Parlamento europeo

Ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico europeo

Un'infrastruttura pubblica potrebbe superare i fallimenti del mercato?

STUDIO

Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia

EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo

Unità Prospettiva scientifica (STOA)

PE 697.197 – Dicembre 2021

IT

Ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico europeo

Un'infrastruttura pubblica potrebbe superare i fallimenti del mercato?

Il presente studio espone un nuovo approccio europeo nei confronti della politica farmaceutica, ponendo l'accento sulla ricerca e lo sviluppo nell'ambito dei medicinali innovativi. Dopo avere esaminato le caratteristiche del settore farmaceutico europeo nonché i punti deboli e di forza dell'attuale modello di ricerca e di business, lo studio esplora la necessità di un'infrastruttura europea con una missione transfrontaliera a lungo termine, e la concezione di tale struttura.

Un'eventuale Infrastruttura europea per i medicinali di questo genere dovrebbe essere incentrata sulle minacce e gli ambiti di ricerca e sviluppo in cui gli investimenti sono insufficienti nel quadro dell'attuale modello di business. Più specificamente, lo studio procede a un ampio esame della letteratura e impiega un'indagine mirata rivolta a esperti internazionali di istituzioni scientifiche, industriali, di salute pubblica e statali per valutare la fattibilità di diverse opzioni in termini di portata della missione, nonché i regimi giuridici, organizzativi e finanziari per l'istituzione di tale infrastruttura europea.

Sulla base di tale ricerca, gli autori presentano una gamma di opzioni strategiche. La più ambiziosa tra queste prende in considerazione un'infrastruttura pubblica paneuropea dotata di autonomia di bilancio e di una capacità di ricerca e sviluppo interna. Tale organizzazione sarebbe incaricata di creare un portafoglio di nuovi medicinali e relative tecnologie biomediche fino alla fase di fornitura, nell'arco di 30 anni, in partenariato con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con le imprese. Si tratterebbe dell'attore più importante a livello mondiale nell'ambito dell'innovazione biomedica.

AUTORI

La relazione è stata scritta dal Professor Massimo Florio, Università di Milano, in qualità di ricercatore principale dello studio, con Chiara Pancotti, Centro studi industria leggera (Milano) e il dott. David Anthony Procházka, Università di economia e commercio di Praga. Il dott. Procházka ha anche gestito la seconda serie di interviste.

Lo studio ha beneficiato, inoltre, dell'aiuto per la revisione di Simona Gamba, Maria Letizia Giorgetti, Maddalena Donzelli e Laura Iacovone dell'Università di Milano, Martina Dal Molin del Gran Sasso Science Institute e Massimo Amato dell'Università Bocconi. Veronica Lupi (Centro di eccellenza Jean Monnet, Università di Milano) e Martina Gazzo (Centro studi industria leggera) hanno anch'esse contribuito al processo di revisione.

Lo studio è stato preparato su richiesta del Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia (STOA), gestito dall'Unità Prospettiva scientifica, all'interno della Direzione generale dei Servizi di ricerca parlamentare (EPRS) del Segretariato del Parlamento europeo.

AMMINISTRATORE RESPONSABILE

Gianluca Quaglio, Unità Prospettiva scientifica (STOA)

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

VERSIONE LINGUISTICA

Originale: EN

Manoscritto ultimato nel dicembre 2021.

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, 2021.

PE 697.197
ISBN: 978-92-848-1676-7
doi: 10.2861/43321
QA-07-21-063-IT-N

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

Sintesi

Introduzione

Il settore farmaceutico europeo e le attività biomediche correlate apportano un contributo importante all'economia dell'Unione europea (UE) in termini di valore aggiunto, posti di lavoro altamente qualificati, investimenti nel campo della ricerca e sviluppo (R&S) e innovazione. La pandemia di COVID-19, tuttavia, ha messo in luce alcune criticità nel modo in cui l'industria farmaceutica fissa le priorità di R&S. L'attuale concezione e gestione delle politiche di finanziamento pubblico per la ricerca farmaceutica e la regolamentazione del mercato contribuiscono anch'esse a tali criticità in termini di definizione delle priorità di investimento nonché della loro efficacia ed efficienza.

Il 1° giugno 2020 la Commissione europea ha pubblicato una tabella di marcia per una strategia farmaceutica per l'Europa e la relativa comunicazione è stata adottata dalla Commissione il 25 novembre 2020 (COM(2020) 761 final). Obiettivo generale della strategia è assicurare la fornitura di medicinali sicuri e a costi accessibili in Europa e il sostegno agli sforzi di innovazione dell'industria farmaceutica europea. Si tratta di un elemento essenziale per costruire un'Unione europea della salute più forte, come sostenuto dalla Presidente della Commissione europea, Ursula von der Leyen, nel suo discorso sullo stato dell'Unione del settembre 2020.

In tale contesto di ripensamento dell'approccio europeo alla politica farmaceutica, il Comitato STOA del Parlamento europeo ha avviato il presente studio per analizzare il modello attuale della ricerca farmaceutica e del sistema di innovazione. Lo studio prende in esame l'auspicabilità e la fattibilità della realizzazione di un'infrastruttura pubblica europea su vasta scala avente lo scopo di affrontare i fallimenti a lungo termine del mercato e delle politiche nel settore farmaceutico lungo l'intero ciclo di vita dei farmaci (ricerca, sviluppo, produzione e distribuzione). A differenza dell'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA), l'organizzazione qui proposta - l'Infrastruttura europea per i medicinali - sarebbe un'istituzione di R&S e di fornitura per i medicinali, i vaccini e le innovazioni biomediche correlate, con una missione che andrebbe oltre l'emergenza, in quanto punterebbe a un cambiamento strutturale, nel pubblico interesse, del modello attuale di R&S in ambito farmaceutico. L'HERA e la proposta Infrastruttura europea per i medicinali potrebbero essere viste come complementari, con valori condivisi in materia di salute pubblica e obiettivi e strumenti differenti.

Metodi utilizzati per lo studio

La metodologia impiegata per elaborare il documento in esame unisce una revisione selettiva della letteratura/documentale a un'indagine rivolta a portatori di interessi esperti, appartenenti a quattro gruppi: 1) ricercatori, medici e responsabili della ricerca; 2) rappresentanti dell'industria farmaceutica; 3) esperti di salute pubblica; e 4) esperti all'interno delle istituzioni europee e delle organizzazioni nazionali e internazionali. Gli intervistati sono stati selezionati mediante una combinazione di campionamento a scelta ragionata e campionamento a valanga. Degli oltre cento esperti dell'elenco iniziale, in totale, sono stati inseriti nello studio 56 partecipanti provenienti da 48 diverse organizzazioni. Le interviste si sono svolte tra gennaio e maggio 2021 e sono state trascritte *ad verbatim* una volta concluse. I dati raccolti sono stati analizzati a giugno e luglio 2020. Agli intervistati è stato garantito l'anonimato.

