata sui prodotti per i medicinali approvati dall'FDA nel periodo compreso fra il 2010 e il 2019 (Cleary et al. 2023). In Europa i sussidi e gli investimenti pubblici sono più frammentati e i governi contribuiscono anche indirettamente al processo di innovazione erogando fondi alle università pubbliche e agli istituti di ricerca (Florio et al., 2021). Dall'altro lato, lo sfruttamento economico di tali innovazioni è spesso privato (Florio, 2022; Mazzucato and Li, 2021; Florio et al., 2021). In questo caso l'entità dei ritorni non è influenzata dal livello del contributo pubblico. Casi notevoli in cui gli investimenti pubblici hanno contribuito al conseguimento di importanti risultati da parte di imprese private sono rappresentati dai vaccini contro la COVID-19 (Florio et al., 2023; Florio et al., 2021) e dai medicinali per il virus dell'epatite C (Garattini et al., 2022; Barenie et al., 2021). Se la spesa pubblica contribuisce alla creazione del valore totale del prodotto e tale valore è pienamente premiato dai prezzi, **i contribuenti potrebbero pagare due volte**: una prima volta contribuendo alla R&S tramite le tasse e una seconda volta pagando in prima persona i medicinali o pagando le tasse necessarie per finanziare le spese per i farmaci (Florio et al., 2023; Annett, 2021; Florio et al., 2021; UCL Institute for Innovation and Public Purpose, 2018). Occorre attuare in maniera più rigorosa le disposizioni in materia di interesse pubblico durante l'intero ciclo di vita dei medicinali, prevedendo ritorni equi sugli investimenti e tenendo conto dell'accessibilità dei prodotti (Barenie et al., 2021; Panteli & Edwards, 2018).

Un modo per conseguire questo obiettivo sarebbe includere clausole relative alla fissazione equa dei prezzi nelle collaborazioni che coinvolgono fondi pubblici (come è accaduto con i progetti finanziati dagli istituti sanitari nazionali statunitensi fino al 1995), **imporre condizionalità sul reinvestimento degli utili privati, sulla condivisione delle conoscenze e sulla trasparenza dei costi di R&S, o adottare una gestione pubblica più proattiva del DPI delle innovazioni finanziate con fondi pubblici** (Mazzucato & Li, 2021; UCL Institute for Innovation and Public Purpose, 2018). Negli Stati Uniti prima del 1980 le invenzioni derivanti da ricerche finanziate dal governo erano considerate di proprietà del governo federale. Poiché molti brevetti posseduti dal governo rimanevano inutilizzati e molte innovazioni non venivano commercializzate, nel 1980 è stato introdotto il Bayh-Dole Act, che ha assegnato ai partner coinvolti nella collaborazione la titolarità delle invenzioni derivanti dalle ricerche finanziate a livello federale. Tuttavia, al fine di salvaguardare l'interesse pubblico, se il contraente non adotta misure effettive volte all'applicazione pratica dell'invenzione, le agenzie federali che hanno erogato finanziamenti per lo sviluppo dell'innovazione possono tenere per sé la licenza di brevetto o concederla ad altri. Tale azione può essere intrapresa per far fronte a questioni sanitarie o di sicurezza o per soddisfare i requisiti in termini di uso pubblico stabiliti delle norme federali ("clausola di intervento"). È tuttavia in corso un dibattito sull'opportunità di sfruttare questa clausola per far fronte ai problemi di accessibilità.

La letteratura sull'effetto del Bayh-Dole Act sulla ricerca accademica di base e applicata offre dati contrastanti (Thursby & Thursby, 2011; Kenney & Patton, 2009). Dal momento che non è mai stata esercitata, la clausola di intervento è solo potenzialmente utile a bilanciare la condivisione dei rischi e dei benefici nel settore farmaceutico (Treasure et al., 2015; Vertinsky, 2022). Inoltre, l'incertezza sulla possibilità di sfruttare la clausola per affrontare le questioni di accessibilità determina una condizione di imprevedibilità sia per i pazienti che per le imprese (Treasure et al., 2015; Stevenson, 1998).

Un'altra possibilità per conferire al settore pubblico potere decisionale in merito alle scelte di sviluppo, ai prezzi e alla distribuzione delle innovazioni finanziate a livello pubblico è che i governi assumano una posizione più attiva, investendo nell'intera catena dell'innovazione (Mazzucato & Li, 2021). **Questo obiettivo potrebbe essere raggiunto creando infrastrutture pubbliche di ricerca attive lungo l'intero processo di R&S e produzione** (a livello interno o tramite esternalizzazione). Tali infrastrutture possono essere aperte a collaborazioni, in partenariato con centri di ricerca di terze parti e aziende farmaceutiche, sulla base di accordi contrattuali trasparenti che possono comprendere anche le attività di produzione (Florio et al., 2021).

Un'infrastruttura pubblica può **garantire l'accessibilità dei prodotti e portare a un migliore allineamento fra le scelte di R&S e le esigenze di salute pubblica** definendo obiettivi di ricerca basati sulle priorità di salute pubblica (Florio et al., 2021; Mazzucato & Li, 2021). **I governi, in consultazione con esperti e portatori di interessi, possono definire i problemi fondamentali e il programma della ricerca, adottando una visione a lungo termine**. A seconda del bilancio disponibile, l'infrastruttura orientata alla missione **può intervenire in tutti gli ambiti terapeutici non sufficientemente affrontati dal settore pubblico, in quelli in cui l'industria privata impone prezzi esorbitanti o in quelli in cui si riscontrano carenze; in alternativa, può concentrarsi solo sull'ambito clinico più critico**. L'infrastruttura pubblica può anche concentrarsi, come missione complementare, su studi di tipo comparativo (Garattini et al., 2022; Florio et al., 2021). Adottando una visione a lungo termine, l'infrastruttura pubblica potrebbe anche **garantire la preparazione alle situazioni di emergenza**.

L'infrastruttura dovrebbe **assumersi la responsabilità pubblica dei risultati dei progetti di R&S intrapresi**. In relazione ai DPI può adottare approcci differenti, come la scienza aperta o un approccio socialmente responsabile alla PI, in cui gli utili derivanti dalla concessione di licenze non

esclusive sono reinvestiti e gli accordi di licenza specificano condizionalità relative ai prezzi per garantire l'accessibilità (Garattini et al., 2022; Florio et al., 2021). Oltre che dalla concessione delle licenze, altri fondi potrebbero giungere da contributi volontari da parte dei paesi partecipanti, da sovvenzioni e donazioni e dalle entrate derivanti dai prodotti commercializzati.

In altri ambiti, come la politica spaziale e la difesa, esistono vari esempi di coinvolgimento diretto del settore pubblico o di infrastrutture pubbliche orientate alla missione. Per quanto riguarda la salute, l'Intramural Research Program (Programma di ricerca interno) degli istituti sanitari nazionali degli Stati Uniti è l'istituto di ricerca biomedica più grande del mondo[47]; tra le altre agenzie federali rientrano gli stessi istituti sanitari nazionali, che sono principalmente un'organizzazione di finanziamento[48], e il BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority, autorità statunitense per la ricerca e lo sviluppo avanzati in campo biomedico), il cui obiettivo è garantire la preparazione in caso di minaccia sanitaria e sostenere il passaggio delle contromisure mediche dalla fase di ricerca a quella di approvazione[49]. Anche l'Europa è caratterizzata da numerosi organismi che si occupano di questioni sanitarie, come l'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie), il cui obiettivo è individuare e valutare i rischi legati alle malattie infettive[50], e l'HERA (Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie), la cui missione è rafforzare la capacità dell'Europa di prevenire e individuare le emergenze sanitarie transfrontaliere e reagirvi rapidamente[51]. Le agenzie europee dispongono tuttavia di un bilancio molto limitato rispetto ai soggetti analoghi statunitensi e i progetti finanziati non possiedono la massa critica e la continuità necessarie per conseguire obiettivi programmatici (Florio et al., 2021). Inoltre, non esiste alcuna agenzia che si occupi dell'intero ciclo di vita del prodotto.

Considerando l'entità della sua missione e della sua capacità di R&S interna, il bilancio necessario per la realizzazione di un'infrastruttura europea di innovazione e R&S su vasta scala si aggirerebbe fra i 3,5 miliardi e i 6,5 miliardi di EUR all'anno. I vantaggi previsti per la società sono legati al miglioramento dell'accessibilità, ai ritorni in termini di salute e al minore impatto economico delle patologie gravi. Nel caso dell'Europa, la preparazione ai rischi epidemici e pandemici offrirebbe un rapporto costi-benefici molto favorevole (Florio et al., 2021). Nell'arco di 30 anni un'infrastruttura di questo tipo sarebbe in grado di avviare un portafoglio significativo di progetti di R&S (Florio et al., 2021).

Nel 2023 anche il Parlamento europeo ha adottato una risoluzione chiedendo alla Commissione e agli Stati membri di valutare la necessità di un'ampia infrastruttura pubblica europea di R&S in ambito sanitario orientata alla missione[52].

[47] https://irp.nih.gov/about-us .

[48] www.nih.gova.

[49] https://aspr.hhs.gov/AboutASPR/ProgramOffices/BARDA/Pages/default.aspx.

[50] https://www.ecdc.europa.eu/en

[51] https://health.ec.europa.eu/health-emergency-preparedness-and-response-hera_en

[52] https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0282_IT.html

INFRASTRUTTURA PUBBLICA PER LA R&S IN AMBITO FARMACEUTICO

- Migliore allineamento fra le esigenze di salute pubblica e gli investimenti in R&S
- Attenzione agli studi di riposizionamento e alle sperimentazioni di superiorità
- Migliore accesso all'innovazione
- Migliori opportunità di integrazione e diffusione delle conoscenze
- Trasparenza dei costi di R&S
- Preparazione in caso di emergenza

- Attuazione a lungo termine
- Prove limitate della possibilità di gestire l'innovazione lungo l'intero ciclo di vita del prodotto a causa di un uso finora limitato dello strumento
- Necessità di consistenti pagamenti anticipati da parte del settore pubblico

4. Risultati delle interviste

Questa sezione presenta i risultati ottenuti dalle risposte alle domande poste durante le interviste con i portatori di interessi (cfr. allegato 1).

Gli autori desiderano ringraziare tutti gli intervistati per aver partecipato all'indagine e aver condiviso le loro opinioni e i loro punti di vista.

4.1. Principali ostacoli

Domanda 1. Alla luce del quadro normativo e di incentivi attualmente previsto in Europa, valuti da 1 (irrilevante) a 4 (molto rilevante) ciascuno di questi ostacoli per ciascun mercato. (A ostacoli diversi può essere assegnato lo stesso livello di rilevanza)

	Antimicrobici	*Malattie orfane*	*Medicinali pediatrici*
Entrate previste limitate			
Rischio percepito di fallimento della R&S			
Difficoltà nello svolgimento delle sperimentazioni			
Incertezza/complessità del quadro normativo attuale (europeo e/o nazionale)			
Altro: …			

Il tasso di risposta alla domanda 1 varia nei diversi mercati; i valori più elevati sono emersi per il mercato degli antimicrobici, in relazione al quale 19 intervistati hanno valutato almeno una dimensione, contro i 16 e i 15 per i mercati, rispettivamente, dei medicinali orfani e dei medicinali pediatrici.

In alcuni casi i partecipanti hanno offerto una prospettiva ampia sull'ostacolo oggetto di discussione invece di esprimersi con un valore numerico. Pertanto, la presentazione che segue si basa su una valutazione generale più che su un'analisi di tipo statistico.

Antimicrobici:

- vi è un ampio consenso nell'indicare le **"entrate previste limitate"** come un fattore **molto rilevante**. In particolare, sono fornite varie spiegazioni legate a preoccupazioni in termini di quantità e fissazione dei prezzi. Gli antibiotici attualmente usati sono efficaci (resistenza assente) e molto economici. Una volta sviluppati, al fine di limitare il fenomeno della resistenza, eventuali nuovi antibiotici non sarebbero usati in maniera massiccia ma sarebbero piuttosto conservati come riserva da utilizzare al momento della perdita di efficacia delle terapie disponibili. Ciò comporta una riduzione degli utili previsti, soprattutto nel breve-medio termine;

- per quanto riguarda il **rischio percepito di fallimento della R&S**, è stata registrata una certa **eterogeneità** nelle risposte; la maggior parte dei partecipanti ha tuttavia indicato questo ostacolo come rilevante o molto rilevante. A tale riguardo, è necessario operare una distinzione fra innovazione incrementale e innovazione radicale: i) il rischio di fallimento è percepito come **basso per l'innovazione incrementale, che è associata a un rischio di resistenza più elevato nel breve termine**; ii) il rischio di fallimento è percepito come **elevato per l'innovazione radicale, che risulta più promettente in termini di riduzione del rischio di resistenza**. Lo sviluppo di nuovi antimicrobici è descritto come una sfida scientifica, poiché è molto difficile individuare nuove molecole (non si individuano nuove classi dagli anni Ottanta);
- il problema della resistenza ai medicinali è in aumento, ma è difficile prevedere per quali tipi di microbi o batteri emergerà;
- anche la valutazione della difficoltà nello svolgimento delle sperimentazioni cliniche è risultata eterogenea. **Trovare pazienti con resistenza può essere complicato** e **il tempo per il reclutamento dei soggetti da sottoporre alle sperimentazioni è molto limitato**. Inoltre, i medici possono essere riluttanti a coinvolgere pazienti nelle sperimentazioni cliniche quando non vi sono certezze sulla risposta del paziente ai medicinali esistenti. Un altro problema è costituito dalla raccolta dei consensi informati dei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva;
- sono individuati inoltre altri **ostacoli organizzativi** nelle **sperimentazioni cliniche** legati alle normative farmacologiche, alla progettazione delle sperimentazioni e alla definizione degli endpoint clinici, nonché problemi legati alla riservatezza e alla protezione dei dati e alle differenze fra i protocolli e i regolamenti degli ospedali. A tal fine, potrebbe essere utile provvedere a un'**armonizzazione della normativa**, nonché alla creazione di una piattaforma europea per condividere e recuperare automaticamente i dati clinici raccolti durante le sperimentazioni;
- nel contesto normativo attuale, le norme di ammissibilità per accedere agli incentivi sono considerate sufficientemente chiare e non sono percepite come un ostacolo rilevante. In relazione alla situazione attuale, alcuni partecipanti hanno menzionato l'incertezza in merito all'attuazione della riforma farmaceutica.

Malattie rare:

- per quanto riguarda la questione della previsione di entrate limitate, sono emerse due visioni contrastanti: da un lato, il mercato è caratterizzato da una **popolazione ridotta** (il che implica che si prevedano entrate limitate); dall'altro, diversi partecipanti hanno riconosciuto che l'**attuale sistema di incentivi** offre una protezione molto forte ed è **efficace** nell'aumentare le entrate previste. I partecipanti osservano inoltre che i prezzi posso essere straordinariamente elevati e che i medicinali orfani possono conseguire ottimi risultati di vendita. È stato inoltre menzionato il fatto che alcuni prodotti che hanno beneficiato degli incentivi previsti dalla legislazione sui medicinali orfani sarebbero stati sviluppati anche in assenza di tali incentivi. Tuttavia, l'ostacolo costituito dalla previsione di entrate limitate dipende dal tipo di indicazione e dalla sua prevalenza, dove **le indicazioni ultra-rare non offrono entrate percepite come interessanti** (benché anche per questo segmento esistano comunque la possibilità di prezzi elevati e opportunità di scoperte interessanti);

- dal lato dell'industria dei medicinali generici, **lo sviluppo dei medicinali biosimilari non è considerato economicamente sostenibile**, dati i costi legati al processo di autorizzazione e la riduzione prevista rispetto al prezzo del medicinale originatore;
- per quanto riguarda il rischio percepito di fallimento della R&S, sono emersi punti di vista differenti. **L'assistenza nella progettazione delle sperimentazioni cliniche** è stata indicata come un fattore importante per ridurre il rischio di fallimento. È stato inoltre sottolineato l'importante ruolo rivestito dalla ricerca accademica;
- **la difficoltà nello svolgimento delle sperimentazioni è percepita nella maggior parte dei casi come rilevante o molto rilevante** (unanimemente fra i pazienti e gli esponenti dell'industria farmaceutica che hanno risposto a tale quesito). A tale riguardo sono stati menzionati vari problemi, tra cui la difficoltà nel definire gli endpoint clinici, nel trovare un gruppo di controllo e nel reperire pazienti da coinvolgere date le dimensioni ridotte della popolazione in questione (anche se le famiglie dei pazienti affetti da malattie rare partecipano di buon grado alle sperimentazioni cliniche). L'utilizzo di modi nuovi (innovativi) di condurre le sperimentazioni è stato citato come possibile soluzione a tali problemi;
- nella maggior parte dei casi l'incertezza/la complessità del quadro normativo attuale non rappresenta un grande ostacolo allo sviluppo dei medicinali orfani. Eccezioni potrebbero essere dovute all'**uso strategico della disposizione dell'esclusiva di mercato per estendere la protezione** dalla concorrenza (ma la proposta di una nuova legislazione farmaceutica dell'UE sembra affrontare tale problema). Inoltre, la normativa attuale è considerata complessa nel caso dei prodotti biosimilari.

Medicinali pediatrici:

- In merito alla questione della **previsione di entrate limitate** sono emerse **opinioni differenti**. Da un lato, la popolazione è limitata e, quando si parla di minori, classi di età diverse richiedono trattamenti differenti. Dall'altro lato, per quanto le sperimentazioni cliniche pediatriche siano premiate nell'UE, i premi in questione sono talvolta considerati insufficienti;
- per quanto riguarda il **rischio percepito di fallimento** della R&S, le risposte fornite sono **molto eterogenee**. Il 50 % dei partecipanti ha indicato il rischio percepito di fallimento come un fattore non rilevante (assegnando un punteggio di 1 o 2), mentre il restante 50 % lo ha indicato come rilevante (assegnando un punteggio di 3 o 4). I partecipanti che ritengono che la R&S sia complicata hanno menzionato ostacoli di natura scientifica e sperimentale e la necessità di centri dedicati per lo svolgimento e la gestione delle sperimentazioni (in tale contesto il partenariato pubblico-privato potrebbe essere uno strumento utile, come nel caso di C4C-*conect4children*). Altri partecipanti hanno dichiarato che la R&S non è complessa perché **di solito si utilizzano i medicinali che si sono già rivelati efficaci sugli adulti**. Possono tuttavia manifestarsi difficoltà con l'ottimizzazione di tali medicinali per i bambini;
- nella maggior parte dei casi gli esperti hanno indicato **la difficoltà nello svolgimento delle sperimentazioni come un ostacolo rilevante o molto rilevante**. Sono state citate varie difficoltà legate alle dimensioni limitate della popolazione coinvolta e a considerazioni di natura etica. I genitori sono restii a far partecipare i propri figli alle sperimentazioni cliniche. Inoltre, i bambini sono spesso curati con trattamenti off-label, così che gli stessi medici non vedono la necessità di coinvolgere i loro pazienti nelle sperimentazioni. Infine, quella delle "malattie pediatriche" è una categoria ampia: a livello normativo, comprende definizioni

differenti a seconda dei diversi gruppi di età, il che rende complicato definire la popolazione interessata;
- in generale, l'incertezza/la complessità del quadro normativo attuale non è percepita come un problema;
- è stato menzionato che il sistema funziona generalmente bene per lo svolgimento di sperimentazioni pediatriche di composti già approvati per gli adulti, ma che bisognerebbe adoperarsi maggiormente per promuovere lo svolgimento di sperimentazioni su malattie specificamente pediatriche.

Commenti aggiuntivi espressi dai partecipanti

L'elenco di ostacoli fornito è considerato nella maggior parte dei casi completo, ma sono menzionati anche altri problemi:

- benché le normative a livello dell'UE siano chiare, l'**accesso al mercato** (la valutazione della tecnologia sanitaria, la negoziazione dei prezzi e le procedure di rimborso) all'interno dei singoli paesi **può essere complicato**;
- la **mancanza di cooperazione** fra i paesi può essere un ostacolo importante in ambiti caratterizzati da dimensioni di mercato ridotte;
- nel settore farmaceutico esiste un problema di **trasparenza** dei costi di R&S e degli utili.

4.2. Il ruolo degli incentivi

Domanda n. 2. Consideri il seguente elenco di incentivi:

- *certificati protettivi complementari ai brevetti;*
- *esclusiva dei dati;*
- *protezione del mercato (protezione dalla commercializzazione della stessa molecola);*
- *esclusiva di mercato (protezione dalla commercializzazione di molecole simili con caratteristiche analoghe);*
- *voucher trasferibili di esclusiva;*
- *voucher di revisione prioritaria;*
- *accordi preliminari di acquisto;*
- *modelli di abbonamento;*
- *premi per l'innovazione (pagamenti al raggiungimento di obiettivi intermedi di R&S o premi per l'ingresso sul mercato);*
- *crediti d'imposta.*

Indichi uno o più incentivi fra quelli elencati che ritiene siano i più efficaci/efficienti per raggiungere un equilibrio fra i seguenti obiettivi:

- *stimolo all'innovazione, nello specifico per antimicrobici, malattie orfane e medicinali pediatrici;*
- *disponibilità e accessibilità economica;*
- *prevedibilità per le imprese produttrici di medicinali generici e i concorrenti.*

Di seguito saranno messi in luce i principali svantaggi o le principali lacune individuati dai diversi portatori di interessi. Ciascun partecipante si è concentrato su incentivi differenti e il primo obiettivo elencato, vale a dire stimolare l'innovazione, è quello che ha ricevuto maggiore attenzione. È stato osservato che non esiste una ricetta unica da applicare, ma che **andrebbero individuate soluzioni diverse per ambiti terapeutici differenti**.

Certificati protettivi complementari, protezione del mercato, esclusiva di mercato ed esclusiva dei dati

- I certificati protettivi complementari, la protezione del mercato, l'esclusiva di mercato e l'esclusiva dei dati sono generalmente commentati insieme (a volte anche insieme ai voucher trasferibili), giacché si tratta di strumenti che hanno tutti l'obiettivo di rafforzare l'esclusiva;
- come nel caso della letteratura, tali strumenti **sono descritti o come importanti o come dannosi al fine di consentire una R&S innovativa**;
- da un lato, prevedendo **periodi di esclusiva "troppo lunghi", si possono creare grossi ostacoli allo sviluppo di seconda generazione**, arrivando anche a controbilanciare l'effetto positivo in termini di stimolo all'innovazione;
- **il prolungamento dell'esclusiva non funge da stimolo per orientare la R&S verso ambiti meno redditizi e verso le EMI** e può inoltre rendere i medicinali estremamente costosi, limitando così la loro disponibilità e l'acceso agli stessi;
- la durata delle esclusive non è ridotta per tenere conto dei **finanziamenti pubblici** ricevuti;
- **nel caso delle malattie rare** occorre operare una distinzione. Benché vi sia consenso sul fatto che le normative in materia di medicinali orfani abbiano promosso lo sviluppo in tale ambito, si osserva che la maggior parte delle malattie rare è costituita da malattie **ultra-rare** e che sono necessari incentivi specifici in talea ambito. In questa direzione è suggerita la creazione di un'**apposita infrastruttura europea di R&S**. In tale contesto, qualsiasi misura che prolunghi la protezione desta scarso interesse a causa della concorrenza limitata che si verifica alla fine del periodo di protezione (a eccezione dei pochi composti redditizi). In alcuni casi a dieci anni dal termine dell'esclusiva non esiste ancora alcun prodotto generico per i medicinali orfani. La concorrenza è ancora più limitata nel caso dei medicinali biosimilari;
- Nel caso degli **antimicrobici** si invoca in generale **un quadro differente** a causa delle entrate di mercato limitate che possono essere stimolate dai meccanismi in questione;
- **l'esclusiva dei dati** è stata introdotta in un momento in cui la protezione brevettuale era limitata nella maggior parte dei paesi europei e operava in maniera efficiente per offrire un equilibrio fra i tre obiettivi. Detta esclusiva continua a essere percepita come uno **strumento utile per via dell'impatto che può avere sull'ulteriore sviluppo del prodotto esistente** e può inoltre rivelarsi molto importante per le piccole imprese;
- dato il lungo orizzonte di investimento che caratterizza la R&S in ambito farmaceutico, è molto importante che il quadro di protezione sia **prevedibile**;
- i partecipanti **auspicano trasparenza** sulla durata e l'entità di tali misure che assicuri condizioni di prevedibilità in relazione all'ingresso sul mercato dei medicinali generici.

Voucher trasferibili di esclusiva (VTE)

- i partecipanti che sono contrari all'uso dei VTE (nella maggior parte dei casi, esperti di sanità pubblica e ricercatori/medici) hanno osservato che, nel contesto attuale, il prezzo dei medicinali può essere molto elevato e **concedere un VTE è rischioso** perché non si sa con certezza su quale prodotto sarà usato e chi sosterrà i costi (la concessione del voucher può trasferire l'onere del costo dell'innovazione su un certo gruppo di pazienti e anche da uno Stato membro a un altro); sono inoltre emerse preoccupazioni in merito all'**aumento dell'incertezza sulla scadenza dell'esclusiva (dei dati)**. Il voucher può potenzialmente essere utilizzato per medicinali dai prezzi elevati, determinando gravi conseguenze

finanziarie. Inoltre, detto strumento tende a essere percepito come un incentivo principalmente per le grandi imprese;
- alcuni intervistati ritengono che i VTE (e i voucher trasferibili di esclusiva dei dati che sono stati inseriti nella proposta di nuovo regolamento europeo sul settore farmaceutico) siano un'opzione preziosa, soprattutto nel contesto degli antimicrobici. I VTE offrono il vantaggio di essere estremamente **facili da attuare** e **di non richiedere alcuno sforzo di coordinamento** fra gli Stati membri dell'UE;
- per garantire la prevedibilità, **è necessario che siano disponibili informazioni chiare e tempestive riguardo al contesto in cui sarà usato il voucher** (la riforma proposta dall'UE si orienta in questa direzione);
- il voucher **dovrebbe essere condizionato alla disponibilità, al valore terapeutico e al livello di innovatività del medicinale** per il quale è concesso.

Voucher di revisione prioritaria:

- La maggior parte dei partecipanti si è detta **contraria all'uso dei voucher di revisione prioritaria** nel contesto europeo, ritenendo lo strumento inutile o persino dannoso.
- I voucher di revisione prioritaria **non stimolano gli investimenti nella R&S e non garantiscono l'accesso** ai medicinali, ed è pertanto opportuno prendere in considerazione anche le condizioni relative all'accesso ai nuovi medicinali.
- La percezione emersa è che negli Stati Uniti detti strumenti abbiano **messo sotto pressione il sistema di revisione** (un problema che potrebbe ripetersi nel contesto europeo) e che vi sia il **rischio di revisioni poco accurate**;
- solo un partecipante si è espresso in maniera estremamente favorevole rispetto a tale misura, affermando che è stata già sperimentata con successo negli Stati Uniti. Ad ogni modo, per ottimizzare l'impatto di questo incentivo, il sistema dovrebbe essere introdotto anche in Europa come **elemento complementare** al programma statunitense.

Accordi preliminari di acquisto (APA) e modelli di abbonamento:

- gli accordi preliminari di acquisto e i modelli di abbonamento sono spesso commentati insieme;
- nella maggior parte dei casi sono considerati **opzioni preziose per stimolare la ricerca, soprattutto quando mirati a sostenere la ricerca sulla resistenza antimicrobica**;
- possono produrre **entrate certe e adeguate nel corso del tempo garantendo al contempo l'accesso**. Gli APA possono essere infatti progettati in maniera flessibile per includere limitazioni all'accesso o opzioni per la concessione di licenze per il nuovo composto;
- la **difficoltà** consiste nel **fissare il prezzo adeguato**;
- nel contesto degli antimicrobici (caratterizzato da un elevato rischio di insuccesso e fallimento), il prezzo dovrebbe consentire all'innovatore di garantire la regolare fornitura del prodotto e il monitoraggio del suo utilizzo (compresi gli aspetti legati alla resistenza), nonché di sostenere ulteriori sforzi di ricerca;
- l'applicazione dei **modelli di abbonamento** può essere più **problematica** rispetto a quella dei VTE **nel contesto dell'UE, a causa della necessità di definire il contributo fornito da ciascuno Stato membro**. Tuttavia, la possibilità di superare la fase di negoziazione del prezzo di rimborso in ogni singolo Stato membro costituisce un vantaggio;
- i **modelli di abbonamento** offrono il vantaggio di **slegare** il flusso delle entrate dalle quantità vendute, un aspetto importante nel caso degli antimicrobici;

- qualsiasi sforzo legato alla resistenza antimicrobica dovrebbe affrontare il problema anche da una prospettiva culturale per far sì che si faccia un uso più appropriato degli antimicrobici;
- un partecipante ha sottolineato che gli APA possono funzionare ma non possono configurarsi come strumenti isolati, ma **devono essere adeguatamente bilanciati con altre misure**.

Premi per l'innovazione (pagamenti al raggiungimento di obiettivi intermedi di R&S o premi per l'ingresso sul mercato):

- questi strumenti sono commentati a volte insieme agli APA e ai modelli di abbonamento, ma se ne individuano alcune specificità;
- sono generalmente indicati come strumenti **efficaci ed efficienti per stimolare la R&S**, che offrono il vantaggio di fornire una direzione chiara al processo di innovazione (ad esempio, con obiettivi definiti da scienziati indipendenti) e consentono anche di **legare il loro valore al valore terapeutico del medicinale**;
- sarebbero **molto importanti per le piccole e medie imprese**, dal momento che **possono garantire un sostegno nelle fasi iniziali di sviluppo**;
- **se i premi sono usati in aggiunta ai brevetti, è opportuno prendere in considerazione le condizioni di accesso**;
- i premi per l'ingresso sul mercato possono essere superiori rispetto ai pagamenti al raggiungimento di obiettivi intermedi, poiché premiano un prodotto che possiede comprovati effetti terapeutici. I pagamenti al raggiungimento di obiettivi intermedi, invece, comportano un rischio elevato per l'organismo pagatore e **hanno un valore difficile da determinare**, soprattutto quando devono premiare il conseguimento di obiettivi nelle fasi iniziali;
- un partecipante ha messo in discussione l'idea alla base dei premi per l'innovazione, affermando che l'innovazione farmaceutica e **lo sviluppo dei medicinali non sono un esperimento unico e puntuale**, ma costituiscono piuttosto di un processo cumulativo, caratterizzato da diverse ondate di innovazione, **il che rende complicato premiare l'invenzione specifica da premiare**.

Crediti d'imposta:

- questo incentivo è quello che ha ricevuto minore attenzione durante le interviste. I partecipanti che lo hanno citato hanno osservato che i crediti d'imposta **non sono attualmente realizzabili a livello dell'UE** e, pertanto, sono uno strumento che non vale la pena di esplorare. Tuttavia, se associati ad altri strumenti, i crediti d'imposta contribuirebbero a creare un sistema di innovazione sostenibile a livello dell'UE;
- i crediti d'imposta sarebbero **irrilevanti per le imprese che non generano utili**, una situazione più comune per le piccole imprese.

Altro:

- nel contesto delle malattie rare, il sostegno scientifico (ad esempio, l'assistenza per l'elaborazione di protocolli, supporto informativo) è considerato estremamente importante;
- **il ricorso a un insieme di incentivi è considerato una scelta migliore** rispetto all'uso di uno solo di essi per assicurare un flusso di risorse finanziarie in entrata durante l'intero ciclo di vita del prodotto.

4.3. Quadri alternativi

Domanda 3. Auspica una riforma più radicale dell'attuale sistema di incentivi (principalmente basato su brevetti ed esclusive) per conseguire tali obiettivi?

Nel rispondere alla domanda 3, la maggior parte dei partecipanti ha espresso commenti sul settore farmaceutico; tuttavia, alcuni hanno anche risposto concentrandosi sui temi delle esigenze mediche non soddisfatte e della resistenza antimicrobica. Due partecipanti non hanno risposto a questa domanda.

Possono essere individuate **tre posizioni principali**: **i) il sistema funziona**; **ii) il sistema può funzionare ma dovrebbe essere adeguato per raggiungere un migliore equilibrio fra i tre obiettivi** (opinione prevalente); **iii) il sistema non funziona e occorre mettere in atto alcune riforme radicali.** In numerose occasioni è stato invocato il ricorso a nuovi approcci nel contesto delle esigenze mediche non soddisfatte e della resistenza antimicrobica.

Di seguito si illustrano nel dettaglio le diverse posizioni emerse:

- **raggiungere un equilibrio fra i tre obiettivi è complicato** ed è necessaria una **decisione politica**. Questa scelta comporta **implicazioni per la competitività e l'innovatività dell'industria farmaceutica europea**, che è **in discesa rispetto a quella degli Stati Uniti** (che, insieme alla Cina, offrono un maggior sostegno all'industria per attrarre investimenti). Di conseguenza, sono state espresse preoccupazioni in merito all'impatto della riforma sull'industria farmaceutica europea;
- **il sistema di innovazione dell'UE dovrebbe essere rafforzato usando anche altri strumenti oltre alle esclusive**, quali incentivi fiscali e lo sviluppo di un sistema di ricerca forte e virtuoso (che colleghi le università, la ricerca pubblica e il settore privato). Anche i finanziamenti pubblici possono avere un ruolo in tal senso, selezionando gli ambiti di eccellenza;
- nel settore farmaceutico, **la prevedibilità e la stabilità sono essenziali**, visto il lungo orizzonte degli investimenti (15-20 anni);
- il **sistema di incentivi attuale** si è dimostrato **efficace nello stimolare gli sforzi di ricerca nel settore farmaceutico**. Tuttavia, vi è **margine per "sperimentare"**, ad esempio modificando la durata e l'ampiezza delle disposizioni attuali per comprenderne meglio il funzionamento e i limiti. Ambiti limitati, come quello degli antimicrobici, potrebbero essere usati come un utile laboratorio di sperimentazione.

In relazione al funzionamento del sistema attuale sono emerse preoccupazioni differenti:

- il **sistema dei brevetti** è stato originariamente concepito per premiare l'innovazione e offrire un equilibrio fra i diversi obiettivi, ma da quel momento è stato **usato in maniera scorretta**, per cui al momento **non è chiaro se sia ancora utile al suo scopo originario**. Le riforme del quadro attuale dovrebbero concentrarsi di più sui pazienti e sui fattori dell'accesso e dell'accessibilità economica. Come primo passo, l'Europa dovrebbe riconoscere che **il sistema attuale non è equilibrato**, come segnalato dalla presenza di prezzi eccessivamente elevati, con **le nuove terapie innovative che si ripercuotono fortemente sui bilanci nazionali**;

- **è stata ipotizzata l'introduzione di uno stimolo per sostenere il riposizionamento dei medicinali**, ad esempio introducendo una protezione aggiuntiva alle nuove indicazioni terapeutiche;
- un limite del sistema attuale è che la concessione dei brevetti non è necessariamente legata al valore terapeutico del composto protetto. È opportuno compiere uno sforzo per meglio **orientare gli sforzi di innovazione verso i medicinali che offrono un vantaggio terapeutico** e canalizzare gli investimenti **verso gli ambiti con un più alto valore sociale**;
- diversi partecipanti auspicano un **maggior coinvolgimento della Commissione europea** nelle diverse fasi del processo. La Commissione non ha potere sulle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi, ma dovrebbe partecipare alla discussione in merito per le innovazioni che decide di promuovere maggiormente. Si suggerisce di creare un programma europeo di uso compassionevole che si basi sul sistema dell'EMA per i PRIME al fine di agevolare i negoziati con gli organismi pagatori o accelerare l'accesso a tali medicinali prioritari. Un'altra proposta avanzata è la creazione di un **fondo dell'UE per gli appalti centralizzati**;
- sarebbe necessario un nuovo quadro che incoraggi la fissazione di **prezzi ragionevoli senza arrecare danni agli utili delle imprese**, tenendo conto anche della quantità di finanziamenti pubblici già ricevuti. Si potrebbe considerare un **"principio di sufficienza"**, che abbia l'obiettivo di evitare una protezione eccessiva degli investimenti.

Alcuni partecipanti hanno auspicato **riforme radicali**, vari hanno inoltre proposto **modelli alternativi differenti**, illustrati di seguito:

- **aumentare il coinvolgimento della ricerca pubblica in tutte le fasi di sviluppo** (comprese le sperimentazioni cliniche). In tal senso sono state indicate due possibilità: (1) le organizzazioni pubbliche brevettano le loro scoperte e il settore privato è coinvolto nella produzione di composti mediante accordi di licenza; (2) alle organizzazioni pubbliche non è concesso di brevettare le loro scoperte e la conoscenza è diffusa attraverso le pubblicazioni scientifiche;
- **ampliare il ruolo dei PPP e di altri attori per migliorare la sanità**. L'Europa dovrebbe stabilire le sue priorità mediche e poi selezionare i progetti migliori da finanziare per gestire attivamente l'ecosistema dell'innovazione;
- sostituire, almeno in alcuni ambiti clinici come quello degli antimicrobici, l'attuale modello basato sul monopolio con un modello in cui si instauri anzitutto una collaborazione fra l'industria, il mondo accademico e le istituzioni pubbliche (che potrebbero finanziare una parte della ricerca) e in cui la concorrenza si dipani nelle ultime fasi di sviluppo e nella fabbricazione del prodotto (**un modello di collaborazione e concorrenza in sostituzione dell'attuale modello basato sulla concorrenza e il monopolio)**;
- sostituire il sistema di incentivo monopolistico con i **premi per l'innovazione**. Rispetto ai pagamenti per la R&S, i premi per l'ingresso sul mercato offrono il vantaggio di premiare nella pratica solo gli sviluppi efficaci.