Risultati

Lo studio identifica sei fallimenti che interessano il funzionamento e la regolamentazione del mercato farmaceutico, riguardo ai quali le attuali politiche pubbliche e le soluzioni normative non risultano adeguate, segnatamente:

- **Scollamento tra le scelte di R&S delle imprese e le priorità di salute pubblica**: benché l'industria abbia conseguito e continui a ottenere risultati brillanti in termini di innovazioni, è emerso che la produttività della sua R&S si va riducendo, in termini di nuovi medicinali e dei relativi costi, soprattutto in alcune aree. Da una prospettiva di salute pubblica, ciò fa sorgere preoccupazioni riguardo allo scollamento tra le priorità di R&S delle imprese e le esigenze più pressanti riguardo al benessere umano. I governi hanno spesso considerato i contributi alla R&S delle imprese come un modo per arginare tale scollamento. Questa politica è attualmente impiegata generosamente da vari governi con tutta una serie di regimi di sovvenzioni, di cui i contributi degli Stati Uniti all'industria dei vaccini contro la COVID-19 costituiscono un esempio significativo. Tuttavia, al di là dell'emergenza attuale, che ha visto quantità senza precedenti di denaro pubblico trasferite all'industria, vi sono prove del fatto che tale politica non è efficiente ed efficace nel lungo periodo.
- **Disallineamento tra scienza aperta nel settore pubblico e brevetti che tutelano gli investitori:** l'attuale modello di business dell'industria farmaceutica fa largo affidamento sul "monopolio legale" offerto dal deposito di un brevetto o di una famiglia di brevetti. Lo scopo tradizionale perseguito dalla normativa in materia di brevetti è controbilanciare gli incentivi privati del monopolio legale con un obbligo di rendere pubbliche le informazioni sulle invenzioni nei fascicoli dei brevetti. Tale divulgazione creerebbe, in linea di principio, un'esternalità positiva, dato che il valore sociale di un brevetto sarebbe superiore al suo valore privato, in quanto terzi beneficerebbero di tali informazioni pubbliche. Tuttavia, questo meccanismo di divulgazione ha un ambito limitato, in quanto i segreti commerciali restano de facto non divulgati, per non parlare delle informazioni economiche sui costi effettivi di R&S e di produzione. La tutela fornita dai brevetti è ancora più sproporzionata se si considera la crescente diffusione delle pratiche di scienza aperta nella ricerca fondamentale, largamente finanziata con denaro pubblico, che fornisce alle imprese private libero accesso a una grande quantità di risultati scientifici. Nella legislazione o nella pratica reale, non vi sono prove di quadri strategici sistematici per gestire la tutela dell'interesse pubblico quando una combinazione di scienza aperta a monte, contributi pubblici alla R&S, brevetti e autorizzazioni all'immissione in commercio porta a esiti sfavorevoli (come prezzi proibitivi, scarsità di medicinali in alcuni ambiti e strategie aziendali non competitive).
- **Rendite per gli investitori del settore farmaceutico derivanti dai contributi pubblici alle attività di R&S**: per ogni nuovo medicinale autorizzato, il costo della R&S è sostenuto direttamente e indirettamente, in genere, da una combinazione di sovvenzioni del settore pubblico alla ricerca sia a monte sia direttamente alle imprese. Non esiste, purtroppo, alcun controllo pubblico sistematico sul costo e i benefici sociali di tale meccanismo di contributi, mentre esso comporta chiaramente rendite che in ultima analisi sono inglobate nell'anomalo valore per gli azionisti delle aziende farmaceutiche, come mostrato dalle evidenze a livello internazionale. Per contrastare tale meccanismo, la tassazione degli extra profitti o delle rendite da monopolio delle società non è una politica correttiva efficace, dato che la motivazione del profitto costituisce, per le imprese, l'incentivo principale a investire nella ricerca e nell'innovazione. È inoltre improbabile che una politica fiscale aggressiva rivolta principalmente alle società multinazionali sia efficace. Vari governi cercano di arginare i ricavi eccessivi dell'industria farmaceutica ricorrendo ad alcuni controlli sui prezzi. Tuttavia, vista la mancanza di informazioni affidabili sui costi per le autorità di regolamentazione, tale strumento appare scarsamente efficace nel contenere il prezzo crescente dei nuovi medicinali.
- **Oligopoli dal lato dell'offerta e problemi di accesso ai medicinali e loro sostenibilità economica**: la struttura del settore farmaceutico ha una distribuzione fortemente disomogenea: un nucleo oligopolistico con una frangia di società che operano in diversi sottomercati o aree terapeutiche. Essa funziona, in concreto, come un insieme di monopoli legali o di fatto per la maggior parte dei medicinali, con le inevitabili implicazioni del potere di mercato: i prezzi, in particolare per i nuovi medicinali, sono associati ad ampi margini a

fronte di costi poco trasparenti; le frequenti fusioni e acquisizioni portano a un'ulteriore concentrazione del mercato; la scelte produttive e la catena del valore sono ottimizzate per favorire le rendite a favore delle principali società multinazionali. Tale struttura del mercato contribuisce a prezzi elevati dei farmaci che, a loro volta, creano problemi di accessibilità economica per i pazienti e di sostenibilità per i sistemi sanitari. Per interrompere tale spirale, varie autorità nazionali hanno adottato misure di austerità e attuato azioni di contenimento dei costi a breve termine come riduzioni dei prezzi, determinazione dei prezzi esterni di riferimento e rimborsi ad hoc per i prodotti farmaceutici. Tali misure, tuttavia, hanno spesso fatto sorgere il rischio di carenze di medicinali, che è diventato sempre più pressante nei paesi europei.

- **Studi inadeguati sull'ottimizzazione dei medicinali dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio**: mentre le aziende hanno tutti gli incentivi a investire nella preparazione di sperimentazioni cliniche e altri studi a sostegno delle loro domande di autorizzazione all'immissione in commercio, non hanno alcun incentivo a effettuare sperimentazioni cliniche comparative e studi in condizioni reali dopo che un farmaco è stato autorizzato, in particolare se comportano confronti post autorizzazione tra i medicinali, compresi quelli dei concorrenti. Le autorità di regolamentazione possono cercare di convincere le aziende a realizzare studi a lungo termine oppure possono commissionare tali studi a terzi. Il primo approccio potrebbe fallire per la mancanza di incentivi. Il secondo approccio è stato attuato, finora, solo in modo non sistematico e spesso volontario da parte di entità non commerciali.
- **Asimmetrie informative negli appalti pubblici di medicinali**: mentre una quota considerevole del mercato dei medicinali, soprattutto in Europa, ha come pagatore ultimo un soggetto pubblico (ospedali, autorità sanitarie pubbliche, ecc.), le aziende farmaceutiche non hanno alcun interesse a condividere informazioni sulla struttura dei costi della R&S o sul costo di produzione e distribuzione dei medicinali. Pertanto, la maggior parte delle autorità pubbliche dispone di dati limitati per accertare se i loro contratti pubblici di fornitura, compresa la resilienza a lungo termine della capacità produttiva in un paese, siano efficienti. Alcune riforme possono aumentare la competitività degli appalti di medicinali da parte degli ospedali e di altre autorità sanitarie, ma il presente studio affronta i problemi più a monte e strutturali della R&S e della fornitura in ambito farmaceutico.