È inoltre invocato un nuovo quadro nel contesto delle **EMI**, in particolare per lo sviluppo di antimicrobici, poiché **i premi per l'innovazione basati su brevetti ed esclusive non sono in grado di stimolare gli sforzi di ricerca in tale ambito**:

- sono proposte diverse soluzioni, fra cui un **modello di scienza aperta** e **partenariati pubblico-privato**;
- nel caso degli antimicrobici, è ritenuto essenziale **slegare** le entrate dai volumi di vendita;

- si propone di finanziare lo sviluppo di **antimicrobici** ricorrendo a un **modello "play or pay"**, nel quale le aziende farmaceutiche che non dispongono di un reparto dedicato alle malattie infettive sarebbero chiamate a contribuire a un fondo da usare eventualmente per premiare gli "attori" attivi nella ricerca sulle malattie infettive;
- **la questione della resistenza antimicrobica dovrebbe essere affrontata a livello centrale**, data la natura di "bene pubblico" dell'innovazione in tale contesto.

4.4. Un commento sulla proposta di nuova legislazione farmaceutica dell'UE

Domanda 4 Se potesse ricevere informazioni sull'attuale proposta di legislazione dell'UE, quali aspetti indicherebbe come i principali punti di forza e le principali debolezze della proposta?

Come per le domande precedenti, non tutti i partecipanti hanno fornito una risposta ed è altresì emerso un tasso di risposta differente tra punti di forza e debolezze, con una chiara prevalenza di queste ultime.

La maggior parte degli intervistati ha affermato che la proposta costituisce un passo nella giusta direzione, in particolare nel **mettere in luce le questioni dell'accesso ai medicinali e della loro accessibilità economica**. Allo stesso tempo, molti partecipanti si sono detti scettici riguardo alle tempistiche e agli strumenti scelti. **L'introduzione dei VTE sembra essere particolarmente controversa.**

Punti di forza

- La proposta di legislazione è considerata da molti partecipanti un **buon punto di partenza** che rappresenta potenzialmente un passo nella giusta direzione **per affrontare la questione dell'accesso** ai medicinali in Europa;
- l'obbligo di garantire una **maggiore trasparenza in merito ai fondi pubblici ricevuti per la R&S** è valutato positivamente;
- l'introduzione di un **meccanismo obbligatorio di licenze dell'Unione** in caso di crisi sanitarie è accolto positivamente da alcuni intervistati (principalmente gli esperti di sanità pubblica), che ritengono che tale meccanismo non dovrebbe essere limitato alle sole situazioni di crisi;
- i rappresentanti dell'industria dei medicinali generici valutano positivamente la **riaffermazione della validità dell'"esenzione Bolar"**. L'articolo 85 fornisce infatti un elenco di eccezioni ai diritti di brevetto e ai certificati protettivi complementari che non costituiscono una violazione di brevetto. Chiarisce altresì che prezzi e rimborsi sono inclusi nell'"esenzione Bolar";
- un partecipante sottolinea che vi è un tentativo positivo di applicare un "principio di sufficienza" in relazione ai medicinali orfani.

Debolezze

- Molti portatori di interessi, principalmente esperti di sanità pubblica, ritengono che la proposta introduca molte piccole modifiche senza davvero cambiare il sistema attuale. Un intervistato, in particolare, sottolinea che la **complessità del sistema proposto** potrebbe risultare in una potenziale mancanza di coerenza interna;
- alcuni partecipanti si sono espressi in maniera critica rispetto alla prospettiva assunta dalla proposta, sottolineando che **la legislazione sembra favorire la concorrenza a scapito**

della cooperazione, anche nei casi in cui quest'ultima potrebbe essere uno strumento più idoneo (ad esempio, piattaforme di accesso aperto per i microinfusori di insulina);

- la proposta di introdurre **voucher trasferibili di esclusiva** è **ampiamente dibattuta**. Dalla prospettiva dell'industria farmaceutica, questo sistema di incentivo è considerato un **buono stimolo per l'innovazione**, anche se sono emerse posizioni scettiche in merito ai requisiti eccessivamente severi da rispettare. Per converso, gli altri intervistati sono fortemente contrari a questo strumento. Fra le argomentazioni addotte a sostegno di questa posizione, alcuni partecipanti sostengono che i VTE creerebbero **maggiore incertezza per le imprese produttrici di medicinali generici** e complicherebbero ulteriormente il sistema, dal momento che la protezione aggiuntiva non sarebbe legata al prodotto per cui era stato inizialmente concesso il voucher. I VTE potrebbero pertanto incoraggiare comportamenti strategici da parte dei grandi produttori e consolidare i monopoli. **Due diversi esperti di sanità pubblica hanno indicato i voucher di revisione anticipata e i modelli di abbonamento come alternative percorribili;**
- alcuni partecipanti hanno espresso preoccupazione per la **durata modulata della protezione dei dati e della protezione del mercato**. In particolare, il fatto di combinare la riduzione dell'esclusiva di mercato da otto a sei anni con la possibilità di prorogarla in determinate circostanze (ad esempio, autorizzazione all'immissione in commercio in tutti i 27 Stati membri, sperimentazioni cliniche pediatriche e sperimentazioni rispetto a un comparatore pertinente e basato su evidenze) crea **incertezza per i prodotti generici**, in particolare per quanto riguarda le tempistiche dell'accesso al mercato;
- alcuni intervistati hanno sottolineato la **difficoltà di ottenere l'approvazione in tutti gli Stati membri dell'UE entro due anni dall'approvazione dell'EMA**, specificando che le deroghe proposte non sono utili a risolvere questo problema. Un partecipante ha proposto di **considerare** la condizione della **presentazione della domanda** entro un anno, anziché dell'approvazione effettiva entro due anni;
- alcuni partecipanti hanno osservato che la legislazione, nell'affrontare le diverse questioni come quella dell'AMR, non dovrebbe **ignorare la prospettiva globale**;
- la proposta potrebbe aggiungere complessità per le malattie rare perché il concetto di "elevata esigenza medica insoddisfatta" è definito in maniera vaga;
- alcuni intervistati hanno osservato che la proposta **non** rivolge **sufficiente attenzione alla creazione di valore aggiunto terapeutico**.

5. Discussione

Il **quadro farmaceutico è molto complesso** a causa di una serie di fattori, comprese la lunghezza e l'incertezza dei processi di R&S in ambito farmaceutico, la natura globale del settore e l'entità degli investimenti necessari. I due **obiettivi fondamentali, innovazione e accesso, possono essere difficili da conciliare** quando gli incentivi destinati agli investitori privati sono legati alle entrate di mercato, che a loro volta dipendono dai prezzi.

Negli ultimi decenni diverse innovazioni farmaceutiche hanno contributo a offrire ai pazienti un'aspettativa di vita più lunga e una qualità di vita migliore Ciononostante, esistono sfide significative per le quali mancano ancora soluzioni adeguate. Ai pazienti **non è sempre garantito l'accesso** ai nuovi prodotti, anche nei casi in cui gli investimenti pubblici svolgono un ruolo essenziale nel processo di R&S. Inoltre, alcuni ambiti terapeutici ricevono scarsi investimenti privati, il che porta all'emergere di **esigenze mediche insoddisfatte**. Tali ambiti sono poco attrattivi a causa delle **dimensioni di mercato ridotte** e del **basso livello dei prezzi previsti**. Infine, una gran parte dei nuovi medicinali offre **progressi terapeutici limitati** rispetto a quelli esistenti e il **numero di sperimentazioni di superiorità è inferiore a quello auspicabile**. **Il coinvolgimento diretto del settore pubblico si limita principalmente alla ricerca di base** e le sinergie con il settore privato non sono sufficientemente sfruttate.

Il presente studio combina i risultati dell'ampia revisione della letteratura svolta con quelli emersi dalle interviste condotte con i portatori di interessi per valutare i punti di forza e le debolezze di diversi strumenti e sistemi che possono essere utilizzati per promuovere l'innovazione farmaceutica, orientare l'innovazione verso ambiti terapeutici specifici e garantire l'accesso dei pazienti ai medicinali e condizioni di prevedibilità per i produttori di medicinali generici e biosimilari. I risultati in questione sono presentati nella tabella 3.

Per incentivare l'innovazione il **quadro attuale ricorre principalmente alle esclusive** (compresi brevetti, certificati protettivi complementari ed esclusive legali). Tuttavia, le esclusive riescono difficilmente a raggiungere un equilibrio fra lo stimolo all'innovazione e l'accesso ai medicinali, poiché la scarsa concorrenza può portare ad avere prezzi elevati.

Esistono diverse ragioni per credere che **gli incentivi agli investimenti privati in R&S basati sulle esclusive continueranno a svolgere un ruolo molto importante** in futuro. In primo luogo, gli accordi TRIPS pongono limiti alla riforma delle politiche in materia di diritti di proprietà intellettuale. Inoltre, basandosi sul mercato come principale fonte di incentivo, le esclusive riducono gli oneri normativi e il rischio di destinare gli investimenti in R&S a progetti con una scarsa probabilità di essere utili ai pazienti. Essi non richiedono altresì alcun pagamento anticipato da parte dei sistemi sanitari. Infine, il quadro attuale **ha consentito di raggiungere risultati notevoli per quanto riguarda la capacità di offrire esiti migliori ai pazienti**. In relazione a tale strumento, ci si chiede se **l'entità della protezione degli investimenti fornita dalle esclusive sia adeguata**. I confronti esistenti fra la redditività dell'industria farmaceutica e quella di altri settori tendono a indicare che la prima faccia registrare risultati migliori, anche tenendo conto del rischio, nonostante le differenze stimate varino notevolmente a seconda dello studio preso in considerazione. Inoltre, quanto detto non vale necessariamente per tutte le imprese e i risultati sembrano essere, in media, molto meno favorevoli per le piccole imprese biotecnologiche. Il settore pubblico svolge spesso un ruolo importante, ad esempio facendosi carico della ricerca di base su cui si fondano diverse innovazioni o offrendo sostegno finanziario a imprese private. Alcuni contributi emersi dalla letteratura e da taluni dei soggetti intervistati suggeriscono che detto ruolo dovrebbe essere preso in considerazione nella fissazione dei prezzi.

Una volta stabilita la durata adeguata delle esclusive, è essenziale **garantire trasparenza sulle tempistiche delle scadenze** per consentire ai produttori di medicinali generici e biosimilari un ingresso tempestivo sul mercato. Questa condizione non è sempre garantita, perché il sistema attuale lascia spazio all'uso strategico delle esclusive volto a prolungarne la durata (strategie di "evergreening"). Il problema è inoltre acuito dal fatto che la protezione offerta dalla combinazione di brevetti e certificati protettivi complementari varia nei diversi paesi.

Un altro limite delle **esclusive** è il fatto che, ricorrendo al mercato come fonte di incentivo, esse **non riescono a orientare gli investimenti in R&S verso ambiti caratterizzati da dimensioni di mercato molto ridotte** o da una particolare incertezza riguardo agli utili futuri, come, ad esempio, nel caso delle **future emergenze sanitarie**. Per affrontare tali sfide occorre individuare caso per caso lo strumento di incentivo più adeguato.

Nei casi in cui le dimensioni del mercato sono il motivo principale per cui un ambito terapeutico non è interessante per gli investimenti in R&S, è essenziale **slegare l'entità del premio ricevuto dall'impresa dalle dimensioni del mercato**. Il fatto che l'attuale legislazione in materia di medicinali orfani si basi principalmente sul rafforzamento delle esclusive è probabilmente una delle ragioni per cui ha avuto un impatto limitato sulla R&S nelle malattie con una prevalenza particolarmente bassa (Gamba et al., 2021). Per slegare l'entità del premio dalle dimensioni del mercato è possibile ricorrere a strumenti che prevedono un impegno ex-ante (accordi preliminari di acquisto, modelli di abbonamento e premi per l'innovazione). L'uso di tali incentivi potrebbe essere particolarmente interessante per far fronte alle esigenze mediche insoddisfatte relative alle **malattie con una prevalenza estremamente bassa e, in particolare, per gli antimicrobici**. Nel settore degli antimicrobici, gli incentivi all'innovazione dovrebbero essere inseriti in una strategia più ampia volta a garantire un uso adeguato di tali prodotti. Detta strategia potrebbe prevedere anche nuovi sistemi di fissazione dei prezzi che consentano di ridurre il rischio di abuso e uso scorretto dei medicinali. Gli accordi che prevedono impegni ex-ante permettono inoltre di garantire l'accesso ai medicinali. Dalla prospettiva dell'industria, riducono i rischi legati al mercato. Fra i potenziali problemi legati all'introduzione di accordi di impegno ex-ante vi è la necessità di definire l'entità del pagamento anticipato e le condizioni alle quali questo è erogato. Inoltre, poiché l'uso di tali strumenti è stato finora limitato, i dati disponibili sul loro impatto come stimolo all'innovazione sono scarsi. L'attuazione di premi e modelli di abbonamento a livello dell'UE comporterebbe inoltre la necessità di definire l'entità dei contributi erogati dai singoli Stati membri per finanziare tali strumenti. I modelli di abbonamento e i premi per l'innovazione offrono maggiori possibilità di slegare le entrate dalle vendite rispetto agli accordi preliminari di acquisto. Inoltre, rispetto ai premi per l'innovazione, i modelli di abbonamento consentono di ridurre il rischio di carenze.

Gli accordi di impegno ex-ante, e in particolare i modelli di abbonamento, sembrano più promettenti dei voucher (voucher di revisione anticipata e voucher trasferibili di esclusiva), che consentono anch'essi di slegare le entrate dalle vendite. Un vantaggio dei voucher è il fatto che non richiedono alcun pagamento anticipato da parte dei sistemi sanitari. Tuttavia, i dati relativi all'impatto dei voucher di revisione anticipata sull'innovazione sono controversi, mentre l'impatto dei VTE è potenzialmente positivo (ma occorre ricordare che questo strumento non è ancora stato attuato). I voucher non garantiscono l'accesso al prodotto incentivato e comportano la necessità di definire condizioni specifiche. Dal momento che sono concessi per un prodotto ma possono essere utilizzati su un prodotto differente, i voucher potrebbero avere un impatto negativo in termini di accesso nel mercato in cui vengono utilizzati. In particolare, i VTE, estendendo la durata dell'esclusiva, limitano l'accesso ai medicinali, mentre i voucher di revisione anticipata hanno un effetto positivo, benché limitato, in termini di accesso, poiché consentono un'autorizzazione più

rapida. Altre implicazioni della trasferibilità sono che l'entità del premio è slegata dal valore dell'innovazione e che, nel caso dei VTE, è difficile prevedere il costo effettivo dell'incentivo. Questa è una delle ragioni per cui né dalla letteratura né dalle interviste è emerso un particolare sostegno per i VTE.

Un sistema di incentivi ben strutturato è sufficiente per affrontare efficacemente tutte le sfide sopra menzionate? Alcuni progetti di R&S comportano **rischi che gli investitori privati sono difficilmente disposti ad assumersi**. Ciò vale, ad esempio, per le **emergenze sanitarie** future, in relazione alle quali vi è una grande incertezza, così come per le minacce per la salute a esse correlate. Un'altra minaccia per la quale non siamo ancora preparati è la **resistenza antimicrobica**. A tale riguardo giunge una richiesta di **azione urgente** sia dalla letteratura esistente che dalla maggior parte dei portatori di interessi intervistati. In tale contesto **gli approcci orientati al pubblico** possono fungere da **elemento complementare a un'industria privata forte e competitiva**, concentrandosi su ambiti particolarmente poco attrattivi per gli investitori privati. Dette iniziative porterebbero anche vantaggi in relazione all'accesso dei pazienti ai medicinali, che costituisce un altro motivo valido a sostegno della loro introduzione. La creazione di un **quadro della scienza aperta** può contribuire alla diffusione di **ricadute di conoscenza** e, insieme a partenariati pubblico-privato ben strutturati, alla creazione di **sinergie fra iniziative pubbliche e private**. Per alcune iniziative, come la scienza aperta e i PPP, è possibile attendersi risultati in un tempo ragionevolmente breve. Dall'altro lato, la creazione di un'**infrastruttura per la R&S in ambito farmaceutico deve essere vista come un investimento a lungo termine** che richiede un **pagamento anticipato consistente**.

Oltre agli incentivi specifici discussi fin qui, vi sono altri aspetti del quadro normativo che rivestono un ruolo importante. All'interno dell'UE il fatto che gli Stati membri siano responsabili delle procedure di accesso al mercato, comprese le decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi, porta a grandi disparità in termini di accesso: può accadere che l'ingresso dei prodotti sul mercato sia ritardato di diversi anni (Büssgen & Stargardt, 2022), soprattutto in alcuni paesi, spesso piccoli, o che i nuovi prodotti non siano lanciati affatto su alcuni mercati. È interessante sottolineare che tutte le categorie degli intervistati, compresi pazienti, industria ed esperti provenienti da contesti differenti, ritengono che le decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi a livello dei singoli paesi siano fattori determinanti per l'eventuale ritardato o mancato accesso al mercato. Tali difficoltà hanno portato alcuni paesi a istituire iniziative di acquisto congiunto; è stato questo il caso dell'iniziativa Beneluxa, che visto la partecipazione di Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo, Austria e Irlanda. L'acquisto congiunto a livello dell'UE è possibile per le contromisure mediche per le gravi minacce sanitarie a carattere transfrontaliero (decisione 1082/2013/UE) ed è stato messo in atto durante la pandemia di COVID-19 (per una discussione sulla base giuridica dell'estensione del ricorso all'acquisto congiunto al di là dell'accordo sull'aggiudicazione congiunta si rimanda, ad esempio, a McEvoy e Ferri, 2020).

Tabella 3 – Sintesi dei risultati: impatto degli incentivi su dimensioni differenti

	Impatto su:			
	innovazione	**direzione della R&S (ad es. EMI)**	**accesso**	**prevedibilità per generici, biosimilari e concorrenti**
	Esclusive			
Brevetti	Opinione prevalente: positivo	Molto limitato (incentivo basato sul mercato)	Negativo (prezzi elevati dovuti alla limitata concorrenza)	Negativo (comportamento strategico)
Certificati protettivi complementari	Dibattuto	Molto limitato (incentivo basato sul mercato)	Negativo (prezzi elevati dovuti alla limitata concorrenza)	Negativo (differenze fra i paesi)
Esclusiva dei dati	Positivo ma limitato	Limitato (incentivo basato sul mercato)	Negativo (quasi irrilevante se più breve della protezione del mercato)	Negativo (comportamento strategico)
Protezione del mercato	Positivo (in assenza dei brevetti)	Molto limitato (incentivo basato sul mercato)	Negativo (prezzi elevati dovuti alla limitata concorrenza)	Negativo (comportamento strategico)
Esclusiva di mercato	Positivo	Molto limitato (incentivo basato sul mercato): incentivi deboli per le malattie ultra-rare	Negativo (prezzi elevati dovuti alla limitata concorrenza)	Negativo (comportamento strategico)
	Voucher			
VTE	Potenzialmente positivo (mai attuato)	Positivo (incentivo slegato dalle dimensioni del mercato)	Nullo nel mercato del prodotto oggetto dell'incentivo; negativo nel mercato in cui è usato	Negativo nel mercato in cui è usato (necessità di includere disposizioni per limitare questo svantaggio)
Voucher di revisione prioritaria	Dibattuto	Positivo (incentivo slegato dalle dimensioni del mercato)	Nullo nel mercato del prodotto oggetto dell'incentivo; positivo ma limitato nel mercato in cui è usato	Nullo

	Impatto su:			
	innovazione	**direzione della R&S (ad es. EMI)**	**accesso**	**prevedibilità per generici, biosimilari e concorrenti**
Impegni ex-ante				
APA	Positivo (minori rischi di mercato per i produttori)	Positivo (incentivo parzialmente slegato dalle dimensioni del mercato)	Positivo (se prezzi e quantità sono definiti adeguatamente)	Nullo
Modelli di abbonamento	Potenzialmente positivo (minori rischi di mercato per i produttori; dati disponibili limitati)	Positivo (incentivo slegato dalle dimensioni del mercato)	Positivo	Nullo
Premi per l'innovazione	Potenzialmente positivo (dati disponibili limitati)	Positivo (incentivo slegato dalle dimensioni del mercato)	Positivo (in caso di sostituzione dei brevetti)	Positivo (in caso di sostituzione dei brevetti)
Incentivi push				
Crediti d'imposta	Positivo (minori rischi di mercato per i produttori)	Limitato (incentivi deboli per le malattie ultra-rare)	Nullo	Nullo
Approcci orientati al pubblico				
Scienza aperta	Positivo	Positivo (nessun obiettivo a livello di utili)	Positivo	Positivo
PPP	Positivo	Positivo (sforzo mirato)	Positivo (molti PPP per lo sviluppo di prodotti si concentrano su tale aspetto)	Positivo (ma la maggior parte dei PPP adotta un approccio di scienza aperta)
Infrastruttura pubblica di R&S	Potenzialmente positivo (dati disponibili limitati)	Positivo (sforzo mirato)	Positivo	Positivo

6. Opzioni strategiche

Lo studio individua cinque opzioni strategiche (OS) che potrebbero essere considerate per affrontare i principali problemi emersi dalla revisione della letteratura e dalle interviste. Come parametro di riferimento per la valutazione delle alternative è utilizzato un caso di base (OS0), che riflette la situazione attuale.

Opzione strategica 0 – Quadro normativo attuale

Il quadro normativo attuale si basa principalmente sui seguenti strumenti: brevetti, certificati protettivi complementari, protezione del mercato, esclusiva dei dati, esclusiva di mercato e alcuni altri incentivi push (ad esempio, voucher di revisione prioritaria, crediti d'imposta. definiti a livello nazionale). La combinazione dei diversi strumenti è adattata in base alle caratteristiche specifiche della condizione medica interessata. Ad esempio, nell'UE, ai medicinali orfani è garantita l'esclusiva di mercato, mentre nei casi in cui le sperimentazioni cliniche comprendono popolazioni pediatriche si ricorre ai certificati protettivi complementari.

Le decisioni sui brevetti da adottare a livello dell'UE sono limitate dall'esistenza dell'accordo TRIPS a livello di OMC. Le decisioni su altri strumenti (ad esempio, crediti d'imposta e certificati protettivi complementari) sono invece adottate a livello nazionale. Gli Stati membri sono responsabili anche delle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi. In caso di emergenze sanitarie pubbliche, il coordinamento strategico per lo sviluppo di contromisure mediche è affidato all'HERA, che è responsabile anche degli acquisti congiunti in tali circostanze.

Punti di forza:

- conseguimento di innovazioni con importanti ripercussioni sugli esiti per i pazienti;
- attenzione alle malattie rare attraverso la legislazione sui medicinali orfani;
- la prevalenza di incentivi basati sul mercato riduce il rischio di investire eccessivamente in progetti con una scarsa probabilità di arrivare ai pazienti;
- limitata necessità di cercare un coordinamento a livello dell'UE per le decisioni che comportano implicazioni finanziarie;

Punti deboli:

- strumenti diversi che spesso si sovrappongono riducendo la chiarezza sull'effettiva estensione della protezione, soprattutto quando le decisioni in merito sono adottate a livello nazionale;
- disuguaglianza nell'accesso all'innovazione legata alla rilevanza del piano nazionale nelle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi;
- impatto negativo sull'accesso ai medicinali a causa dei prezzi elevati di alcune innovazioni;
- rilevanza delle esigenze mediche insoddisfatte, come il gran numero di malattie orfane per le quali non sono disponibili opzioni terapeutiche;
- deboli incentivi per il settore privato ad affrontare le emergenze future a causa di una notevole incertezza;
- prevalenza dell'innovazione incrementale a scapito di quella radicale;
- notevole incertezza per concorrenti e medicinali generici riguardo all'effettiva entità dell'esclusiva;

- possibilità per i produttori di mettere in atto strategie di evergreening.

Le debolezze messe in luce suggeriscono la necessità di prendere in considerazione una riforma del quadro normativo attuale.

Opzione strategica 1 – Rafforzamento del coordinamento dell'UE in materia di DPI e appalti

L'opzione che consiste nel rafforzare il coordinamento nelle questioni relative ai diritti di proprietà intellettuale rafforzerebbe in sostanza le iniziative che sono già state intraprese. Un traguardo raggiunto in tal senso è costituito dalla recente creazione del "**brevetto unitario**" e dalla proposta di istituire un "**certificato protettivo complementare unitario**", della cui attuazione si sta già discutendo.

L'articolo 5 della decisione 1082/2013/UE prevede che le istituzioni dell'Unione e gli Stati membri che lo desiderano possono dare avvio a una **procedura di aggiudicazione congiunta** per le contromisure mediche in caso di gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero. Tale articolo fornisce anche la base giuridica per l'acquisto congiunto dei vaccini contro la COVID-19. Quest'opzione strategica comporterebbe un'estensione significativa dell'uso di tale strumento al di là delle situazioni di emergenza. Potrebbe essere istituita un'**autorità dell'UE per gli appalti** insieme a un **fondo per i medicinali dell'UE**. Il ruolo dell'autorità dell'UE per gli appalti potrebbe essere simile a quello svolto dall'HERA in caso di emergenze sanitarie pubbliche, estendendosi tuttavia anche al di là di dette circostanze. Una volta che i prodotti hanno ricevuto l'autorizzazione dell'EMA, l'autorità dell'UE per gli appalti potrebbe incaricarsi dei negoziati con i produttori. Ciò potrebbe portare anche alla definizione di un **prezzo dell'UE trasparente**, auspicabilmente fondato su criteri espliciti e basati su dati concreti (ad esempio, il rapporto costi-benefici). Il coordinamento delle iniziative di valutazione delle tecnologie sanitarie a norma del regolamento (UE) 2021/2282 potrebbe contribuire in maniera significativa a tale obiettivo. Il prezzo dell'UE potrebbe essere l'importo ricevuto dal produttore per ciascuna unità venduta e potrebbe essere corrisposto attraverso il fondo per i medicinali dell'UE. Ciascun paese potrebbe contribuire al fondo pagando una determinata somma per ciascuna unità usata al suo interno, che potrebbe essere definita in base alla capacità di pagamento del paese (valutata tramite misure adeguate come, ad esempio, il PIL pro capite). Il contributo specifico per paese potrebbe essere più alto o più basso del prezzo dell'UE. Per garantire la **sostenibilità finanziaria** del fondo, i contributi specifici per paese dovrebbero essere tali da garantire l'equilibrio tra l'importo totale previsto da versare al produttore e l'importo totale previsto dei contributi versati dagli Stati membri. Nell'ambito di una strategia di gestione dei rischi, potrebbe essere prevista una fase sperimentale della strategia, durante la quale gli appalti centralizzati sarebbero limitati a un dato numero di prodotti. È importante che gli Stati membri abbiano la **possibilità di non partecipare** agli appalti coordinati, anche solo per un unico prodotto, come previsto anche dalla normativa sull'aggiudicazione congiunta. In tal caso, le decisioni in materia di rimborso e fissazione dei prezzi sarebbero adottate come nel sistema attuale.

Questa strategia richiederebbe un consistente investimento iniziale e comporterebbe altresì la necessità di raggiungere un ampio consenso fra gli Stati membri. Potrebbe tuttavia portare a una situazione vantaggiosa per tutti gli attori coinvolti, vale a dire pazienti, industria e autorità di regolamentazione/organismi pagatori nazionali. I pazienti potrebbero accedere più rapidamente ai nuovi prodotti e le disparità tra i paesi si ridurrebbero. L'industria farmaceutica potrebbe guadagnare in efficienza, riducendo notevolmente i costi espliciti e impliciti (principalmente dovuti ai ritardi nell'ingresso sul mercato) associati alle procedure nazionali di accesso al mercato. Le autorità di regolamentazione/gli organismi pagatori nazionali potrebbero inoltre beneficiare di una

riduzione significativa dei costi di transazione legati alle decisioni di rimborso e fissazione dei prezzi, per le quali potrebbero affidarsi a un'autorità dell'UE altamente qualificata.

L'esistenza di un prezzo dell'UE potrebbe inoltre alleviare alcuni dei problemi legati al commercio parallelo. I vantaggi di quest'opzione strategica aumentano all'aumentare del numero di paesi partecipanti.

Vantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- accesso più precoce al mercato e maggiore disponibilità per i pazienti;
- minori disparità in termini di disponibilità fra i diversi paesi;
- tempistiche più rapide per il lancio dei prodotti da parte dell'industria;
- minori costi di transazione;
- maggiore trasparenza dei prezzi.

Svantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- necessità di istituire una nuova autorità dell'UE (o di attribuire competenze aggiuntive a un'autorità già esistente) e un meccanismo finanziario;
- necessità di definire il contributo fornito al fondo da parte di ciascuno Stato membro;
- necessità di raggiungere un ampio consenso fra gli Stati membri.

Opzione strategica 2 – Adeguamento degli incentivi attuali per limitare gli utili in eccesso

Il quadro attuale prevede svariati incentivi all'innovazione, che non sono comunque sufficienti a stimolare la R&S in alcuni ambiti, mentre in altri casi gli investimenti in R&S sono pagati eccessivamente. L'opzione strategica 2 mirerebbe a **ridurre i rischi di pagamenti eccessivi per la R&S**, attraverso l'adeguamento della durata delle esclusive in funzione di circostanze quali l'eventualità che le entrate ottenute siano sufficienti a **compensare i costi di R&S** o la quantità di **finanziamenti pubblici ricevuti**. Nella misura in cui potrebbe comportare una riduzione dei prezzi, limitando la durata dei periodi di esclusiva, tale politica potrebbe offrire benefici in termini di accesso dei pazienti.

Vantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- risparmi per le risorse finanziarie pubbliche che potrebbero essere reinvestiti in R&S (ad es. per affrontare le esigenze mediche insoddisfatte);
- maggiore trasparenza nell'uso dei fondi pubblici;
- migliore accesso per i pazienti.

Svantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- difficoltà nello stimare la redditività dei singoli prodotti (è possibile stimare in maniera realistica solo le entrate);
- minori incentivi per l'industria a migliorare la propria efficienza a causa dei limiti imposti sugli utili;
- difficoltà nel definire un livello di utili equo;
- complicazioni legate all'associazione tra i fondi pubblici ricevuti e prodotti specifici.

Opzione strategica 3 – Ridefinizione degli incentivi

Quest'opzione strategica comporterebbe una revisione del modo in cui alcuni incentivi sono attualmente utilizzati e richiederebbe l'adozione di alcune nuove soluzioni. Un problema del sistema attuale è la sua complessità. Ciò è dovuto al fatto che diverse forme di esclusiva si sovrappongono e che la loro data di scadenza può variare da paese a paese. La complessità del quadro lascia all'industria ampio margine per adottare azioni strategiche volte a estendere le esclusive oltre la data di scadenza prevista, il che può ripercuotersi negativamente sull'accesso e la prevedibilità per i concorrenti. Un altro problema è l'esistenza di esigenze mediche insoddisfatte.

La presente opzione strategica comporterebbe le seguenti modifiche:

- **semplificazione** dei sistemi di esclusiva. Questo obiettivo potrebbe essere conseguito utilizzando **principalmente i brevetti e i certificati protettivi complementari**, strumenti che potrebbero trarre benefici dalla semplificazione grazie alle iniziative sul brevetto unitario attualmente in corso e alla proposta di un certificato protettivo complementare unitario. La durata delle **altre forme di protezione** (protezione dei dati e del mercato) **potrebbe essere ridotta** rispetto all'opzione strategica 0. In particolare, **l'esclusiva dei dati dovrebbe essere usata con cautela**, poiché può rappresentare un importante ostacolo alle ricadute di conoscenza. Ancor meglio, potrebbe essere sostituita con la compensazione dei dati, ossia la possibilità per altri attori di accedere ai dati dietro pagamento. Tuttavia, l'entità della riduzione delle esclusive dovrebbe essere definita con attenzione per non indebolire l'incentivo per il settore privato a investire in progetti innovativi.

- Potrebbero essere sostenuti studi volti a estendere l'uso dei medicinali a **nuove indicazioni** (riposizionamento). In questo caso, lo strumento più adeguato sembrerebbe essere un'estensione della durata della protezione del mercato.

- Esiste un ragionevole consenso nel ritenere che la legislazione esistente in materia di **medicinali orfani** abbia stimolato la R&S in tale ambito, sebbene per le malattie con una prevalenza estremamente bassa l'impatto sia stato limitato o nullo. Alla luce dei risultati ottenuti, la combinazione di esclusiva di mercato e altri incentivi attualmente previsti (ad esempio, l'assistenza nella progettazione delle sperimentazioni) potrebbe essere confermata. Alle malattie con una **prevalenza molto bassa** potrebbero essere dedicati **strumenti aggiuntivi** che hanno un impatto slegato dalle dimensioni del mercato. In particolare, i medicinali per tali malattie potrebbero essere ammissibili a **modelli di abbonamento** qualora siano soddisfatte determinate condizioni, come la possibilità di trattare una malattia per cui non esistono medicinali con un'indicazione specifica e/o la disponibilità di dati sul pertinente valore terapeutico aggiunto. Ciò è in linea con la definizione di elevate esigenze mediche insoddisfatte contenuta nella proposta di una nuova legislazione farmaceutica dell'UE. Un rischio associato all'introduzione dei modelli di abbonamento è il fatto che i dati relativi all'impatto di tale misura sull'innovazione rimangono limitati.

- Gli **antimicrobici** pongono sfide uniche. Gli strumenti standard basati sul mercato non sono evidentemente idonei a incentivare la R&S private contrastando al contempo la resistenza attraverso un uso appropriato. In questa opzione strategica lo strumento fondamentale per stimolare la R&S privata sarebbe prevedere **modelli di abbonamento** gestiti a livello dell'UE. Tuttavia, sarebbe molto importante incentivare un uso parsimonioso dei nuovi antimicrobici ricorrendo anche ai prezzi come strumento. A tal fine, seguendo un sistema

simile a quello descritto nell'opzione strategica 1 per l'acquisto congiunto, agli **Stati membri** potrebbe essere chiesto di **contribuire a un fondo dell'UE** in base alle quantità utilizzate. In questo caso, il prezzo potrebbe non essere costante. In particolare, il **prezzo unitario** pagato da uno Stato membro potrebbe **aumentare con l'aumento del livello di consumo pro capite a livello del paese**, come incentivo a evitare abuso e uso scorretto degli antimicrobici. I modelli di abbonamento potrebbero anche aiutare ad **affrontare i problemi di carenze** che talvolta si manifestano a livello di paese.

Vantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- attenzione esplicita alle (elevate) esigenze mediche insoddisfatte per creare nuove opportunità terapeutiche laddove mancano ancora;
- nel caso degli antimicrobici, le entrate sono slegate dai volumi (riducendo il rischio di AMR);
- minore rischio di carenza di antimicrobici con l'uso dei modelli di abbonamento;
- minore incertezza per l'industria nel mercato degli antimicrobici e delle malattie ultra-rare.

Svantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- rischio di minori incentivi per le imprese private a investire in R&S nei casi in cui l'esclusiva di mercato e l'esclusiva dei dati sono ridotte;
- difficoltà nel definire un valore equo per i pagamenti degli abbonamenti;
- rischi legati all'uso di strumenti di incentivo relativamente nuovi (ad esempio, i modelli di abbonamento);
- necessità di trovare un accordo sulle norme che stabiliscono i contributi che ciascun paese deve fornire per finanziare i pagamenti degli abbonamenti.

Opzione strategica 4 – Un'infrastruttura europea di R&S in ambito farmaceutico

Le opzioni strategiche presentate fin qui si basano sull'idea che un adeguato sistema di incentivi possa stimolare gli investimenti in R&S del settore privato in ambiti in cui questi continuano a essere insufficienti per affrontare le esigenze dei pazienti, affrontando al contempo le altre sfide esistenti, come quella dell'accesso ai medicinali. L'opzione strategica 4 propone di attribuire un **ruolo più attivo al settore pubblico** al fine di affrontare direttamente alcune delle sfide rimanenti e creare l'opportunità di sfruttare meglio le sinergie con le iniziative private, anche ricorrendo ai PPP. In particolare, questa opzione prevede la creazione di un'infrastruttura europea di R&S in ambito farmaceutico nell'interesse pubblico, con un programma di ricerca ben definito **che si concentri sugli ambiti in cui gli investimenti del settore privato risultano insufficienti**. Gli ambiti di interesse naturali sarebbero quelli caratterizzati dalla presenza di esigenze mediche insoddisfatte, ma si potrebbe prestare attenzione anche all'attenuazione delle conseguenze delle emergenze sanitarie, quali pandemie ed epidemie, che hanno ulteriori implicazioni economiche pertinenti. L'infrastruttura europea potrebbe inoltre svolgere un ruolo attivo nel condurre **sperimentazioni di superiorità e studi sul riposizionamento indipendenti**.

L'infrastruttura disporrebbe di un suo bilancio specifico e svolgerebbe attività di R&S nei suoi laboratori e/o attraverso contratti di R&S con terzi selezionati. L'attività della nuova infrastruttura potrebbe coprire l'intero ciclo di vita del prodotto, ampliando l'attuale capacità delle istituzioni pubbliche di farsi carico delle ultime fasi. L'infrastruttura potrebbe adottare un approccio originale rispetto ai diritti di proprietà intellettuale, come ad esempio la scienza aperta, o un approccio socialmente responsabile alla proprietà intellettuale. Nell'ambito della strategia, gli utili derivanti da

licenze non esclusive sarebbero reinvestiti e gli accordi di licenza dovrebbero stabilire condizionalità sui prezzi dei medicinali per garantire l'accesso dei pazienti agli stessi.

Ulteriori dettagli sulle caratteristiche dell'infrastruttura pubblica di R&S sono forniti in Florio et al. (2021). Inoltre, il Parlamento europeo ha già approvato una risoluzione che chiede alla Commissione europea e agli Stati membri di valutare la necessità di un'ampia infrastruttura pubblica europea di R&S in ambito sanitario orientata alla missione.

Vantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- migliore allineamento fra le esigenze di salute pubblica e gli investimenti in R&S;
- attenzione al riposizionamento e alle sperimentazioni di superiorità;
- migliore accesso all'innovazione;
- migliori opportunità di integrazione e diffusione delle conoscenze;
- trasparenza dei costi di R&S.

Svantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- attuazione a lungo termine;
- prove limitate della possibilità di gestire l'innovazione lungo l'intero ciclo di vita del prodotto a causa di un'applicazione finora limitata dello strumento;
- necessità di consistenti pagamenti anticipati da parte del settore pubblico.