Tali fallimenti del mercato e delle politiche suggeriscono la necessità di esplorare un approccio strategico basato su un intervento pubblico più diretto, come è stato sperimentato con successo per la politica spaziale e altri settori scientifici: la creazione di un'infrastruttura di R&S e di un'organizzazione di fornitura paneuropee per i medicinali in alcuni ambiti critici, che dovrebbero essere basate sulla scienza biomedica "di frontiera", con una missione generale di salute pubblica e una visione e finanziamenti a lungo termine. Più specificamente, tale Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe:

- avere la missione esclusiva di soddisfare l'interesse dei cittadini europei a disporre, in ogni circostanza, di un'offerta di medicinali sicuri, efficaci, innovativi e a costi accessibili negli ambiti di R&S interessati dai fallimenti del mercato e da altri aspetti preoccupanti;
- avere una strategia globale, lungimirante e a lungo termine nonché una leadership e una governance dedicate, sostenute dal consenso delle comunità scientifiche e delle autorità sanitarie;
- essere proprietaria dei risultati dei progetti di R&S che intraprende, interamente o, in casi specifici, nel quadro di partenariati pubblico-privato, e gestire i propri diritti di proprietà intellettuale e qualsiasi altro diritto di proprietà sulle innovazioni esclusivamente nel pubblico interesse;
- essere in larga misura aperta alle collaborazioni, in partenariato con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con le aziende farmaceutiche, anche al di fuori dell'UE ove occorra, sulla base di intese contrattuali chiare e trasparenti.

Le missioni principali dell'Infrastruttura europea per i medicinali potrebbero includere:

- la realizzazione di un portafoglio di progetti innovativi di R&S in ambito farmaceutico in aree farmaceutiche selezionate e nei campi biomedici correlati, in un arco temporale di trent'anni (2050), allo scopo di far fronte alle esigenze della nuova generazione di cittadini europei. Nell'opzione più ambiziosa, tali progetti dovrebbero riguardare aree terapeutiche: i) non sufficientemente coperte dal settore privato; o ii) dove il settore privato pratica prezzi esorbitanti; o iii) dove esistono carenze o l'approvvigionamento non è sicuro;
- la realizzazione di sperimentazioni cliniche relative a farmaci già autorizzati tra cui: i) sperimentazioni comparative sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci esistenti; ii) studi sulla sicurezza a lungo termine; e iii) studi per il riposizionamento dei farmaci;
- il monitoraggio della fornitura di materie prime o componenti per i farmaci, spesso importati da paesi non UE. Sulla base dei risultati del monitoraggio, dovrebbe anche intervenire, se del caso, per affrontare i punti di strozzatura nell'approvvigionamento e promuovere progetti finalizzati al miglioramento della sicurezza dell'approvvigionamento per l'Europa, in collaborazione con altre istituzioni dell'UE.

Opzioni strategiche

Lo studio suggerisce quattro opzioni strategiche in aggiunta allo scenario di riferimento o opzione strategica 0:

Opzione strategica 0. Si tratta dello scenario di riferimento. In tale scenario, i fallimenti del mercato e delle politiche identificati nel presente studio potrebbero essere affrontati in maniera limitata nell'UE attraverso l'istituzione dell'HERA e il ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), come proposto dalla Commissione europea. Tale scenario costituisce un progresso rispetto alla situazione pre-COVID-19. Affronterà le vulnerabilità e le dipendenze strategiche all'interno dell'Unione per quanto riguarda lo sviluppo, la produzione, l'acquisizione, la costituzione di scorte e la distribuzione di contromisure mediche. Fornirebbe anche un coordinamento rafforzato nell'ambito della sicurezza sanitaria all'interno dell'Unione, riunendo gli Stati membri, l'industria e i portatori di interessi pertinenti in uno sforzo comune. Tale opzione, tuttavia, resta profondamente ancorata all'attuale sistema di finanziamenti pubblici per la ricerca farmaceutica. Secondo la proposta della Commissione (COM(2021) 576 final), l'HERA sarà incaricata, tra l'altro, di promuovere la R&S avanzata di contromisure mediche (compresi gli strumenti diagnostici, le terapie e i vaccini) e tecnologie correlate. Tuttavia, per quanto concerne la proposta della Commissione europea, sembra che l'HERA non avrà la responsabilità, le risorse e le capacità per attuare direttamente progetti di R&S in ambito farmaceutico nel pubblico interesse, dovendo pertanto fare affidamento sugli attori attuali per la R&S. Di conseguenza, l'HERA non avrà la massa critica necessaria a spostare strutturalmente le scelte di R&S delle aziende farmaceutiche verso le priorità di salute pubblica, a parte un ambito di intervento limitato legato a possibili emergenze.

Opzione strategica 1. Al di là di tale scenario di riferimento, la prima opzione, la più vincolata, prevede la creazione di un'Infrastruttura europea per i medicinali per la R&S in ambito farmaceutico nel pubblico interesse, con una propria agenda, specificamente nel campo con la massima priorità: R&S riguardo a vaccini e medicinali per le malattie infettive/trasmissibili e accordi per la loro fornitura. La nuova organizzazione avrebbe una propria governance (con competenze sia scientifiche che manageriali di alto livello) e il proprio bilancio e lavorerebbe essenzialmente sulla base di contratti di R&S con terzi selezionati. Tali contratti non sono considerati contributi o sovvenzioni a detti terzi, ma contratti pubblici di fornitura: i diritti di proprietà intellettuale di eventuali scoperte e i meccanismi di fornitura dei nuovi medicinali ricadrebbero sotto la responsabilità ultima della nuova Infrastruttura pubblica europea. Per alcune funzioni sarebbe

necessaria una capacità di base interna, anche se relativamente limitata, di R&S (personale e laboratori).

Opzione strategica 2. La seconda opzione è simile alla precedente, ma con una missione più ampia. Ai sensi di questa opzione, l'ambito di intervento dell'infrastruttura includerebbe altri campi in cui gli investimenti sia del settore pubblico che di quello privato sono insufficienti come, ancora una volta, i vaccini e i medicinali per le malattie infettive, ma anche, ad esempio, i medicinali relativi a patologie neurodegenerative, malattie rare, alcuni tipi di cancro e condizioni genetiche. Tale Infrastruttura lavorerà sulla base di missioni definite da concetti, tecnologie e piattaforme di R&S "orizzontale". Come per l'opzione precedente, la nuova organizzazione dovrà disporre di una propria governance (con competenze scientifiche e manageriali), bilancio, contratti con fornitori e partner esterni, e di una capacità di base interna, anche se relativamente limitata, in termini di laboratori e personale. Lavorerà principalmente con una gamma di contratti di appalto con terzi relativi alle missioni orizzontali.

Opzione strategica 3. La terza opzione prevede la creazione di un'Infrastruttura europea per i medicinali su larga scala e orientata a una missione, incentrata esclusivamente sulle malattie infettive, ma che, a differenza delle due opzioni precedenti, seppur ricorrendo anche a contratti con terzi, impiegherebbe proprio personale scientifico assunto e laboratori dedicati di livello mondiale per gestire la maggior parte della propria ricerca internamente. L'Infrastruttura coprirebbe la maggior parte del ciclo dalla ricerca di base alla fornitura di nuovi medicinali, con intese contrattuali idonee con terzi, come nelle opzioni precedenti, ma avrebbe maggiore autonomia nel campo della R&S nonché dei meccanismi di fornitura.