Opzione strategica 5 – Un approccio globale

Questa opzione strategica si basa su una **combinazione delle opzioni strategiche 1, 3 e 4**[53]. Il coordinamento dell'UE delle politiche in materia di diritti di proprietà intellettuale e degli appalti potrebbe essere rafforzato notevolmente, come illustrato nella descrizione dell'opzione strategica 1, il che potrebbe garantire ai pazienti un accesso all'innovazione più rapido ed equo. L'attuale sistema di incentivi potrebbe essere rivisto secondo l'opzione strategica 3. Tale revisione implicherebbe una riduzione della durata della protezione del mercato e dell'esclusiva dei dati e l'attuazione di incentivi specifici (compresi i modelli di abbonamento) per le esigenze mediche insoddisfatte, selezionati accuratamente per tenere conto delle sfide di R&S soggiacenti. Anche un sistema di incentivi ben strutturato può difficilmente offrire soluzioni nei settori in cui gli incentivi per gli investitori privati sono molto scarsi, come la preparazione alle emergenze e i mercati particolarmente piccoli. Il ruolo di un'infrastruttura dell'UE di R&S in ambito farmaceutico (opzione strategica 4) costituirebbe un complemento essenziale alle iniziative private, offrendo altresì ulteriori vantaggi, come una maggiore attenzione alle sperimentazioni di superiorità e agli studi di riposizionamento e la creazione di ricadute di conoscenza.

Creando ulteriori sinergie, questa combinazione di strategie offrirebbe un valore superiore a quello della somma delle sue componenti. Ad esempio, grazie al maggior coordinamento a livello dell'UE (opzione strategica 1), l'impatto della riduzione della protezione del mercato e dell'esclusiva dei dati sull'industria (opzione strategica 3) potrebbe essere compensato da una notevole riduzione dei tempi necessari per accedere ai mercati nazionali e delle spese legate a tali processi costosi e

[53] L'opzione strategica 2 presenta importanti ostacoli a livello di attuazione e alcuni dei suoi obiettivi potrebbero essere conseguiti con maggiore efficacia attraverso alcune delle disposizioni dell'opzione strategica 3 (ad esempio, la riduzione della durata delle esclusive).

incerti. La creazione di un fondo per i medicinali dell'UE (opzione strategica 1) potrebbe agevolare l'attuazione dei modelli di abbonamento (opzione strategica 3). La ridefinizione degli incentivi per soddisfare le esigenze mediche insoddisfatte (opzione strategica3) potrebbe produrre risultati immediati, compensando la lunghezza dell'attuazione di un progetto complesso come quello dell'introduzione di un'infrastruttura europea di R&S (opzione strategica 4). Nel tempo, tale infrastruttura potrebbe contribuire a ridurre la lacuna di conoscenze circa i costi effettivi di R&S grazie a un maggiore coinvolgimento dell'UE in tali attività. Infine, l'opzione strategica 5 potrebbe portare a una ripartizione più efficace delle priorità di R&S tra le infrastrutture pubbliche e private, basata sui principi della specializzazione e dell'efficienza in termini di costi, nonché a una migliore capacità di creare partenariati pubblico-privato.

Vantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- sfruttamento delle sinergie fra le opzioni strategiche 1, 3 e 4;
- attenuazione del rischio attraverso la diversificazione degli attori (pubblici e privati) coinvolti nell'intera catena della R&S;
- accesso più precoce al mercato e maggiore disponibilità per i pazienti;
- minori disparità in termini di disponibilità fra i diversi paesi;
- tempistiche più rapide per il lancio dei prodotti da parte dell'industria;
- minori costi di transazione per l'accesso al mercato;
- maggiore trasparenza dei prezzi e dei costi di R&S;
- attenzione esplicita alle (elevate) esigenze mediche insoddisfatte per creare nuove opportunità terapeutiche e preparazione alle emergenze;
- vantaggi derivanti dall'uso dei modelli di abbonamento per gli antimicrobici: entrate slegate dai volumi, minore rischio di carenze, minore incertezza per l'industria;
- migliore allineamento fra le esigenze di salute pubblica e gli investimenti in R&S;
- attenzione agli studi di riposizionamento e alle sperimentazioni di superiorità;
- migliori opportunità di integrazione e diffusione delle conoscenze;

Svantaggi rispetto all'opzione strategica 0:

- necessità di raggiungere un ampio consenso fra gli Stati membri per istituire una nuova autorità dell'UE (o attribuire competenze aggiuntive a un'autorità già esistente) e un meccanismo finanziario;
- necessità di consistenti pagamenti anticipati da parte del settore pubblico;
- rischi legati all'uso di quadri e strumenti di incentivo relativamente nuovi (ad esempio, modelli di abbonamento, infrastruttura pubblica attiva lungo l'intera catena della R&S).

7. Conclusioni

Il presente studio esamina l'impatto dei meccanismi di regolamentazione e di eventuali quadri alternativi sull'accesso ai medicinali e l'innovazione nel settore farmaceutico. Lo studio combina un'ampia revisione della letteratura scientifica e di relazioni tecniche, selezionate da oltre 230 fonti differenti, e 24 interviste semi-strutturate con portatori di interessi internazionali selezionati (ricercatori e medici, esperti di sanità pubblica, funzionari pubblici, rappresentanti dell'industria farmaceutica e di organizzazioni dei pazienti). Sono individuati punti di forza e debolezze del sistema attuale, prendendo successivamente in considerazione cinque opzioni strategiche volte a garantire lo sviluppo di medicinali accessibili in tutti gli ambiti clinici, a migliorare la disponibilità dei medicinali, ad aumentare la trasparenza dei prezzi e dei costi di R&S e a garantire la preparazione alle emergenze. Per conseguire tali obiettivi, alla luce delle specificità dei singoli ambiti clinici, della notevole eterogeneità delle malattie e della diversità degli attori coinvolti, con i loro diversi principi e le loro diverse capacità, **si propone una combinazione di strategie**.

La combinazione di opzioni strategiche preferibile includerebbe: **il rafforzamento del coordinamento dell'UE in materia di DPI e appalti,** la **revisione degli incentivi esistenti**, riducendo la durata delle esclusive concesse a tutti i prodotti, e l'**introduzione di incentivi specifici** (modelli di abbonamento), indipendenti dalle dimensioni di mercato, **per specifiche esigenze mediche insoddisfatte** (antimicrobici e malattie ultra-rare) e la **creazione di un'infrastruttura pubblica di R&S attiva durante l'intero processo di R&S** per affrontare gli ambiti che continuano a non essere sufficientemente attrattivi per gli investitori privati. Potrebbero essere compiuti sforzi per rafforzare notevolmente il coordinamento dell'UE negli ambiti dei diritti di proprietà intellettuale e degli appalti per assicurare che i pazienti possano accedere prima ai nuovi medicinali e per ridurre i costi di transazione sia per gli organismi pagatori che per l'industria (compresi i produttori di medicinali generici e biosimilari). In tale contesto, il sistema di incentivi attuale potrebbe essere riprogettato, combinando una riduzione della durata delle esclusive concesse a tutti i prodotti e l'uso di incentivi nuovi e più mirati (ad esempio, modelli di abbonamento) per affrontare le esigenze mediche insoddisfatte. Infine, potrebbe essere istituita un'infrastruttura europea di R&S in ambito farmaceutico per integrare le iniziative di R&S private, in particolare nei settori in cui gli investimenti privati rimarranno con tutta probabilità insufficienti. Tale infrastruttura potrebbe anche avere un ruolo nel facilitare le collaborazioni con gli attori privati e nel generare ricadute di conoscenza.

Bibliografia

Access to Medicine Foundation (2018), *2018 Access to Medicine Index*, disponibile all'indirizzo: https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2018-access-to-medicine-index

Access to Medicine Foundation, *2021 Access to Medicine Index*, disponibile all'indirizzo: https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2021-access-to-medicine-index

Acemoglu, D., Linn, J., (2004), "Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry", *The Quarterly Journal of Economics*, 119(3), 1049–1090, https://doi.org/10.1162/0033553041502144

Agarwal, R., Reed, T., (2022), "Financing vaccine equity: funding for day-zero of the next pandemic", *Oxford Review of Economic Policy*, 38(4), 833–850, https://doi.org/10.1093/oxrep/grac032 Anderson, G. F., (2009), "Spurring new research for neglected diseases", *Health Affairs*, 28(6), 1750–1759, https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.6.1750

Anderson, M., Mossialos, E., (2020), "Incentivising antibiotic research and development: is the UK's subscription payment model part of the solution?", *The Lancet Infectious Diseases*, 20(2), 162-163, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30701-7

Anderson, M., Panteli, D., van Kessel, R., Ljungqvist, G., Colombo, F., Mossialos, E., (2023), "Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe", *The Lancet Regional Health - Europe*, 33, https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100705

Anderson, M., Wouters, O. J., Mossialos, E., (2023), "Transferable exclusivity extensions to stimulate antibiotic research and development: what is at stake?", *The Lancet Microbe*, 4(3), e127-e128, https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00336-6

Annett, S., "Pharmaceutical drug development: high drug prices and the hidden role of public funding", *Biologia Futura*, 72, 129–138 (2021), https://doi.org/10.1007/s42977-020-00025-5

Årdal, C., Baraldi, E., Busse, R., Castro, R., Ciabuschi, F., Cisneros, J. M., Gyssens, I. C., Harbarth, S., Kostyanev, T., Lacotte, Y., Magrini, N., McDonnell, A., Monnier, A. A., Moon, S., Mossialos, E., Peñalva, G., Ploy, M.-C., Radulović, M., Ruiz, A. A., O'Neill, J., (2023), "Transferable exclusivity voucher: a flawed incentive to stimulate antibiotic innovation", The Lancet, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00282-9

Årdal, C., Lacotte, Y., Ploy, M.-C., per conto dell'Azione comune dell'Unione europea sulla resistenza antimicrobica e le infezioni associate all'assistenza sanitaria (JAMRAI) (2020), "Financing Pull Mechanisms for Antibiotic-Related Innovation: Opportunities for Europe", *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1994–1999, https://doi.org/10.1093/CID/CIAA153

Arora, A., Gambardella, A., (2010), "The market for technology", *Handbook of the Economics of Innovation*, 1, 641-678, https://doi.org/10.1016/S0169-7218(10)01015-4

Arundel, A., Kabla, I., (1998), "What percentage of innovations are patented? Empirical estimates for European firms", *Research Policy*, 27(2), 127–141, https://doi.org/10.1016/S0048-7333(98)00033-X

Balasegaram, M., Kolb, P., McKew, J., Menon, J., Olliaro, P., Sablinski, T., Thomas, Z., Todd, M. H., Torreele, E., Wilbanks, J., (2017), "An open source pharma roadmap", *PLoS Medicine*, 14(4), https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002276

Barder, O., Albright, A., Kremer, M., Levine, R., (2005), "Making Markets for Vaccines: Ideas to Action: Report of the Center for Global Development Working Group", *Center for Global Development*, disponibile all'indirizzo: https://www.cgdev.org/sites/default/files/archive/doc/books/vaccine/MakingMarkets-complete.pdf

Barenie, R. E., Avorn, J., Tessema, F. A., Kesselheim, A. S., (2021), "Public funding for transformative drugs: the case of sofosbuvir", *Drug Discovery Today*, 26(1), 273–281, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.024

Barlow, E., Morton, A., Megiddo, I., Colson, A., (2022), "Optimal subscription models to pay for antibiotics", *Social Science and Medicine*, 298, https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114818

Basheer, S., (2014), "Alternative Incentives for Pharmaceutical Innovation", *Intellectual Property Journal*, 27(1m), 13, disponibile su SSRN: https://ssrn.com/abstract=2675790

Beall, R. F., Darrow, J. J., Kesselheim, A. S., (2019), "Patent term restoration for top-selling drugs in the United States", *Drug Discovery Today*, 24(1), 20–25, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.07.006

Beall, R. F., Hollis, A., Kesselheim, A. S., Spackman, E., (2021), "Reimagining Pharmaceutical Market Exclusivities: Should the Duration of Guaranteed Monopoly Periods Be Value Based?", *Value in Health*, 24(9),1328-1334, https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.1277

Berndt, E. R., Glennerster, R., Kremer, M. R., Lee, J., Levine, R., Weizsacker, G., Williams, H., (2007), "Advance market commitments for vaccines against neglected diseases: Estimating costs and effectiveness", *Health Economics*, 16(5), 491–511, https://doi.org/10.1002/hec.1176

Berndt, E. R., Hurvitz, J. A., (2005), "Vaccine advance-purchase agreements for low-income countries: Practical issues - An idea with theoretical merit that deserves testing in the real world", *Health Affairs*, 24(3), 653–665, https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.653

Boeras, D., Diagne, C. T., Pelegrino, J. L., Grandadam, M., Duong, V., Dussart, P., Brey, P., Ruiz, D., Adati, M., Wilder-Smith, A., Falconar, A. K., Romero, C. M., Guzman, M., Hasanin, N., Sall, A., Peeling, R. W., (2022), "Evaluation of Zika rapid tests as aids for clinical diagnosis and epidemic preparedness", *EClinicalMedicine*, 49, https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101478

Böhm, A.-K., Steiner, I. M., Stargardt, T., (2023), "Market diffusion of biosimilars in off-patent biologic drug markets across Europe", *Health Policy*, 132, 104818, https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2023.104818

Boldrin, M., Levine, D. K., (2013), "The Case against Patents", *Journal of Economic Perspectives*, 27(1), 3–22, https://doi.org/10.1257/JEP.27.1.3

Boluarte, T., Schulze, U., (2022), *The Case for a Subscription Model to Tackle Antimicrobial Resistance*, Boston Consulting Group: Boston Consulting Group.

Bompart, F., Kiechel, J.-R., Sebbag, R., Pecoul, B., (2011), "Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines: lessons learned from the ASAQ Winthrop experience", *Malaria Journal*, 10(1), 1-9, https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-143

Borges, L. C., de Menezes, H. Z., Crosbie, E., (2022), "More Pain, More Gain! The Delivery of COVID-19 Vaccines and the Pharmaceutical Industry's Role in Widening the Access Gap", *International Journal of Health Policy and Management*, 11(12), 3101, https://doi.org/10.34172/ijhpm.2022.6942

Boulet, P., Garrison, C., 't Hoen, E., (2019), *Data Exclusivity in the European Union: Briefing Document*, Medicines Law & Policy www.medicineslawandpolicy.org

Boyer, B., Kroetsch, A., Ridley, D., (2022), *Design of a Transferable Exclusivity Voucher Program* Duke Margolis Center for Health Policy white paper, disponibile all'indirizzo: https://healthpolicy.duke.edu/publications/design-transferable-exclusivity-voucher-program

Braun, M. M., Farag-El-Massah, S., Xu, K., Coté, T. R., (2010), "Emergence of orphan drugs in the United States: A quantitative assessment of the first 25 years", *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(7), 519–522, https://doi.org/10.1038/nrd3160

Brunt, L., Lerner, J., Nicholas, T., (2012), "Inducement prizes and innovation", *The Journal of Industrial Economics*, 60(4), 657-696, https://doi.org/10.1111/joie.12002

Budish, E., Roin, B. N., Williams, H., (2015), "Do firms underinvest in long-term research? Evidence from cancer clinical trials", *American Economic Review*, (105(7), 2044-2085, https://doi.org/10.1257/aer.20131176

Burrone, E., (2018), "Patent pooling in public health", *The Cambridge Handbook of public-Private Partnerships, Intellectual Property Governance, and Sustainable Development*, 93–108, Cambridge: Cambridge University Press, http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3358839

Büssgen, M., Stargardt, T., (2022), "Changes in launch delay and availability of pharmaceuticals in 30 European markets over the past two decades", *BMC Health Services Research*, 22(1), 1-10, https://doi.org/10.1186/s12913-022-08866-7

Cherla, A., Howard, N., Mossialos, E., (2021), "The "Netflix plus model": Can subscription financing improve access to medicines in low-and middle-income countries?", *Health Economics, Policy and Law*, 16(2), 113–123, Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/S1744133120000031

Clancy, C. J., Hong Nguyen, M., (2020), "Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: What can we expect?", *Clinical Infectious Diseases* (71(10), 2736-2743, Oxford University Press, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524

Cleary, E.G., Beierlein, J. M., Khanuja, N. S., McNamee, L. M., Ledley, F. D., (2018), "Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(10), 2329-2334, https://doi.org/10.1073/pnas.1715368115

Cleary, E. G., Jackson, M. J., Zhou, E. W., Ledley, F. D., (2023), "Comparison of Research Spending on New Drug Approvals by the National Institutes of Health vs the Pharmaceutical Industry, 2010-2019", *JAMA Health Forum* (Vol. 4, No. 4, pagg. e230511-e230511), American Medical Association

Cockburn, I. M., (2009), "Intellectual property rights and pharmaceuticals: challenges and opportunities for economic research", in: Arora, A., *The Economics of Intellectual Property: Suggestions for Further Research in Developing Countries and Countries with Economies in Transition (Chapter 5)*, WIPO Publications, https://doi.org/10.34667/tind.28197

Cockburn, I. M., Lanjouw, J. O., Schankerman, M., (2016), "Patents and the global diffusion of new drugs", *American Economic Review*, 106(1), 136–164, https://doi.org/10.1257/aer.20141482

Cohen, W. M., Nelson, R. R., Walsh, J. P., (2000), "Protecting Their Intellectual Assets: Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms Patent (or Not)", *NBER Working Paper Series*, w7552, https://doi.org/10.3386/w7552

Connor, E., Cure, P., (2011), ""Creating Hope" and Other Incentives for Drug Development for Children", *Science Translational Medicine*, 3(66), https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001707

Côté, A., Keating, B., (2012), "What is wrong with orphan drug policies?, *Value in Health*, 15(8), 1185–1191, tps://doi.org/10.1016/j.jval.2012.09.004

Cutler, D. M., (2020), "Are Pharmaceutical Companies Earning Too Much?", *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(9), 829–830, https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.0351

Dai, R., Watal, J., (2021), "Product patents and access to innovative medicines", *Social Science and Medicine*, 291, https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114479

Danzon, P. M., Chao, L., (2000), "Does Regulation Drive Out Competition in Pharmaceutical Markets?", *The Journal of Law and Economics*, 43(2), 311–358, https://doi.org/10.1086/467458 .

Darrow, J. J., Avorn, J., Kesselheim, A. S., (2020), "FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals", 1983-2018, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(2), 164–176, https://doi.org/10.1001/jama.2019.20288 .