Opzione strategica 4. La quarta opzione è la più ambiziosa in termini di portata e meccanismi di attuazione. È simile alla precedente, in quanto riguarda la creazione di un'infrastruttura europea di R&S su vasta scala e orientata a una missione. Avrebbe, tuttavia (analogamente all'opzione 2), una più ampia agenda di R&S, ovvero non sarebbe limitata alle malattie infettive, rispetto all'opzione precedente. Questa opzione gestirebbe il proprio personale scientifico e i propri laboratori e creerebbe l'infrastruttura pubblica di R&S più importante al mondo, su una scala paragonabile al programma di ricerca intra muros del governo federale degli Stati Uniti che ha sponsorizzato i National Institutes for Health (NIH), e che lo supererebbe in termini di meccanismi di proprietà e di realizzazione di medicinali innovativi e tecnologie correlate. Farebbe assumere saldamente all'Europa il ruolo di principale attore globale nel settore della R&S per i medicinali, con benefici diretti per i pazienti, i sistemi sanitari pubblici e i ricercatori all'inizio della carriera, ma anche con potenziali vantaggi per l'industria farmaceutica europea in termini di un possibile partenariato riguardo a progetti specifici.

Indice

Sintesi I

1.Introduzione 1

1.1 Contesto 1

1.2 Obiettivo 1

1.3 Struttura 2

2.Esame della letteratura 3

2.1 Metodologia e risorse impiegate 3

2.2 Risultati 3

3.Risultati dell'indagine rivolta agli esperti 35

3.1 Metodi impiegati per l'indagine rivolta ai portatori di interessi esperti 35

3.2 Risultati 37

4.Discussione: il concetto di un'infrastruttura di R&S europea per i medicinali 54

4.1 Panoramica dei fallimenti del mercato e delle politiche 54

4.2 Il concetto dell'Infrastruttura europea per i medicinali: missioni essenziali 59

4.3 L'Infrastruttura europea per i medicinali quale promotrice di nuovi approcci nei confronti della proprietà intellettuale delle innovazioni farmaceutiche 65

4.4 Questioni selezionate relative all'attuazione 71

5.Opzioni strategiche 80

6.Conclusioni 87

7.Allegati 88

Allegato I – Guida all'intervista 88

Allegato II – Filoni di attività della nuova strategia farmaceutica per l'Europa 93

Allegato III – Informazioni essenziali dell'IR Salute ESFRI 97

Allegato IV - Questioni relative all'attuazione 100

8.Bibliografia 106

Elenco delle figure

Figura 1 – Ciclo dei farmaci 4

Figura 2 – Spesa per investimenti in R&S nel settore farmaceutico delle imprese (BERD) ed esborsi pubblici per la R&S legata alla salute (GBARD), 2016 (o anno più vicino) 6

Figura 3 – Tipi di imprese 10

Figura 4 – Spesa per prodotti farmaceutici al dettaglio* per tipo di finanziamento, 2017 (o anno più vicino) 15

Figura 5 – Frequenza delle carenze di medicinali in Europa 16

Figura 6 – Bilancio assegnato alla priorità sanitaria dai programmi quadro dell'UE di R&I 29

Figura 7 – Fallimenti del mercato e delle politiche in breve 54

Figura 8 – Tipi di partenariato 68

Figura 9 – Opzioni strategiche 82

Elenco delle tabelle

Tabella 1 – Principali atti legislativi dell'UE nell'ambito dei medicinali per uso umano 24

Tabella 2 – Principali iniziative e anni-obiettivo della Strategia 25

Tabella 3 – Funzioni dell'HERA 27

Tabella 4 – Numero di esperti intervistati per gruppo di portatori di interessi 36

Tabella 5 – Forme giuridiche 72

Tabella 6 – Modelli di basi giuridiche 73

Tabella 7 – Modelli organizzativi 75

Tabella 8 – Fondi di finanziamento 77

Tabella 9 – Costo di epidemie del passato 78

Tabella 10 – Panoramica comparativa 80

Tabella 11 – Filoni di attività della nuova strategia farmaceutica per l'Europa 93

Tabella 12 – Informazioni essenziali dell'IR Salute ESFRI 97

Elenco delle abbreviazioni

AECID	Agenzia spagnola per la cooperazione internazionale allo sviluppo
AFD	Agenzia francese per lo sviluppo
AIM	Associazione internazionale delle società di mutuo soccorso
AISBL	Associazione internazionale senza scopo di lucro
AMR	Resistenza antimicrobica
API	Sostanza farmaceutica attiva
BARDA	Autorità per la ricerca e lo sviluppo avanzati in campo biomedico
BBMRI	Infrastruttura di ricerca per le biobanche e le risorse biomolecolari
BERD	Spesa per investimenti in R&S nel settore farmaceutico delle imprese
BMBF	Ministero federale tedesco dell'istruzione e della ricerca
CAPEX	Spese in conto capitale
CBA	Analisi costi/benefici
CDC	Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie
CDMO	Organizzazioni di sviluppo e produzione a contratto
CE	Commissione europea
CEI	Consiglio europeo per l'innovazione
CEPI	Coalizione per l'innovazione in materia di preparazione alle epidemie
CERIC	Consorzio per un'infrastruttura centroeuropea di ricerca
CERN	Organizzazione europea per la ricerca nucleare
CMO	Organizzazioni di produzione a contratto
COCIR	Associazione europea di categoria che rappresenta le industrie della diagnostica per immagini, della radioterapia e delle TIC per il settore sanitario
COM	Comunicazione della Commissione europea
COVID	Malattia da coronavirus 19
CRO	Organizzazioni di ricerca a contratto
DDD	Dosi definite giornaliere
DG SANTE	Direzione generale Salute e sicurezza alimentare della Commissione europea
DGIS	Direzione generale per la cooperazione internazionale olandese
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DPI	Diritti di proprietà intellettuale
EATRIS	Infrastruttura europea di ricerca per la medicina traslazionale
EBITDA	Utili al lordo di interessi, imposte, deprezzamento e ammortamento
ECDC	Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie
ECRIN	Rete europea di infrastrutture di ricerca clinica
EFPIA	Federazione europea delle associazioni delle industrie e associazioni farmaceutiche
EIT	Istituto europeo di innovazione e tecnologia

ELIXIR	Infrastruttura europea delle scienze biologiche per la bioinformatica
EMA	Agenzia europea per i medicinali
EMBL	Laboratorio europeo di biologia molecolare
EMBLEM	EMBL Enterprise Management Technology Transfer GmbH
ERIC	Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca
ERINHA	Infrastruttura europea di ricerca sugli agenti altamente patogeni
ERP	Determinazione dei prezzi di riferimento esterni
ESA	Agenzia spaziale europea
ESFRI	Forum strategico europeo per le infrastrutture di ricerca
ESO	Osservatorio europeo dell'emisfero australe
ESRF	Laboratorio europeo di radiazioni di sincrotrone
EuCHR	Consiglio europeo per la ricerca sulla salute
EUCO	Consiglio europeo
EUnetHTA	Rete europea per la valutazione delle tecnologie sanitarie
EUR	Euro
EURIPID	Collaborazione EURIPID (European Integrated Price Information Database)
FDA USA	Agenzia per gli alimenti e i medicinali degli Stati Uniti
FP	Programma quadro di ricerca
GBARD	Esborsi pubblici per la R&S in ambito sanitario
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPMB	Consiglio di monitoraggio della preparazione globale
H2020	Orizzonte 2020
HaDEA	Agenzia esecutiva per la salute e il digitale
HERA	Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie
HIV/AIDS	Infezione da virus dell'immunodeficienza umana e sindrome da immunodeficienza acquisita
HTA	Valutazione delle tecnologie sanitarie
IARC	Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro
IHI	Iniziativa per l'innovazione nel settore della salute
IMI	Iniziativa per i farmaci innovativi
IR	Infrastruttura di ricerca
IRP	Programma di ricerca intra muros
IVA	Imposta sul valore aggiunto
JPIAMR	Iniziativa di programmazione congiunta sulla resistenza agli antimicrobici
JTI	Iniziative tecnologiche congiunte
JU	Impresa comune
M&A	Fusioni e acquisizioni
MERS	Sindrome respiratoria medio-orientale

MetOp	Meteorological Operational satellite
MRP	Procedura di mutuo riconoscimento
NACE	Classificazione statistica delle attività economiche nell'Unione europea
NIH	National Institutes of Health
OCSE	Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici
OI	Organizzazione internazionale
OMS	Organizzazione mondiale della sanità
ONG	Organizzazioni non governative
OPEX	Costi di esercizio
PDP	Partenariati per lo sviluppo di prodotti
PE	Parlamento europeo
PI	Influenza pandemica
PI	Proprietà intellettuale
PIL	Prodotto interno lordo
PPP	Partenariato pubblico-privato
PRV	Voucher per la revisione prioritaria
RAMIRI	Realizzazione e gestione di infrastrutture di ricerca internazionali
R&I	Ricerca e innovazione
R&S	Ricerca e sviluppo
SARS	Sindrome acuta respiratoria severa.
SDC	Agenzia svizzera per la cooperazione e lo sviluppo
SEE	Spazio economico europeo
SM	Stato membro
STOA	Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia
TFUE	Trattato sul funzionamento dell'Unione europea
TUE	Trattato sull'Unione europea
UE	Unione europea
"UE per la salute"	Programma UE per la salute
USD	Dollari
VOSL	Valore di una vita statistica
WIPO	Organizzazione mondiale della proprietà intellettuale

Codici degli Stati:

AT: Austria
BE: Belgio
BG: Bulgaria
CH: Svizzera
CY: Cipro
CZ: Repubblica ceca
DE: Germania
EE: Estonia
ES: Spagna
FI: Finlandia
FR: Francia
GR: Grecia
HU: Ungheria
IE: Irlanda
IT: Italia
LT: Lituania
LU: Lussemburgo
LV: Lettonia
ML: Mali
NL: Paesi Bassi
NO: Norvegia
PL: Polonia
PT: Portogallo
SE: Svezia
SI: Slovenia
SK: Slovacchia
TR: Turchia
UK: Regno Unito
US: Stati Uniti

Glossario

Accordi di accesso condizionato al mercato (managed entry agreement): accordi tra imprese e pagatori dell'assistenza sanitaria che consentono la copertura di nuovi medicinali gestendo, nel contempo, l'incertezza che circonda il loro impatto finanziario o le loro prestazioni.

Attività societaria basata sul capitale di rischio: sottoinsieme degli investimenti di capitale di rischio; le società investono in un'unità affiliata per effettuare investimenti sotto forma di partecipazione in start-up promettenti, di solito collegate al settore in cui opera l'impresa stessa.

Big Pharma: termine utilizzato, in genere, per indicare le aziende farmaceutiche quotate in Borsa più grandi al mondo, in genere in termini di quota di mercato e valore.

Buone prassi di fabbricazione: standard minimo che un produttore di medicinali deve soddisfare nei propri processi produttivi.

Capi delle agenzie per i medicinali: rete dei capi delle "autorità nazionali competenti", le agenzie responsabili della regolamentazione dei medicinali per uso umano e veterinario nei singoli paesi dello Spazio economico europeo.

Centrali di coordinamento (clearing house): piattaforme o intermediari i cui servizi spaziano dalle banche dati di informazioni alle piattaforme di scambio delle tecnologie fino alle organizzazioni per la riscossione delle royalty.

Commercio parallelo: nel mercato unico europeo, il mercato parallelo è la vendita transfrontaliera di prodotti farmaceutici all'interno dell'UE. I commercianti possono acquistare farmaci in qualsiasi paese dell'UE/SEE e quindi rivenderli, secondo condizioni rigorosamente regolamentate, a un prezzo inferiore rispetto al prezzo locale standard, in concorrenza con quello stesso identico prodotto venduto dal produttore o dai suoi licenzianti locali. Ciò è possibile perché i prezzi dei singoli farmaci variano tra i diversi Stati membri.

Consorzi per un'infrastruttura europea di ricerca (ERIC): forma giuridica specifica che facilita la costituzione e il funzionamento delle infrastrutture di ricerca con un interesse europeo. Gli ERIC si affidano a vari strumenti di finanziamento per funzionare, compresi, tra l'altro, contributi dei programmi quadro di ricerca e innovazione, regimi di finanziamento nazionali, quote versate dai paesi membri.

Determinazione dei prezzi di riferimento esterni: meccanismo utilizzato come punto di riferimento per la fissazione del prezzo di listino di un medicinale attraverso il confronto tra i prezzi di medicinali equivalenti o simili in altri paesi.

Episodi di carenza: ai sensi dell'articolo 81 della direttiva 2001/83/CE, una carenza di medicinali si verifica quando la fornitura di medicinali identificati come essenziali dal sistema sanitario è insufficiente a soddisfare le necessità dei pazienti per un periodo superiore a due settimane.

Esclusiva dei dati: periodo durante il quale il soggetto che presenta una richiesta a un'agenzia per i medicinali non può fare affidamento sui dati a sostegno di un'altra autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di presentare una propria domanda e di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o di immettere il prodotto sul mercato.

Esclusiva di mercato: periodo di tempo durante il quale un generico, un ibrido o un biosimilare non possono essere immessi sul mercato, anche se il prodotto medicinale ha già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (articolo 14, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 726/2004). Secondo il suddetto articolo, l'esclusiva di mercato può essere prolungata 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 che si ritiene apportino un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

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

Intermedio: composto chimico sottoposto a un processo che lo renderà un'API (cfr. la definizione sopra) da una materia prima denominata intermedia. Alcune API passano attraverso 10 tipi di intermedi quando passano da materia prima ad API.

Istituto europeo di innovazione e tecnologia (EIT): organismo creato dall'Unione europea nel 2008, nell'ambito del programma quadro di ricerca e innovazione, per rafforzare la capacità dell'Europa di innovare. L'EIT sostiene lo sviluppo di partenariati europei a lungo termine (denominati comunità della conoscenza e dell'innovazione) tra le imprese, i laboratori di ricerca e l'istruzione superiore in ambiti diversi interessati da specifiche sfide globali. L'EIT Salute è una delle comunità della conoscenza e dell'innovazione sostenute dall'EIT.

Materiali di partenza critici: materie prime dei composti chimici utilizzati come base per produrre una sostanza farmaceutica attiva (API).

Prezzo di listino: il prezzo inizialmente fissato da un produttore di farmaci. I prezzi di listino sono le uniche informazioni pubbliche a disposizione dei ricercatori e dei cittadini. I prezzi effettivi pagati dagli assicuratori sanitari, dai governi e dai prestatori di assistenza sanitaria, tuttavia, possono essere notevolmente inferiori grazie a sconti e ribassi fuori fattura. Secondo vari studi, compreso Morgan et al. (2017), gli accordi di riservatezza sul prezzo dei farmaci stanno diventando più frequenti e, di conseguenza, i prezzi di listino sono sempre più scollegati dai prezzi effettivi.