De Fraja, G., Delbono, F., (1990), "Game Theoretic Models Of Mixed Oligopoly", *Journal of Economic Surveys*, 4(1), 1-17, https://doi.org/10.1111/j.1467-6419.1990.tb00077.x

de Jongh, T., A., Bostyn, S., Poort, J., (2018), *Effects of supplementary protection mechanisms for pharmaceutical products*, Technopolis group, disponibile all'indirizzo: https://hdl.handle.net/11245.1/cf41901c-e1c0-4af7-8fa7-9e966bdb69cc

de Jongh, van Belle, J., de Ruiter, A. Guznajeva, T., Bastiaanssen, V., Pottinger, E., Simmonds, P., Spit, W., Yagafarova, A., Meindert, L., (2019), *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation*, Commissione europea

de Jongh, T., Velten, L., Schrijver, L., (2021), *Access to medicinal products*, studio del Parlamento europeo: Dipartimento tematico Politica economica e scientifica e qualità di vita: Direzione generale delle Politiche interne

de la Torre, B. G., Albericio, F., (2023), "The Pharmaceutical Industry in 2022: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules", *Molecules*, 28(3), 1038, https://doi.org/10.3390/molecules28031038

de Vrueh, R. L. A., Crommelin, D. J. A., (2017), "Reflections on the Future of Pharmaceutical Public-Private Partnerships: From Input to Impact", *Pharmaceutical Research*, 34(10), 1985-1999, https://doi.org/10.1007/s11095-017-2192-5

DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W., (2016), "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs", *Journal of Health Economics*, 47, 20–33, https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012

Dimitri, N., (2010), "The economics of priority review vouchers", *Drug Discovery Today*, 15(21–22), 887–891, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.008

Dosi, G., Marengo, L., Staccioli, J., & Virgillito, M. E., (2023), "Big Pharma and monopoly capitalism: A long-term view", *Structural Change and Economic Dynamics*, 65, 15–35, https://doi.org/10.1016/j.strueco.2023.01.004

Dosi, G., Palagi, E., Roventini, A., & Russo, E., (2023), "Do patents really foster innovation in the pharmaceutical sector? Results from an evolutionary, agent-based model", *Journal of Economic Behavior & Organization*, 212, 564–589, https://doi.org/10.1016/j.jebo.2023.05.039

Dranove, D., (1998), "Is there underinvestment in R & D about prevention?", *Journal of Health Economics*, 17(1), 117–127, https://doi.org/10.1016/S0167-6296(97)00015-5

Drolet, B. C., & Lorenzi, N. M., (2011), "Translational research: understanding the continuum from bench to bedside", *Translational Research*, 157(1), 1–5, ttps://doi.org/10.1016/j.trsl.2010.10.002

Dubois, P., de Mouzon, O., Scott-Morton, F., Seabright, P., (2015), "Market size and pharmaceutical innovation". *The RAND Journal of Economics*, 46(4), 844–871, https://doi.org/10.1111/1756-2171.12113

Dubois, P., Moisson, P.-H., Tirole, J., (2022), "The Economics of Transferable Patent Extensions" (22–1377), *Tolouse School of Economics Working Paper n° 1377*, disponibile all'indirizzo: wp_tse_1377.pdf (tse-fr.eu)

Eswaran, M., Gallini, N., (2019), "Can Competition and Patent Policies Avert the Antibiotic Crisis?" *Canadian Public Policy*, 45(1), 74–92, https://doi.org/10.3138/cpp.2018-021

Commissione europea (2023a), Relazione sulla valutazione d'impatto che accompagna i documenti: Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE – Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006 - Parte 1

Commissione europea (2023b), Relazione sulla valutazione d'impatto che accompagna i documenti: Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE – Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006 - Parte 2

Commissione europea, HERA (2023), *Study on bringing AMR medical countermeasures to the market – Final report*, Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, https://data.europa.eu/doi/10.2925/442912

Commissione europea, direzione generale del Mercato interno, dell'industria, dell'imprenditoria e delle PMI (2018), *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe – Final report*, Ufficio delle pubblicazioni, https://data.europa.eu/doi/10.2873/886648

Commissione europea (2015), *Inventory of Union and Member State Incentives to Support Research Into, and the Development and Availability of, Orphan Medicinal Products*

Commissione europea (2022), *Inventory of Community and national incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products, revision 2002*

Fehder, D. C., Murray, F., Stern, S., (2014), "Intellectual property rights and the evolution of scientific journals as knowledge platforms", *International Journal of Industrial Organization*, 36, 83–94, https://doi.org/10.1016/j.ijindorg.2014.08.002

Florio, M., (2022), "To what extent patents for Covid-19 mRNA vaccines are based on public research and taxpayers' funding? A case study on the privatization of knowledge", *Industrial and Corporate Change*, 31(5), 1137-1151, https://doi.org/10.1093/icc/dtac015

Florio, M., Gamba, S., Pancotti, C., (2023), *Mappatura degli investimenti pubblici e privati a lungo termine nello sviluppo di vaccini contro la COVID-19*, studio del Parlamento europeo: Dipartimento tematico Politica economica e scientifica e qualità di vita: Direzione generale delle Politiche interne

Florio, M., Pancotti, C., Prochazka, D. A., (2021), *European pharmaceutical research and development. Could a public infrastructure overcome market failures?*, studio del Parlamento europeo: Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia (STOA)

Friedman, M. A., den Besten, H., Attaran, A., (2003), "Out-licensing: a practical approach for improvement of access to medicines in poor countries", *The Lancet*, 361(9354), 341–344, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12331-8

Fullerton, R. L., McAfee, R. P., (1999), "Auctioning entry into tournaments", *Journal of Political Economy*, 107(3), 573–605, https://doi.org/10.1086/250072

Gaessler, F., Wagner, S., (2022), "Patents, Data Exclusivity, and the Development of New Drugs" *The Review of Economics and Statistics*, 104(3), 571–586, http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3401226

Galasso, A., Schankerman, M., (2015), "Patents and cumulative innovation: Causal evidence from the courts", *Quarterly Journal of Economics*, 130(1), 317–369, https://doi.org/10.1093/qje/qju029

Galasso, A., Schankerman, M., (2022), "Licensing Life-Saving Drugs for Developing Countries: Evidence from the Medicines Patent Pool", *The Review of Economics and Statistics*, 1-40, https://doi.org/10.1162/rest_a_01253

Gamba, S., (2017), "The Effect of Intellectual Property Rights on Domestic Innovation in the Pharmaceutical Sector", *World Development*, 99, 15–27, https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2017.06.003

Gamba, S., Magazzini, L., Pertile, P., (2021), "R&D and market size: Who benefits from orphan drug legislation?", *Journal of Health Economics*, 80, https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2021.102522

Gans, J. S., Ridley, D. B., (2013), "Innovation Incentives under Transferable Fast-Track Regulatory Review", *The Journal of Industrial Economics*, 61(3), 789–816, https://doi.org/10.1111/joie.12026

Garattini, L., Badinella Martini, M., Mannucci, P. M., (2022), "Pharmaceutical patenting in the European Union: reform or riddance", *Internal and Emergency Medicine*, 17(3), 937–939, https://doi.org/10.1007/s11739-021-02887-6

Garattini, S., (2022), "Brevettare la salute – una medicina senza mercato", *Il Mulino*

Segretariato dell'alleanza GAVI (2020), *Advance Market Commitment For Pneumococcal Vaccines: Annual Report 1 January-31 December 2020*, Ginevra: segretariato dell'alleanza GAVI, Disponibile all'indirizzo: https://www.gavi.org/sites/default/files/document/2021/2020-PCV-AMC-Annual-Report.pdf

Giuri, P., Mariani, M., Brusoni, S., Crespi, G., Francoz, D., Gambardella, A., Garcia-Fontes, W., Geuna, A., Gonzales, R., Harhoff, D., Hoisl, K., Le Bas, C., Luzzi, A., Magazzini, L., Nesta, L., Nomaler, Ö., Palomeras, N., Patel, P., Romanelli, M., Verspagen, B., (2007), "Inventors and invention processes in Europe: Results from the PatVal-EU survey", *Research Policy*, 36(8), 1107–1127, https://doi.org/10.1016/j.respol.2007.07.008

Glennerster R, Kremer M., (2001), "A better way to spur medical research and development: the purchase precommitment as a supplement to patents and government-funded research", *Regulation*, 23, 34-39, disponibile all'indirizzo: https://ssrn.com/abstract=235870

Global AMR R&D Hub, OMS, (2023), *Incentivising the development of new antibacterial treatments*, disponibile all'indirizzo: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-irc/incentivising-development-of-new-antibacterial-treatments-2023---progress-report.pdf?sfvrsn=72e4f738_3

Glover, R. E., Singer, A. C., Roberts, A. P., Kirchhelle, C., (2023), "The antibiotic subscription model: fostering innovation or repackaging old drugs?", *The Lancet Microbe*, (4(1), e2-e3, https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00235-X

Goldman, M., Compton, C., Mittleman, B. B., (2013), "Public-private partnerships as driving forces in the quest for innovative medicines", *Clinical and Translational Medicine*, 2(1), 1-3, https://doi.org/10.1186/2001-1326-2-2

Gotham, D., Moja, L., van der Heijden, M., Paulin, S., Smith, I., Beyer, P., (2021), "Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States", *Health Policy*, 125(3), 296–306, https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.11.015

Gøtzsche, P. C., (2011), "Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it", *Trials*, 12, 1-14, https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-249

Grabowski, H., (2005), "Encouraging the development of new vaccines", *Health Affairs*, 24(3), 697–700, https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.697

Grabowski, H. G., Moe, J. L., (2008), "Impact of economic, regulatory, and patent policies on innovation in cancer chemoprevention", *Cancer Prevention Research*, 1(2), 84–90, https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0048

Grabowski, H., Guha, R., Salgado, M., (2014), "Biosimilar competition: lessons from Europe", *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(2), 99–100, https://doi.org/10.1038/nrd4210

Grabowski, H., Long, G., Mortimer, R., (2014); "Recent trends in brand-name and generic drug competition", *Journal of Medical Economics*, 17(3), 207–214, https://doi.org/10.3111/13696998.2013.873723

Gupta, C., (2020), *One product, many patents: Imperfect intellectual property rights in the pharmaceutical industry*, disponibile su SSRN: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3748158

Gurgula, O., (2020), "Strategic patenting by pharmaceutical companies–should competition law intervene?", *IIC-International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 51(9), 1062-1085, https://doi.org/10.1007/s40319-020-00985-0

Harris, E., (2018), "Addressing the needs of Canadians with rare diseases: An evaluation of orphan drug incentives", *Journal of Law and the Biosciences*, 5(3), 648–681, https://doi.org/10.1093/jlb/lsy019

Heller, M. A., Eisenberg, R. S., (1998), "Can Patents Deter Innovation? The Anticommons in Biomedical Research", *Science*, 280(5364), 698–701, https://doi.org/10.1126/science.280.5364.698

Henderson, R., Cockburn, I. M., (1993), "Scale, scope and spillovers: the determinants of research productivity in the pharmaceutical industry", *NBER Working Paper No. w4466*, https://doi.org/10.3386/w4466

Horowitz, J. B., Moehring, H. B., (2005), "How property rights and patents affect antibiotic resistance", *Health Economics*, 13(6), 575–583, https://doi.org/10.1002/hec.851

Hsieh, C. R., Lofgren, H., (2009), "Biopharmaceutical innovation and industrial developments in South Korea, Singapore and Taiwan", *Australian Health Review*, 33(2), 245-257, https://doi.org/10.1071/AH090245

Hu, Y., Eynikel, D., Boulet, P., Krikorian, G., (2020), "Supplementary protection certificates and their impact on access to medicines in Europe: Case studies of sofosbuvir, trastuzumab and imatinib", *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13, 1-12, https://doi.org/10.1186/s40545-019-0198-6

Hughes, J. W., Moore, M. J., Snyder, E. A., (2002), ""Napsterizing" Pharmaceuticals: Access, Innovation, and Consumer Welfare", *NBER Working Paper Series w9228*, https://doi.org/10.3386/w9229

Hwang, T. J., Bourgeois, F. T., Franklin, J. M., Kesselheim, A. S., (2019), "Impact Of The Priority Review Voucher Program On Drug Development For Rare Pediatric Diseases", *Health Affairs*, 38(2), 313–319, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05330

Hwang, T. J., Ross, J. S., Vokinger, K. N., Kesselheim, A. S., (2020), "Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study", *BMJ*, 371, https://doi.org/10.1136/bmj.m3434

Iizuka, T., Uchida, G., (2017), "Promoting innovation in small markets: Evidence from the market for rare and intractable diseases", *Journal of Health Economics*, 54, 56–65, https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2017.03.006

Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development and Translation, (2009), *Breakthrough Business Models: Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies: Workshop Summary*, Washington (DC), National Academies Press (Stati Uniti)

Jaenichen, H. R., Pitz, J., (2015), "Research Exemption/Experimental use in the European union: Patents do not block the progress of science", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(2), https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020941

Jaffe, A. B., (2000), "The U.S. patent system in transition: policy innovation and the innovation process", *Research Policy*, 29(4–5), 531–557, https://doi.org/10.1016/S0048-7333(99)00088-8

Jaffe, A. B., Trajtenberg, M., Fogarty, M. S., (2000), "Knowledge Spillovers and Patent Citations: Evidence from a Survey of Inventors", *American Economic Review*, 90(2), 215-218, https://doi.org/10.1257/aer.90.2.215

Jena, A. B., Zhang, J., Lakdawalla, D. N., (2017), "The Trade-off Between Speed and Safety in Drug Approvals", *JAMA Oncology*, 3(11), 1465-1466, https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3337

Juneja, S., Gupta, A., Moon, S., & Resch, S., (2017), "Projected savings through public health voluntary licences of HIV drugs negotiated by the Medicines Patent Pool (MPP)", *PLoS One*, 12(5), e0177770, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177770

Kalil, T., (2006), *Prizes for technological innovation*, Washington DC, Stati Uniti: Brookings Institution

Kanavos, P., Costa-Font, J., Seeley, E., (2008), "Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence", *Economic Policy*, 23(55), 500-544, https://doi.org/10.1111/j.1468-0327.2008.00207.x

Kanavos, P., (2014), "Measuring performance in off-patent drug markets: A methodological framework and empirical evidence from twelve EU Member States", *Health Policy*, 118(2), 229–241, https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.08.005

Kay, L., (2011), "The effect of inducement prizes on innovation: Evidence from the Ansari X Prize and the Northrop Grumman Lunar Lander Challenge", *R&D Management*, 41(4), 360–377, https://doi.org/10.1111/j.1467-9310.2011.00653.x

Kenney, M., Patton, D., (2009), "Reconsidering the Bayh-Dole Act and the Current University Invention Ownership Model", *Research Policy*, 38(9), 1407–1422, https://doi.org/10.1016/j.respol.2009.07.007

Kerr, K. W., Henry, T. C., Miller, K. L., (2018), "Is the priority review voucher program stimulating new drug development for tropical diseases?", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(8), e0006695, https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006695

Kesselheim, A. S., (2009), "Priority review vouchers: An inefficient and dangerous way to promote neglected-disease drug development", *Clinical Pharmacology &Therapeutics*, 85(6), 573-575, https://doi.org/10.1038/clpt.2009.50

Kesselheim, A. S., (2011), "An empirical review of major legislation affecting drug development: Past experiences, effects, and unintended consequences", *The Milbank Quarterly*, 89(3), 450–502, https://doi.org/10.1111/J.1468-0009.2011.00636.X

Kesselheim, A. S., Maggs, L. R., Sarpatwari, A., (2015), "Experience With the Priority Review Voucher Program for Drug Development" *JAMA*, 314(16), 1687-1688, https://doi.org/10.1001/jama.2015.11845

Khachigian, L. M., (2020), "Pharmaceutical patents: reconciling the human right to health with the incentive to invent", *Drug Discovery Today*, 25(7), 1135–1141, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.04.009

Kremer, M., (2000a), "Creating Markets for New Vaccines Part I: Rationale", *Innovation policy and the economy*, 1, 35-72, https://doi.org/10.1086/ipe.1.25056141

Kremer, M., (2000b), "Creating Markets for New Vaccines Part II: Design Issues", *Innovation policy and the economy*, 1, 73-118, https://doi.org/10.1086/ipe.1.25056142

Kremer, M., Levin, J., Snyder, C. M., (2020), "Advance market commitments: insights from theory and experience", *AEA Papers and Proceedings* 110, 269-273, https://doi.org/10.3386/w26775

Kremer, M., Levin, J., Snyder, C. M., (2022), "Designing Advance Market Commitments for New Vaccines" *Management Science*, 68(7), 4786–4814, https://doi.org/10.1287/mnsc.2021.4163

Kremer, M., Snyder, C. M., (2015), "Preventives Versus Treatments", *The Quarterly Journal of Economics*, 130(3), 1167–1239, https://doi.org/10.1093/QJE/QJV012

Kremer, M., Towse, A., Williams, H., (2005), *Briefing note on advance purchase commitments*, UK Department for International Development, edizione disponibile all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08c9540f0b652dd001408/Briefing-note-on-APC.pdf

Kremer, M., Williams, H., (2009), "Incentivizing innovation: Adding to the tool kit", *Innovation Policy and the Economy*, 10, 1–17, https://doi.org/10.1086/605851

Kubler, P., (2018), "Editorial: Fast-tracking of new drugs: getting the balance right", *Australian Prescriber*, 41(4), 98–99, https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.032

Kyle, M., (2017), *Economic analysis of supplementary protection certificates in Europe*, Lussemburgo: Commissione europea.

Kyle, M. K., (2006), "The role of firm characteristics in pharmaceutical product launches", *RAND Journal of Economics*, 37(3), 602-618, https://doi.org/10.1111/j.1756-2171.2006.tb00033.x

Kyle, M. K., (2007), "Pharmaceutical Price Controls and Entry Strategies", *The Review of Economics and Statistics*, 89(1), 88-99, disponibile all'indirizzo: http://www.jstor.org/stable/40043076

Kyle, M. K., (2022), "Incentives for pharmaceutical innovation: What's working, what's lacking", *International Journal of Industrial Organization*, 84, https://doi.org/10.1016/j.ijindorg.2022.102850

Kyle, M. K., McGahan, A. M., (2012), "Investments in pharmaceuticals before and after TRIPS", *Review of Economics and Statistics*, 94(4), 1157–1172, https://doi.org/10.1162/REST_a_00214

Lagler, F. B., Hirschfeld, S., Kindblom, J. M., (2021), "Challenges in clinical trials for children and young people", *Archives of Disease in Childhood*, 106(4), 321-325, https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318676

Lampe, R., Moser, P., (2016), "Patent Pools, Competition, and Innovation—Evidence from 20 US Industries under the New Deal", *The Journal of Law, Economics, and Organization*, 32(1), 1–36, https://doi.org/10.1093/jleo/ewv014

Ledley, F. D., McCoy, S. S., Vaughan, G., Cleary, E. G., (2020), "Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared with Other Large Public Companies", *JAMA*, 323(9), 834–843, https://doi.org/10.1001/jama.2020.0442

Liang, W. L., Liu, T. C., (2021), "The Impact of the Act for the Development of Biotech and New Pharmaceuticals Industry on Firm Innovation in Taiwan", *NTU Management Review*, 31(2), 129–188, https://doi.org/10.6226/NTUMR.202108_31(2).0005

Lichtenberg, F. R., (1998), "Pharmaceutical innovation, mortality reduction, and economic growth", *NBER Working Paper Series w6569*, https://doi.org/10.3386/w6569

Lichtenberg, F. R., (2022), "The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries", *Economics and Human Biology*, 46, https://doi.org/10.1016/j.ehb.2022.101124

Lichtenberg, F. R., Waldfogel, J., (2009), "Does Misery Love Company - Evidence from Pharmaceutical Markets before and after the Orphan Drug Act", *NBER Working Paper Series w9750*, https://www.nber.org/papers/w9750

Liu, H. H., Mulcahy, A. W., Rose, A. J., *Subscription Models for Prescription Drugs: The Motivation, Potential, and Limitations of a New Payment Model*, Santa Monica, RAND Corporation, 2020, disponibile all'indirizzo: https://www.rand.org/pubs/perspectives/PEA289-1.html

Liu, M., La Croix, S., (2015), "A cross-country index of intellectual property rights in pharmaceutical inventions", *Research Policy*, 44(1), 206–216, https://doi.org/10.1016/j.respol.2014.07.004

Magazzini, L., Pammolli, F., Riccaboni, M., (2004), "Dynamic competition in pharmaceuticals: Patent expiry, generic penetration, and industry structure", *The European Journal of Health Economics*, 5(2), 175-182, https://doi.org/10.1007/s10198-003-0218-x

Magazzini, L., Pammolli, F., Riccaboni, M., Rossi, M. A., (2009), "Patent disclosure and R&D competition in pharmaceuticals", *Economics of Innovation and New Technology*, 18(5), 467–486, https://doi.org/10.1080/10438590802547183

Mansfield, E., (1986), "Patents and Innovation: An Empirical Study", *Management Science*, 32(2), 173-181, https://www.jstor.org/stable/2631551

Martin, P., Gupta, D., Natarajan, K. V., (2020), "Vaccine Procurement Contracts for Developing Countries", *Production and Operations Management*, 29(11), 2601–2620, https://doi.org/10.1111/poms.13229

Martinelli, A., Mina, A., Romito, E., (2020), *Collective licensing and asymmetric information: The double effect of the Medicine Patent Pool on generic drug markets*, http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3949438

Matsumura, T., Kanda, O., (2005), "Mixed oligopoly at free entry markets", *Journal of Economics*, 84(1), 27-48, https://doi.org/10.1007/s00712-004-0098-z

Mattioli, M., Merges, R. P., (2017), "Measuring the costs and benefits of patent pools", *Articles by Maurer Faculty*, 2643, disponibile all'indirizzo: https://www.repository.law.indiana.edu/facpub/2643

Maurer, S.M., Scotchmer, S., (2004), "Procuring Knowledge", Libecap, G.D. (Ed.), *Intellectual Property and Entrepreneurship (Advances in the Study of Entrepreneurship, Innovation and Economic Growth, Vol. 15)*, Emerald Group Publishing Limited, Bingley, pagg. 1-31, https://doi.org/10.1016/S1048-4736(04)01501-2

Mazzucato, M., Li, H. L., (2021), "A Market Shaping Approach for the Biopharmaceutical Industry: Governing Innovation Towards the Public Interest", *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(1), 39–49, https://doi.org/10.1017/jme.2021.8

McEvoy, E., Ferri, D., (2020), "The role of the joint procurement agreement during the COVID-19 Pandemic: Assessing Its usefulness and discussing its potential to support a European health union", *European Journal of Risk Regulation*, 11(4), 851-863, https://doi.org/10.1017/err.2020.91

Merges, R. P., Nelson, R. R., (1990), "On the Complex Economics of Patent Scope", *Columbia Law Review*, 90(4), 839-916, https://doi.org/10.2307/1122920

Meyer, R. J., (2021), "Priority Review Vouchers: GAO Report Provides Scant Evidence of Success", *Clinical and Translational Science*, 14(1), 8–10, https://doi.org/10.1111/cts.12878

Monnet, D. L., (2005), "Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry", *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 17, 133–145, disponibile all'indirizzo: https://www.reactgroup.org/uploads/publications/react-publications/antibiotic-development-and-the-changing-role-of-the-pharmaceutical-industry.pdf

Moon, S., Bermudez, J., 't Hoen, E., (2012), "Innovation and Access to Medicines for Neglected Populations: Could a Treaty Address a Broken Pharmaceutical R&D System?", *PLoS Medicine*, 9(5), e1001218, https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001218

Morin, S., Moak, H. B., Bubb-Humfryes, O., von Drehle, C., Lazarus, J. V, Burrone, E., (2022), "The economic and public health impact of intellectual property licensing of medicines for low-income and middle-income countries: a modelling study", *The Lancet Public Health*, 7(2), e169–e176, https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00202-4

Morrison, C., (2015), "AbbVie buys last available priority voucher for $350 million", *Nature Biotechnology*, 33(11), 1120–1120, https://doi.org/10.1038/nbt1115-1120

Munos, B., (2006), "Can open-source R&D reinvigorate drug research?", *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(9), 723-729, https://doi.org/10.1038/nrd2131

Murray, F., Aghion, P., Dewatripont, M., Kolev, J., Stern, S., (2016), "Of Mice and Academics: Examining the Effect of Openness on Innovation", *American Economic Journal: Economic Policy*, 8(1), 212–252, https://doi.org/10.1257/pol.20140062

Murray, F., Stern, S., (2007), "Do formal intellectual property rights hinder the free flow of scientific knowledge? An empirical test of the anti-commons hypothesis", *Journal of Economic Behavior and Organization*, 63(4), 648–687, https://doi.org/10.1016/j.jebo.2006.05.017

Murray, F., Stern, S., Campbell, G., MacCormack, A., (2012), "Grand Innovation Prizes: A theoretical, normative, and empirical evaluation", *Research Policy*, 41(10), 1779–1792, https://doi.org/10.1016/j.respol.2012.06.013

OCSE, (2011), *Collaborative mechanisms for intellectual property management in the life sciences*, disponibile all'indirizzo: https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/48665248.pdf

OCSE, (2015), "Making Open Science a Reality", *OECD Science, Technology and Industry Policy Papers*, 25. OECD Publishing, Parigi. https://doi.org/10.1787/5jrs2f963zs1-en

OCSE, (2021), *Economic Outlook, 2021*, https://doi.org/10.1787/16097408

OCSE, (2023), *R&D tax incentives reporting*, disponibile all'indirizzo: https://www.oecd.org/sti/rd-tax-stats-database.pdf

Outterson, K., McDonnell, A., (2016), "Funding antibiotic innovation with vouchers: Recommendations on how to strengthen a flawed incentive policy", *Health Affairs*, 35(5), 784–790, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1139

Outterson, K., Orubu, E. S. F., Rex, J., Ardal, C., Zaman, M. H., (2022), "Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010-2020", *Clinical Infectious Diseases*, 74(7), 1183–1190, https://doi.org/10.1093/cid/ciab612

Pammolli, F., Magazzini, L., Orsenigo, L., (2002), "The intensity of competition after patent expiry in pharmaceuticals. A cross-country analysis", *Revue d''conomie Industrielle*, 99(1), 107-131, https://doi.org/10.3406/rei.2002.1829

Panteli, D., Edwards, S., (2018), "Ensuring access to medicines: How to stimulate innovation to meet patients' needs?" Osservatorio europeo delle politiche e dei sistemi sanitari, Copenhagen PMID: 30272894

Ploumen, L., Schippers, E., (2017), "Better life through medicine—let's leave no one behind", *The Lancet*, 389(10067), 339–341, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31905-5

Prasad, V., Mailankody, S., (2017), "Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval", *JAMA Internal Medicine*, 177(11), 1569–1575, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601.

Qian, Y., (2007), "Do national patent laws stimulate domestic innovation in a global patenting environment? A cross-country analysis of pharmaceutical patent protection, 1978-2002", *The Review of Economics and Statistics*, 89(3), 436–453, https://doi.org/10.1162/rest.89.3.436

Ravvin, M., (2008), "Incentivizing Access and Innovation for Essential Medicines: A Survey of the Problem and Proposed Solutions", *Public Health Ethics*, 1(2), 110–123, https://doi.org/10.1093/phe/phn017

Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (2000)

Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (2009)

Renwick MJ, Simpkin V, Mossialos E., (2016), "Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: The need for a One Health – One Europe – One World Framework", Osservatorio europeo delle politiche e dei sistemi sanitari, Copenhagen PMID: 28806044, disponibile all'indirizzo: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28806044/

Ridley, D. B., Calles Sánchez, A., (2010), "Introduction of European priority review vouchers to encourage development of new medicines for neglected diseases", *The Lancet*, 376(9744), 922-927, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60669-1

Ridley, D. B., Ganapathy, P., Kettler, H. E., (2021), "US Tropical Disease Priority Review Vouchers: Lessons In Promoting Drug Development And Access", *Health Affairs*, 40(8), 1243–1251, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.02273

Ridley, D. B., Régnier, S. A., (2016), "The Commercial Market For Priority Review Vouchers", *Health Affairs*, 35(5), 776–783, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1314

Robertson, A. S., Stefanakis, R., Joseph, D., Moree, M., (2012), "The Impact of the US Priority Review Voucher on Private-Sector Investment in Global Health Research and Development", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(8), e1750, https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001750

Roin, B. N., (2009), "Unpatentable Drugs and the Standards of Patentability Citation Terms of Use Share Your Story Articles Unpatentable Drugs and the Standards of Patentability", *Texas Law Review*, 87, 503, disponibile all'indirizzo: http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:10611775

Rome, B. N., Kesselheim, A. S., (2020), "Transferrable market exclusivity extensions to promote antibiotic development: An economic analysis", *Clinical Infectious Diseases*, 71(7), 1671–1675, https://doi.org/10.1093/cid/ciz1039

Røttingen, J. A., Regmi, S., Eide, M., Young, A. J., Viergever, R. F., Årdal, C., ... Terry, R. F., (2013), "Mapping of available health research and development data: what's there, what's missing, and what role is there for a global observatory?", *The Lancet*, 382(9900), 1286-1307, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61046-6

Sampat, B. N., (2018), "A survey of empirical evidence on patents and innovation", *NBER Working Paper Series w25383*, http://doi.org/10.3386/w25383

Sampat, B., Williams, H. L., (2019), "How do patents affect follow-on innovation? Evidence from the human genome", *American Economic Review*, 109(1), 203–236, https://doi.org/10.1257/aer.20151398

Scotchmer, S., (1991), "Standing on the Shoulders of Giants: Cumulative Research and the Patent Law", *Journal of Economic Perspectives*, 5(1), 29-41, disponibile all'indirizzo: https://www.jstor.org/stable/1942700

Scott Morton, F. M., (1999), "Entry Decisions in the Generic Pharmaceutical Industry", *The RAND Journal of Economics*, 30(3), 421-440, disponibile all'indirizzo: https://www.jstor.org/stable/2556056

Sebelius, K., (2011), "Building A Stronger Foundation For A New Century Of Treatments And Cures", *Health Affairs*, 30(1), 81–83, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0995

Shavell, S., Van Ypersele, T., (2001), "Rewards versus intellectual property rights", *Journal of Law and Economics*, 44(2), 525–547, https://doi.org/10.1086/322811

Simmons, B., Cooke, G. S., Miraldo, M., (2019), "Effect of voluntary licences for hepatitis C medicines on access to treatment: a difference-in-differences analysis", *The Lancet Global Health*, 7(9), e1189–e1196, https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30266-9

Simon, J. H. M., Claassen, E., Correa, C. E., Osterhaus, A. D. M. E., (2005), "Managing severe acute respiratory syndrome (SARS) intellectual property rights: the possible role of patent pooling", *Bulletin of the World Health Organization*, 83(9), 707–710, disponibile all'indirizzo: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16211163/

Sinha, M. S., Najafzadeh, M., Rajasingh, E. K., Love, J., Kesselheim, A. S., (2018), "Labeling Changes and Costs for Clinical Trials Performed under the US Food and Drug Administration Pediatric Exclusivity Extension, 2007 to 2012", *JAMA Internal Medicine*, 178(11), 1458–1466, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3933

Snyder, C. M., Begor, W., Berndt, E. R., (2011), "Economic Perspectives On The Advance Market Commitment For Pneumococcal Vaccines", *Health Affairs*, 30(8), 1508–1517, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0403

Stéphenne, J., (2011), "Vaccines as a global imperative-a business perspective", *Health Affairs*, 30(6), 1042–1048, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0338.

Stevens, H., Van Overwalle, G., Van Looy, B., Huys, I., (2016), "Intellectual property policies in early-phase research in public–private partnerships", *Nature Biotechnology*, 34(5), 504–510, https://doi.org/10.1038/nbt.3562

Stevenson, M., (1998), "Technology Transfer and March-in at the National Institutes of Health: Introducing Uncertainty into an Era of Private-Public Parntership", *Administrative Law Review*, 50(2), 515–536, disponibile all'indirizzo: https://www.jstor.org/stable/40709913

Sugumaran, G., (2012), "Open Source Drug Discovery – redefining IPR through open source innovations", *Current Science*, 102(12), 1637–1639, https://www.jstor.org/stable/24084819

Suleman, F., Low, M., Moon, S., Morgan, S. G., (2020), "New business models for research and development with affordability requirements are needed to achieve fair pricing of medicines", *BMJ*, 368, https://doi.org/10.1136/bmj.l4408

't Hoen, E., (2022), "Protection of Clinical Test Data and Public Health: A Proposal to End the Stronghold of Data Exclusivity", In: Correa, C.M., Hilty, R.M., (responsabili editoriali) *Access to Medicines and Vaccines* (pagg. 183–200). Springer, Cham, https://doi.org/10.1007/978-3-030-83114-1_7

Tasslimi, A., Nakamura, M. M., Levine, O., Knoll, M. D., Russell, L. B., Sinha, A., (2011), "Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries", *International Health*, 3(4), 259–269, https://doi.org/10.1016/j.inhe.2011.08.003

Thakor, R. T., Anaya, N., Zhang, Y., Vilanilam, C., Siah, K. W., Wong, C. H., Lo, A. W., (2017), "Just how good an investment is the biopharmaceutical sector?", *Nature Biotechnology*, 2017 35:12, 35(12), 1149–1157, https://doi.org/10.1038/nbt.4023

The Recovery Collaborative Group, (2021), "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19", *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704, https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436

Thornton, I., Wilson, P., Gandhi, G., (2022), ""No Regrets" Purchasing in a pandemic: making the most of advance purchase agreements", *Globalization and Health*, 18(1), 1-14, https://doi.org/10.1186/s12992-022-00851-3

Thursby, J. G., Thursby, M. C., (2011), "Has the Bayh-Dole act compromised basic research?" *Research Policy*, 40(8), 1077–1083, https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.05.009

Torreele, E., Bourdin Trunz, B., Tweats, D., Kaiser, M., Brun, R., Mazué, G., Bray, M. A., Pécoul, B., (2010), "Fexinidazole – A New Oral Nitroimidazole Drug Candidate Entering Clinical Development for the Treatment of Sleeping Sickness", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(12), e923, https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000923

Towse, A., Hoyle, C. K., Goodall, J., Hirsch, M., Mestre-Ferrandiz, J., Rex, J. H., (2017), "Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation", *Health Policy*, 121(10), 1025–1030, https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.07.011

Towse, A., Kettler, H., (2005), "Advance price or purchase commitments to create markets for treatments for diseases of poverty: lessons from three policies", *Bulletin of the World Health Bulletin of the World Health Organization*, 83, 301-307, PMID: 15868022

Treasure, C. L., Avorn, J., Kesselheim, A. S., (2015), "Do March-In Rights Ensure Access to Medical Products Arising From Federally Funded Research? A Qualitative Study", *The Milbank Quarterly*, 93(4), 761–787, https://doi.org/10.1111/1468-0009.12164

Turner, E. M., (2016), "Vaccine procurement during an influenza pandemic and the role of Advance Purchase Agreements: lessons from 2009-H1N1", *Global public health*, 11(3), 322-335, https://doi.org/10.1080/17441692.2015.1043743

UCL Institute for Innovation and Public Purpose, (2018), "The people's prescription: Re-imagining health innovation to deliver public value", *IIPP Policy Report, 2018-10*, Londra, IIPP, Global Justice Now, Just Treatment, STOPAIDS, disponibile all'indirizzo: https://www.ucl.ac.uk/bartlett/public-purpose/wp2018-10

Nazioni Unite (2016), *Promoting innovation and access to health technologies*, disponibile all'indirizzo:

https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf

UNICEF (2019), *Zika Virus Diagnostics for Testing at Point-of-Care*, Evaluation Office, disponibile all'indirizzo: https://www.unicef.org/evaluation/media/986/file/Zika%20Virus%20Diagnostics%20for%20Testing%20at%20Point-of-Care.pdf

U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, & Center for Biologics Evaluation and Research (2014), *Guidance for Industry Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act*, disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/media/89049/download

Valverde, A. M., Reed, S. D., Schulman, K. A., (2012), "Proposed "grant-and-access" program with price caps could stimulate development of drugs for very rare diseases", *Health Affairs*, 31(11), 2528–2535, https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0235

Van Overwalle, G., (reponsabile editoriale), (2009), *Gene patents and collaborative licensing models: patent pools, clearinghouses, open source models and liability regimes*, Cambridge University Press, https://doi.org/10.1017/CBO9780511581182

Van Zimmeren, E., Vanneste, S., Matthijs, G., Vanhaverbeke, W., Van Overwalle, G., (2011), "Patent pools and clearinghouses in the life sciences", *Trends in Biotechnology*, 29(11), 569–576, disponibile all'indirizzo: https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.06.002

Varol, N., Costa-Font, J., McGuire, A., (2012), "Does adoption of pharmaceutical innovation respond to changes in the regulatory environment?", *Applied Economic Perspectives and Policy*, 34(3), 531-553, https://doi.org/10.1093/aepp/pps027

Vertinsky, L., (2022), "Exercising march-in rights would make biomedical public-private partnerships stronger", *Health Affairs Forefront*, https://doi.org/10.1377/forefront.20220331.198909

Wagner, S., Sternitzke, C., Walter, S., (2022), "Mapping Markush", *Research Policy*, 51(10), https://doi.org/10.1016/j.respol.2022.104597

Wang, L. X., (2022), "Global drug diffusion and innovation with the medicines patent pool", *Journal of Health Economics*, 85, 102671, https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2022.102671

Westermark, K., Comitato per i medicinali orfani, Segretariato scientifico dell'Agenzia europea per i medicinali (2011), "European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives", *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(5), 341–349, https://doi.org/10.1038/nrd3445

OMS (2009), *Public Health, Innovation and Intellectual Property. Report of the Expert Working Group on Research and Development Financing*, Organizzazione mondiale della sanità, disponibile all'indirizzo: at:https://www.who.int/publications/i/item/9241563230

OMS (2012), *Research and development to meet health needs in developing countries: strengthening global financing and coordination. Report of the consultative expert working group on research and development: financing and coordination*, Organizzazione mondiale della sanità, disponibile all'indirizzo: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254706/9789241503457-eng.pdf?sequence=1

Williams, H. L., (2013), "Intellectual property rights and innovation: Evidence from the human genome", *Journal of Political Economy*, 121(1), 1–27, https://doi.org/10.1086/669706

Williamson, O. E., (1979), "Transaction-Cost Economics: The Governance of Contractual Relations", *The Journal of Law & Economics*, 22(2), 233-261, https://doi.org/10.1086/466942

Willner, J., Grönblom, S., Kainu, A., Flink, J., (2018), "The Scope For Non-Profit Objectives In A Mixed Oligopoly Under International Competition", *Annals of Public and Cooperative Economics*, 89(2), 415-436, https://doi.org/10.1111/apce.12200

Wirtz, V. J., Hogerzeil, H. V, Gray, A. L., Bigdeli, M., de Joncheere, C. P., Ewen, M. A., Gyansa-Lutterodt, M., Jing, S., Luiza, V. L., Mbindyo, R. M., Möller, H., Moucheraud, C., Pécoul, B., Rägo, L., Rashidian, A., Ross-Degnan, D., Stephens, P. N., Teerawattananon, Y., 't Hoen, E. F. M., Reich, M. R., (2017), "Essential medicines for universal health coverage", *The Lancet*, 389(10067), 403–476, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31599-9

Wong, J. F., Brown, E. J., Williams, E., & Bullock, A. N., (2019), "Fostering open collaboration in drug development for paediatric brain tumours", *Biochemical Society Transactions*, 7(5), 1471-1479, https://doi.org/10.1042/BST20190315

Wouters, O. J., McKee, M., Luyten, J., (2020), "Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018", *JAMA*, 323(9), 844-853, https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166

Wright, B. D., (1983), "The Economics of Invention Incentives: Patents, Prizes, and Research Contracts", *The American Economic Review*, 73(4), 691–707, disponibile all'indirizzo: https://www.jstor.org/stable/1816567

Wroblewski, M. S., Jex, E. A., Drennon Munck, S., Garmon, C. J., Michel, S. T., Wantman, A., Neal, O. L., (2009), *Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition Federal Trade Commission Report*, Federal Trade Commission Report, disponibile all'indirizzo: https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/emerging-health-care-issues-follow-biologic-drug-competition-federal-trade-commission-report/p083901biologicsreport.pdf

Wyllie, S., Patterson, S., Stojanovski, L., Simeons, F. R. C., Norval, S., Kime, R., Read, K. D., & Fairlamb, A. H., (2012), "The anti-trypanosome drug fexinidazole shows potential for treating visceral leishmaniasis", *Science Translational Medicine*, 4(119), https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003326

Yin, W., (2008), "Market incentives and pharmaceutical innovation", *Journal of Health Economics*, 27(4), 1060–1077, https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2008.01.002

Allegato 1 – Questionario

Nel questionario seguente le porremo alcune domande sui diversi tipi di incentivi che sono utilizzati o potrebbero essere utilizzati per stimolare la R&S sulle esigenze mediche insoddisfatte, in particolare gli antimicrobici, le malattie orfane e le malattie pediatriche.