Procedura di mutuo riconoscimento: quando un'azienda ha un medicinale autorizzato in uno degli Stati membri dell'UE, può presentare domanda di riconoscimento di tale autorizzazione in altri paesi dell'Unione. Grazie a questa procedura, gli Stati membri possono fare reciproco affidamento sulle valutazioni scientifiche.

Rimborso: la Commissione europea (2012) definisce le politiche di rimborso come un processo che richiede ai produttori di rimborsare una quota dei loro ricavi in caso di superamento di un tetto di bilancio specificato in precedenza per la spesa farmaceutica pubblica.

Sostanza farmaceutica attiva (API): qualsiasi sostanza, o miscela di sostanze, destinata a essere utilizzata nella produzione di un farmaco (prodotto medico) e che, se utilizzata nella produzione di un farmaco, diventa un principio attivo del prodotto in termini di effetto terapeutico.

Valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA): 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.

Voucher per la revisione prioritaria (PRV): consentono a un'azienda di accedere a una procedura accelerata di esame per la registrazione di alcuni dei suoi farmaci da parte dell'autorità di regolamentazione degli Stati Uniti se l'azienda ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla Food and Drug Administration per un nuovo trattamento per una malattia negletta o una malattia pediatrica orfana. Tale esame accelerato consente di anticipare la data di immissione in commercio di 4-6 mesi, generando in tal modo ricavi differenziali considerevoli. I PRV possono anche essere scambiati sul relativo mercato.

1. Introduzione

1.1 Contesto

Il settore farmaceutico europeo e le attività biomediche correlate apportano un contributo importante all'economia dell'Unione europea (UE) in termini di valore aggiunto globale, posti di lavoro altamente qualificati, investimenti nel campo della ricerca e sviluppo e innovazione. Il funzionamento di tale industria è essenziale per la salute pubblica dei cittadini europei, per la produttività complessiva dell'economia dell'UE e per il ruolo globale dell'UE nell'affrontare le sfide sanitarie attuali e future.

La pandemia di COVID-19, tuttavia, ha messo in luce alcune criticità nel modo in cui i governi hanno concepito e gestito le loro politiche sanitarie, le priorità della ricerca farmaceutica e la regolamentazione del mercato. Ha mostrato, in particolare, quanto sia importante essere preparati e garantire la disponibilità di medicinali adeguati, in ogni circostanza. Nel contempo, la pandemia ha evidenziato il valore della R&S collaborativa ai fini dello sviluppo di nuovi approcci per l'individuazione, la diagnosi e il trattamento di alcune sfide per la salute umana e ha mostrato l'importanza delle collaborazioni nell'intera UE e a livello mondiale rispetto all'approccio paese per paese (Radin e Eleftheriades, 2021).

Il 1° giugno 2020, la Commissione europea (CE) ha pubblicato una tabella di marcia per una strategia farmaceutica per l'Europa, la quale è stata poi adottata il 24 novembre 2020. Il suo obiettivo generale è assicurare la fornitura di medicinali sicuri e a costi accessibili in Europa e il sostegno agli sforzi di innovazione dell'industria farmaceutica europea. La strategia è un elemento essenziale per costruire un'Unione europea della salute più forte, come sostenuto dalla Presidente della Commissione europea, Ursula von der Leyen, nel suo discorso sullo stato dell'Unione del settembre 2020.

1.2 Obiettivo

In tale contesto di ripensamento di un approccio europeo alla politica farmaceutica, il Comitato STOA del Parlamento europeo (PE) ha avviato il presente studio per valutare l'auspicabilità e la fattibilità della realizzazione di un'infrastruttura pubblica europea su vasta scala avente lo scopo di affrontare i fallimenti a lungo termine del mercato e delle politiche nel settore farmaceutico lungo l'intero ciclo di vita dei farmaci (ricerca, sviluppo, produzione e distribuzione). La logica alla base di tale concetto è affrontare i fallimenti che altri rimedi esistenti non riescono a correggere efficacemente, come riforme normative del quadro delle autorizzazioni dei medicinali, un ripensamento dei contributi pubblici alla R&S dell'industria, modifiche alla normativa fiscale e in materia di concorrenza, la revisione della protezione della proprietà intellettuale (PI) e politiche dettate dalla domanda dei soggetti pagatori dei medicinali. Tali questioni sono, nella maggior parte dei casi, al di fuori dell'ambito del presente studio.

Più specificamente, lo studio prende in esame i punti deboli e di forza dell'attuale modello di R&S e di business in ambito farmaceutico ed esplora le opzioni a disposizione per un'infrastruttura europea di R&S, onde affrontare alcuni fallimenti del mercato e altre questioni preoccupanti dal punto di vista della salute pubblica. Valuta, inoltre, la fattibilità di diverse opzioni in termini di missione, regimi giuridici, organizzativi e finanziari per l'istituzione di una nuova infrastruttura europea, un termine generale che comprende, in linea di principio, un'infrastruttura di R&S, ma anche un'organizzazione di fornitura con una missione transfrontaliera di salute pubblica. Una questione terminologica: lo studio menziona la R&S in ambito farmaceutico per concisione, ma varie questioni qui affrontate sono applicabili anche ai prodotti biologici, alle tecnologie per i test e alle innovazioni diagnostiche nonché ad altri campi della ricerca biomedica.

L'infrastruttura presa in esame potrebbe assumere diverse forme giuridiche, come un'agenzia dell'UE o un'organizzazione permanente e orientata a una missione con uno bilancio proprio, secondo un modello ispirato all'esperienza del Laboratorio europeo di biologia molecolare (EMBL), dell'Agenzia spaziale europea (ESA) o dell'Organizzazione europea per la ricerca nucleare (CERN), possibilmente con l'UE quale portatore di interessi centrale, ma con accordi flessibili in termini di adesione degli Stati, proprietà dei beni materiali e immateriali, governance, assunzione del personale e politica in materia di appalti. Lo studio tratta diverse opzioni nell'ottica di tale prospettiva generale.

L'Europa ha una vasta capacità di ricerca di eccellenza a livello nazionale, un organismo internazionale come l'EMBL, altre preziose infrastrutture di ricerca paneuropee e varie aziende farmaceutiche competitive. L'UE, tuttavia, è lungi dall'aver conseguito una massa critica di istituzioni pubbliche per la R&S biomedica paragonabile a quella disponibile negli Stati Uniti (USA). Di fatto, gli USA hanno da tempo creato le proprie istituzioni federali in tale ambito, tra cui il National Institutes of Health (NIH) e la Biomedical Advanced Research Authority (BARDA), con un bilancio annuale (2020) rispettivamente di 41,7 miliardi e 1,6 miliardi di dollari. L'NIH è principalmente un ente finanziatore, ma il suo programma di ricerca intra muros (IRP), con circa 4 miliardi di dollari all'anno, all'incirca 1 200 ricercatori principali e 5 000 ricercatori post dottorato, è il più grande istituto di ricerca biomedica al mondo (per i dettagli consultare https://irp.nih.gov/about-us). Altre agenzie federali statunitensi con un interesse nella ricerca biomedica includono la Defence Advanced Research Projects Agency (DARPA), il Dipartimento dell'energia (DoE), alcuni dei laboratori nazionali e altri enti con finanziamenti federali. Nel complesso, il governo degli Stati Uniti è di gran lunga il principale attore globale nel sostegno pubblico alla R&S biomedica.

***Il sistema esistente dell'UE di sostegno diretto e indiretto ai progetti di R&S in ambito sanitario ha limiti intrinseci che non possono essere superati con un mix di adeguamenti normativi e marginali delle politiche, come fatto finora. Tali limiti non possono essere superati neppure con la creazione di autorità o agenzie aggiuntive con bilanci limitati, eventualmente con alcuni poteri di coordinamento, ma senza la propria rete di R&S di livello mondiale, meccanismi di fornitura verificabili in modo oggettivo, con una missione pubblica che goda del rispetto delle comunità scientifiche, dei sistemi sanitari nazionali e dei cittadini europei.

1.3 Struttura

La presente relazione è strutturata come segue:

- la sezione 2 presenta la metodologia e le risorse utilizzate per scrivere la sezione della relazione relativa all'esame della letteratura. Successivamente presenta i risultati della ricerca compilativa ossia espone in modo sintetico fatti riguardanti l'industria farmaceutica, una panoramica del settore farmaceutico europeo e dei suoi fallimenti di mercato nonché una visione d'insieme del quadro delle politiche europee e della R&S europea in ambito sanitario.
- La sezione 3 presenta i metodi e i risultati dell'indagine rivolta a portatori di interessi esperti.
- La sezione 4 tratta il concetto della nuova Infrastruttura europea, compresa una discussione iniziale della sua missione, base giuridica, finanziamenti e gestione della PI.
- La sezione 5 presenta le opzioni strategiche.
- Negli allegati sono forniti ulteriori dettagli, compreso il questionario dell'indagine.

2. Esame della letteratura

2.1 Metodologia e risorse impiegate

La metodologia impiegata per elaborare il documento in esame unisce una revisione selettiva della letteratura/documentale a un'indagine rivolta a portatori di interessi esperti. Il metodo per l'esame della letteratura è presentato di seguito, mentre quello impiegato per l'indagine è presentato nella sezione 4, prima delle conclusioni.

Per garantire che la letteratura presa in esame copra le questioni più importanti, è stato adottato un approccio sistematico e una metodologia rigorosa che uniscono strategie diverse, sintetizzate di seguito:

- È stato definito un elenco delle parole chiave pertinenti per le ricerche eseguite nella letteratura accademica. Tale elenco è stato affinato in un processo iterativo, in cui i risultati ottenuti dall'applicazione dei termini di ricerca al corpus della letteratura nelle banche dati accademiche come REPEC e PUBMED decidono se sia necessario adeguare i termini o includerne altri.
- Sono stati raccolti riferimenti aggiuntivi grazie alla consulenza di circa venti esperti, ovvero persone resesi disponibili a condividere le loro conoscenze con il ricercatore principale una volta informate dell'oggetto dello studio o che sono state intervistate nel quadro dello studio.
- Le pubblicazioni dei portatori di interessi più pertinenti ai fini dell'argomento dello studio sono state passate al vaglio, tra cui pubblicazioni della Commissione europea, del Parlamento europeo e di altre istituzioni dell'UE nonché alcune pubblicazioni ufficiali dei governi degli Stati membri dell'UE. La letteratura oggetto di esame comprende anche pubblicazioni di organizzazioni internazionali quali l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e altre. Sono state tenute in considerazione anche pubblicazioni selezionate di gruppi di riflessione e società di consulenza. Per accertarsi di inserire sia le dichiarazioni ufficiali sia i punti di vista innovativi, sono stati visionati anche i post dei blog e gli atti dei convegni pertinenti ai fini dell'argomento trattato.
- Una volta raccolto il corpus pertinente di letteratura, i documenti/pubblicazioni sono stati classificati in base agli argomenti e alle parole chiave.

Il corpus della letteratura classificato è stato letto e valutato, per poi cercare di identificare elementi comuni e modelli all'interno delle affermazioni fatte riguardo a ciascun argomento. In questo modo si è ottenuta una panoramica delle questioni e dei punti di vista più importanti nonché una sintesi calibrata riguardante sia lo stato attuale che le tendenze future (attese). Quest'ultimo passo ha anche consentito di comprovare l'affidabilità delle risultanze attraverso la triangolazione, che significa che fonti differenti e indipendenti sostengono un'affermazione. Inoltre, è stato garantito un buon equilibrio tra le fonti.

2.2 Risultati

2.2.1 Informazioni generali sull'industria farmaceutica

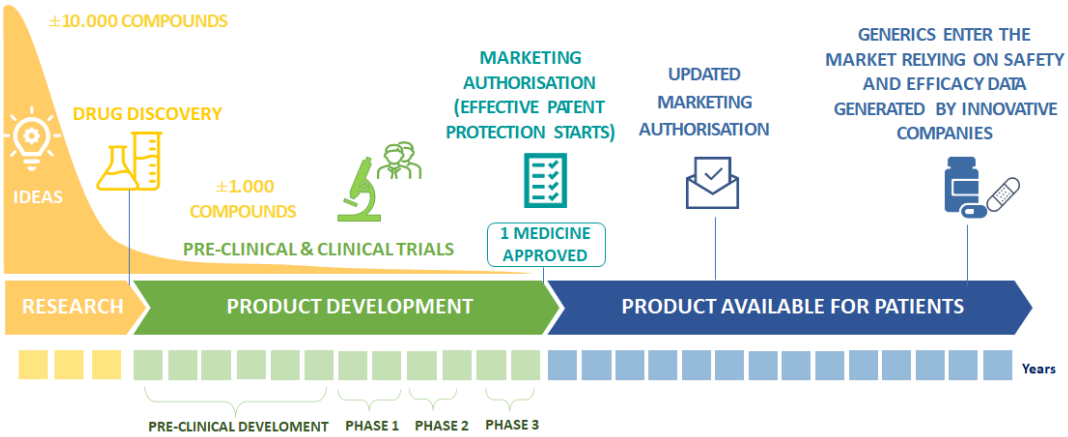
L'industria farmaceutica può essere definita come un sistema complesso di processi, operazioni e organizzazioni coinvolti nella scoperta, sviluppo e produzione di medicinali (Moniz et al. 2015), compresi i farmaci terapeutici e i vaccini. Si noti che le parole "medicinali" e "farmaci" sono spesso usate in modo intercambiabile e che la parola "farmaci" può anche includere i vaccini, a seconda del contesto. Nel presente documento, la parola "farmaco" è assegnata arbitrariamente ai prodotti finali dell'industria farmaceutica. L'industria farmaceutica, al pari di molte altre industrie contemporanee,

è organizzata sulla base di una catena globale del valore (cfr. PE, 2021; Kedron e Bagchi-Sen, 2012; Zeller e Van-Hametner, 2018), comprese le fasi seguenti:

- la scoperta di nuovi farmaci mediante la ricerca;
- lo sviluppo preclinico;
- la progettazione e l'esecuzione di sperimentazioni cliniche (3 fasi);
- l'approvazione di nuovi farmaci da parte delle autorità sanitarie pubbliche;
- la produzione dei farmaci approvati, compresi:
- la fornitura/approvvigionamento dei materiali di partenza essenziali;
- la produzione di prodotti intermedi e di sostanze farmaceutiche attive (API);
- la produzione delle forme farmaceutiche finite (ad es. pillole o capsule) tramite la combinazione di API con eccipienti;
- la commercializzazione e distribuzione di farmaci;
- i controlli post-immissione in commercio.