Potrà interrompere l'intervista in qualsiasi momento e, qualora preferisca non rispondere a una domanda (o a una parte di essa), potrà decidere di tralasciarla.

Domanda 1. Alla luce del quadro normativo e di incentivi attualmente previsto in Europa, valuti da 1 (irrilevante) a 4 (molto rilevante) ciascuno di questi ostacoli per ciascun mercato. (A ostacoli diversi può essere assegnato lo stesso livello di rilevanza)

	Antimicrobici	Malattie orfane	Medicinali pediatrici
Entrate previste limitate			
Rischio percepito di fallimento della R&S			
Difficoltà nello svolgimento delle sperimentazioni			
Incertezza/complessità del quadro normativo attuale (europeo e/o nazionale)			
Altro: …			

Domanda n. 2. Consideri il seguente elenco di incentivi:

- certificati protettivi complementari ai brevetti;
- esclusiva dei dati;
- protezione del mercato (protezione dalla commercializzazione della stessa molecola);
- esclusiva di mercato (protezione dalla commercializzazione di molecole simili con caratteristiche analoghe);
- voucher trasferibili di esclusiva;
- voucher di revisione prioritaria;
- accordi preliminari di acquisto;
- modelli di abbonamento;
- premi per l'innovazione (pagamenti al raggiungimento di obiettivi intermedi di R&S o premi per l'ingresso sul mercato);
- crediti d'imposta.

Indichi uno o più incentivi fra quelli elencati che ritiene siano i più efficaci/efficienti per raggiungere un equilibrio fra i seguenti obiettivi:

- stimolo all'innovazione, nello specifico per antimicrobici, malattie orfane e medicinali pediatrici;
- disponibilità e accessibilità economica;
- prevedibilità per le imprese produttrici di medicinali generici e i concorrenti.

Domanda 3. Auspica una riforma più radicale dell'attuale sistema di incentivi (principalmente basato su brevetti ed esclusive) per conseguire tali obiettivi?

Domanda 4. Se potesse ricevere informazioni sull'attuale proposta di legislazione dell'UE, quali aspetti indicherebbe come i principali punti di forza e le principali debolezze della proposta?

Allegato 2 – Appendice metodologica

1. Revisione della letteratura

Data la vastità dell'argomento oggetto di studio, la revisione della letteratura è stata dapprima suddivisa in una serie di parti essenziali. Il punto di partenza è stata l'analisi della letteratura relativa all'impatto sull'accesso e l'innovazione dei diversi tipi di incentivi illustrati nella sezione 3. Tale analisi è stata svolta ricercando nella banca dati Scopus il nome dell'incentivo in questione (e altre denominazioni a esso correlato) come parola chiave in titoli e sintesi. In tal modo è stato possibile individuare un nucleo di studi. Partendo da questi, sono stati poi considerati ulteriori contributi da includere vagliando i riferimenti bibliografici compresi nel nucleo iniziale di articoli e la letteratura successiva che vi faceva riferimento. La revisione della letteratura si è concentrata solo su articoli pubblicati su riviste scientifiche con un fattore di impatto nell'anno di pubblicazione (secondo il Journal of Citation Reports).

Ciò ha portato a individuare una gran quantità di articoli, che possono essere suddivisi in tre categorie principali:

1. riviste internazionali del settore dell'economia sanitaria che prevedono revisioni fra pari. Fra queste rientrano: Journal of Health Economics; Health Economics; Health Policy; Health Affairs; Journal of Law, Medicine and Ethics; European Journal of Health Economics; Economics and Human Biology; Journal of Medical Economics; Value in Health; Social Science and Medicine;
2. Riviste note nel settore della medicina o della scienza in generale. Fra queste rientrano: Science Translational Medicine; Nature Reviews Drug Discovery; JAMA-Journal of the American Medical Association (Oncology, etc); The Lancet (Microbe, etc); England Journal of Medicine; Nature; Trends in Biotechnology; Clinical Infectious Diseases; PLOS Medicine; Journal of Risk and Safety in Medicine; British Medicine Journal; Drug Discovery Today; Clinical Pharmacology and Therapeutics; Internal and Emergency Medicine; Translational Research; Pharmaceutical Research; Biotechnology Healthcare.
3. Altre riviste internazionali di economia. Fra queste rientrano: Journal of Political Economy; The Quarterly Journal of Economics; Review of Economics and Statistics; Research Policy; Journal of Industrial Economics; American Economic Review; Journal of Law and Economics; Journal of Economic Surveys; Journal of Industrial Organization; Rand Journal of Economics; Journal of Economic Behavior and Organization; Structural Change and Economics Dynamics; Regulation; Management Science; American Economic Journal: Economic Policy; World Development.

Altri contributi sono stati tratti dalla letteratura grigia, in base alla pertinenza rispetto all'argomento oggetto dello studio e alla reputazione dell'istituzione responsabile della loro pubblicazione. Le istituzioni dalle quali è stato tratto il maggior numero di contributi sono: National Bureau of Economic Research (6), Commissione europea (4), OCSE (4), Parlamento europeo (3), OMS (3).

Hanno pertanto trovato posto nella relazione 187 pubblicazioni scientifiche (di cui 176 articoli pubblicati su riviste che prevedono una revisione fra pari e 11 documenti di lavoro accademici), 39 relazioni, 6 libri e una serie di fonti statistiche.

2. Interviste

Le interviste mirano a integrare la revisione della letteratura per ottenere informazioni di prima mano sugli argomenti trattati e sulle questioni non ancora affrontate dalla letteratura o per fornire chiarimenti su punti specifici. Esse non mirano a ottenere una rappresentatività statistica di tutti i numerosi portatori di interessi coinvolti, ma piuttosto a raccogliere opinioni qualitative e pareri sulle questioni oggetto dello studio.

Sono state osservate le seguenti fasi:

a) è stato preparato un questionario, anche sulla base della revisione della letteratura, compilabile in meno di un'ora, visto il poco tempo di cui generalmente dispongono i partecipanti. Il questionario è incluso nell'allegato 1. Benché il questionario comprenda solo quattro domande principali, le prime due domande comprendono a loro volta, rispettivamente, 15 e 10 punti. Una bozza del questionario è stata sottoposta alla revisione dello STOA e successivamente adattata di conseguenza.
b) Sono state selezionate le seguenti categorie di portatori di interessi, considerati molto pertinenti:
   - ricercatori e medici;
   - rappresentanti dell'industria farmaceutica;
   - esperti di sanità pubblica;
   - funzionari di enti pubblici;
   - rappresentanti di associazioni di pazienti.
c) È stato elaborato un potenziale elenco di partecipanti sulla base delle seguenti fonti:
   - un elenco di imprese estratto da fonti statistiche e da associazioni di settore pertinenti come l'EFPIA, l'Eucope e Medicines for Europe;
   - un elenco di associazioni di pazienti estratto da diverse fonti, fra cui lo European Patients Forum;
   - un elenco di persone che hanno offerto contributi significativi al dibattito sugli argomenti oggetto dello studio;
   - rappresentanti di enti sanitari pubblici nazionali e dell'UE.

   Per ciascun intervistato sono state reperite informazioni biografiche/professionali da fonti pubbliche al fine di verificarne esperienze e competenze.
   L'elenco delle persone selezionate per l'intervista è stato condiviso con lo STOA.
d) Lo STOA ha inviato una lettera di approvazione.
e) Il questionario è stato testato svolgendo quattro interviste pilota. Dal momento che durante le interviste pilota non sono state individuate criticità, il questionario non è stato modificato. Pertanto, l'analisi dei punti principali discussi durante le interviste tiene conto di tutte le risposte fornite, comprese quelle emerse dalle interviste pilota.
f) Sono stati contatti via e-mail 35 potenziali partecipanti. Con le persone che hanno espresso la propria disponibilità a partecipare è stata organizzata un'intervista online. Le interviste si sono svolte nei mesi di luglio, agosto e settembre 2023. Benché i termini di riferimento non specificassero un numero minimo di interviste o intervistati, gli autori sono riusciti a far sì che ciascun gruppo fosse rappresentato con almeno due interviste.
g) Le domande sono state inviate via e-mail agli intervistati prima dello svolgimento dell'intervista vera e propria per consentire loro di preparare in anticipo le risposte. Questo ha migliorato lo svolgimento generale delle interviste.

h) Al momento dell'invio del questionario, prima dell'intervista, è stato specificato che qualsiasi sintesi del contenuto dell'intervista o qualsiasi citazione diretta dalla stessa riportati nello studio o in eventuali pubblicazioni accademiche successive sarebbero state rese anonime in modo da non consentire l'identificazione dei partecipanti. È stato altresì specificato che i nomi delle persone intervistate non sarebbero stati pubblicati né condivisi e che sarebbe stata prestata attenzione ad assicurare che non fosse rivelata nessuna informazione emersa dall'intervista tale da consentire l'identificazione dei partecipanti.
i) Le interviste sono state condotte usando la piattaforma Teams e hanno avuto una durata di circa 45 minuti. Ciascuna intervista è stata condotta da (almeno) due persone (o due autori dello studio o uno degli autori aiutato dai due assistenti di ricerca menzionati nello studio). Una persona era incaricata di porre le domande e l'altra di prendere appunti.

Nella tabella 1 sono illustrate alcune caratteristiche degli intervistati, senza violarne l'anonimato.

Tabella 4 - Esperienza degli intervistati

#	**Esperienza**
	Ricercatori, medici
1	Professore di economia, autore di oltre 50 pubblicazioni con oltre 1 200 citazioni, personalità di fama internazionale nel settore dell'economia dell'innovazione
2	Professore di farmacologia, autore di oltre 900 pubblicazioni con oltre 20 000 citazioni, personalità di fama internazionale nel settore della sanità pubblica
3	Professore di economia, autore di oltre 200 pubblicazioni con oltre 13 000 citazioni, personalità di fama internazionale nel settore dell'economia dell'innovazione
4	Policy fellow, autore di oltre 45 pubblicazioni con oltre 3 000 citazioni, personalità di fama internazionale nel settore dell'innovazione e della sanità mondiale
5	Professore di malattie infettive, autore di oltre 350 pubblicazioni con oltre 17 000 citazioni, personalità di fama internazionale nel settore della sanità pubblica e nella gestione della stewardship antimicrobica
	Esperti di sanità pubblica
6	Principali economisti in un'organizzazione di ricerca internazionale indipendente in materia di economia sanitaria
7	Esperto di diritto della proprietà intellettuale e di politiche sanitarie, inserito fra le personalità più influenti al mondo in materia di proprietà intellettuale in una nota classifica internazionale
8	Direttore di un'organizzazione non governativa che si occupa di questioni legate ai diritti di proprietà intellettuale in relazione all'assistenza sanitaria
9	Responsabile della segreteria di un'organizzazione internazionale attiva nel settore della R&S
10	Direttore di un ente sanitario internazionale, coinvolto anche in istituzioni sanitarie pubbliche nazionali
11	Consulente strategico esperto presso un'importante organizzazione sanitaria pubblica
12	Ex direttore di un'autorità nazionale competente per i medicinali per uso umano

13	Consulente per le politiche dell'UE sul tema delle strategie farmaceutiche presso un'importante organizzazione sanitaria pubblica
	Pazienti
14	Consulente strategico presso un'associazione internazionale di pazienti affetti da una patologia cronica
15	Presidente di una grande associazione nazionale di pazienti affetti da una patologia cronica
16	Direttore di un'associazione nazionale di pazienti
	Rappresentanti dell'industria farmaceutica
17	Dirigente presso una grande azienda farmaceutica
18	Dirigente presso una grande azienda farmaceutica
19	Membro del consiglio di amministrazione di un'associazione industriale internazionale di imprese biotecnologiche
20	Dirigente di una collaborazione industriale internazionale di R&S
21	Dirigente di un'associazione nazionale di settore (medicinali generici e biosimilari)
22	Dirigente di un'associazione internazionale di settore (medicinali generici e biosimilari)
	Funzionari pubblici
23	Professionista con esperienza in posizioni dirigenziali all'interno di autorità di regolamentazione
24	Professionista con esperienza in posizioni dirigenziali all'interno di autorità di regolamentazione

I risultati emersi dalle interviste sono stati esaminati da tutti gli autori. La sezione 4 illustra nel dettaglio i risultati delle interviste.

La tabella A2 riassume il numero di risposte raccolte per ciascuna domanda e per ciascun gruppo di portatori di interessi

Tabella 5 - Numero di risposte fornite per ciascuna domanda

	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Domanda 4
Ricercatori / medici (5)	4	5	4	2
Rappresentanti dell'industria farmaceutica (6)	6	6	6	6
Esperti di sanità pubblica (8)	7	8	8	8
Funzionari pubblici (2)	2	2	2	1
Rappresentanti dei pazienti (3)	3	3	2	3
Totale (24)	22	24	22	20

Salvo alcune eccezioni, le risposte fornite sono state piuttosto eterogenee sia fra i diversi gruppi di portatori di interessi che al loro interno. Per offrire risultati facili da consultare, il testo chiarisce se si è riscontrato un "consenso generale" o un consenso fra i partecipanti appartenenti allo stesso gruppo. I pareri espressi da singoli intervistati non sono stati riportati quando erano in contrasto con la maggioranza degli altri pareri espressi; sono tuttavia stati riportati singoli pareri nel caso in cui sollevavano questioni non emerse nelle altre interviste. Lo studio ha tentato di essere il più esaustivo possibile riferendo tutte le risposte disponibili. Nel complesso sono presentati 86 riepiloghi delle risposte fornite, con l'indicazione del relativo grado di convergenza.

3. Valutazione degli incentivi e dei quadri alternativi

Gli elenchi di pro e contro riportati alla fine di ciascuna sottosezione della sezione 3 riassumono la valutazione effettuata dagli autori sulla base della sola revisione della letteratura.

I risultati presentati nella sezione 5 si basano invece sulla revisione della letteratura, sulle interviste e sulle competenze degli stessi autori. Tali considerazioni possono in alcuni casi non rappresentare l'unanimità dei pareri emersi dalle interviste e dalla revisione della letteratura, ma riflettono sempre la posizione prevalente riscontrata nei dati raccolti.

Il testo illustra le sfumature o gli aspetti relativi all'interpretazione dei risultati. Tale valutazione è di esclusiva responsabilità degli autori. Benché possano esistere opinioni o dati discordanti, le informazioni raccolte possono, a giudizio degli autori, essere sintetizzate come riportato. Le informazioni raccolte sono state utilizzate dagli autori per delineare le opzioni strategiche presentate nella sezione 6.

QA-02-23-187-IT-N

La salute è un diritto umano fondamentale e il conseguimento della parità di accesso ai medicinali è essenziale per garantire la salute pubblica. L'attuale sistema di innovazione farmaceutica dipende in larga misura dal settore privato e la remunerazione dell'innovazione si fonda principalmente sulle esclusive. Tale sistema comporta svariate sfide, come ad esempio il fatto che l'innovazione è guidata dalla dimensione del mercato, il parziale disallineamento fra le priorità di ricerca e sviluppo dell'industria e gli obiettivi di salute pubblica, le limitazioni all'accesso al mercato e la prevalenza dell'innovazione graduale su quella radicale. In tale contesto, il presente studio analizza l'impatto di diversi meccanismi di incentivo alla ricerca e allo sviluppo e quadri alternativi per l'innovazione farmaceutica e la salute pubblica, rivolgendo una particolare attenzione ai loro effetti di sull'innovazione e l'accesso dei pazienti ai medicinali, sia in termini di disponibilità che in termini di accessibilità economica.

Basandosi su un'ampia revisione della letteratura, abbinata a interviste con portatori di interessi esperti, lo studio offre una serie di opzioni strategiche che mirano a garantire lo sviluppo di medicinali accessibili in tutti gli ambiti clinici, a migliorare la disponibilità dei medicinali, ad aumentare la trasparenza dei prezzi e dei costi di ricerca e sviluppo e a garantire la preparazione in caso di emergenza. Fra le opzioni strategiche suggerite rientrano un rafforzamento del coordinamento dell'UE in materia di diritti di proprietà intellettuale e acquisto di medicinali, la riduzione della durata delle esclusive e l'introduzione di incentivi specifici (modelli di abbonamento) slegati dalle dimensioni del mercato per specifiche esigenze mediche insoddisfatte (antimicrobici e malattie rare con una prevalenza molto bassa). Un ulteriore suggerimento consiste nella creazione di un'infrastruttura pubblica attiva lungo l'intero processo di ricerca e sviluppo dei medicinali. Creando ulteriori sinergie, una combinazione di strategie offrirebbe un valore superiore a quello della somma delle sue componenti.

La presente è una pubblicazione della unità Prospettiva scientifica (STOA)
EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo

Il presente documento costituisce materiale informativo destinato ai deputati e al personale del Parlamento europeo ed è stato preparato per assisterli nelle loro attività parlamentari. Il contenuto del documento è di esclusiva responsabilità dell'autore/degli autori e le opinioni ivi espresse non devono essere considerate come espressione della posizione ufficiale del Parlamento europeo.

ISBN 978-92-848-1674-3 | doi: 10.2861/422 | QA-02-23-187-IT-N