Il ciclo di sviluppo dei nuovi farmaci è rappresentato in modo schematico nella figura 1, che mostra chiaramente l'importanza della R&S nel ciclo di vita dei prodotti farmaceutici.

Figura 1 – Ciclo dei farmaci



Fonte: adattamento degli autori da https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/intellectual-property/.

Tuttavia, al di là dei nuovi farmaci (spesso denominati farmaci di nuova concezione, ovvero un prodotto di marca che rappresenta un primo tentativo di trattare reazioni chimiche e biologiche che curano malattie) esistono anche altri tipi di farmaci (PE, 2021) ovvero:

- Con precedenti: un prodotto di marca che si basa su concezioni di farmaci esistenti e richiede meno innovazione e, pertanto, investimenti inferiori.
- Generico: uguale a un farmaco di marca in termini di dosaggio, sicurezza, efficacia, qualità, prestazioni e uso previsto. Dato che salta le fasi di R&S dello sviluppo del prodotto, un generico comporta il costo più basso.
- Biosimilare: un medicinale biologico molto simile a un altro medicinale biologico approvato. Un biosimilare può fare affidamento sull'esperienza in termini di sicurezza ed efficacia acquisita con il medicinale di riferimento. A differenza dei generici, i biosimilari richiedono un lungo sviluppo e di solito comportano costi di R&S considerevoli.

Altre definizioni sono riportate nel glossario all'inizio del documento.

2.2.2 Caratteristiche del processo di R&S in ambito farmaceutico

La R&S in ambito farmaceutico è suddivisa convenzionalmente nelle seguenti fasi: ricerca di base, ricerca pre-clinica o traslazionale e sviluppo clinico, che in genere comprende le tre fasi delle sperimentazioni. La fase I verifica la sicurezza del prodotto sugli esseri umani, la fase II fornisce una valutazione iniziale della sua efficacia e la fase III mira a valutare in via definitiva l'efficacia e il dosaggio in un vasto numero di pazienti. Per soddisfare i requisiti dei controlli post-immissione in commercio, parte della R&S prosegue mentre il nuovo farmaco è presente sul mercato. Nel suo insieme, la R&S in ambito farmaceutico è rischiosa, costosa e dispendiosa in termini di tempo (UNCTAD, 2015, Schuhmacher et al., 2016). Secondo una recente relazione dell'OCSE, lo sviluppo riuscito di un nuovo medicinale richiede in media da 10 a 15 anni e la probabilità di ottenere l'approvazione all'immissione in commercio per un farmaco che entra nelle sperimentazioni cliniche di fase I varia tra il 7 % e il 45 %, in base al tipo di farmaco e al processo di approvazione (OCSE, 2018). L'esperienza recente con alcuni vaccini per la COVID-19 mostra che la durata del processo non è indipendente da circostanze specifiche, compresa la pressione derivante da un'emergenza di salute pubblica, i contributi pubblici alla R&S e/o altre forme di intervento pubblico.

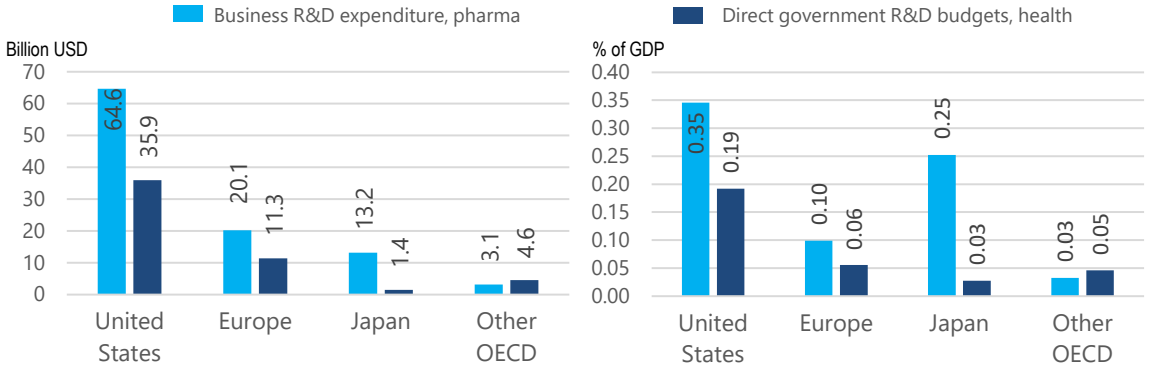
Queste caratteristiche del processo di R&S in ambito farmaceutico hanno numerose implicazioni:

- in primo luogo, con un investimento (e una remunerazione economica) a così lungo termine, è ottimale per gli investitori sfruttare le economie di scopo attraverso la creazione di portafogli eterogenei di brevetti e progetti di R&S, il che richiede un capitale considerevole. Di fatto, il lungo viaggio che porta all'autorizzazione all'immissione in commercio è di solito insostenibile per le piccole imprese che intendono entrare nel mercato con un'unica innovazione o una famiglia di innovazioni farmaceutiche interconnesse. Il capitale necessario per superare le fasi iniziali non è facile da reperire, anche in contesti in cui il capitale di rischio aiuta gli inventori.
- In secondo luogo, è noto che per garantire gli investimenti nella R&S e l'innovazione nel settore farmaceutico occorre una qualche tutela giuridica per gli investitori, secondo l'argomentazione Schumpeteriana tradizionale che la concentrazione incoraggia l'innovazione (cfr. ad es. Mc Kenzie e Lee, 2008). Pertanto, esistono i diritti di proprietà intellettuale (brevetti) e i regimi di autorizzazione esclusiva all'immissione sul mercato di un nuovo farmaco (concessi dalle agenzie pubbliche preposte all'autorizzazione all'immissione in commercio). Cfr. anche la sezione 3.3.
- In terzo luogo, la R&S in ambito farmaceutico è finanziata da un mix complementare e complesso di fonti private e pubbliche. I governi sostengono principalmente la ricerca di base e pre-clinica attraverso vari strumenti, tra cui stanziamenti di bilancio diretti, sovvenzioni per la ricerca, istituti di ricerca e istituti di istruzione superiore pubblici, che sono essenziali anche per diffondere la capacità di R&S. Molti paesi, inoltre, forniscono contributi diretti alla R&S o crediti di imposta alle aziende farmaceutiche. L'industria finanzia in larga misura le sperimentazioni cliniche (Chopra, 2003; Ehrhardt et al., 2015), spesso tramite prestatori di servizi, come le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO). Vari studi cercano di mappare i contributi dei finanziamenti pubblici alla R&S in ambito farmaceutico/sanitario. Ad esempio, Viergever e Hendriks (2016) hanno identificato 55 importanti finanziatori pubblici e filantropici della ricerca sanitaria a livello mondiale che insieme hanno speso in un anno 93 miliardi di dollari, di cui 26,1 miliardi di dollari sono stati spesi dall'NIH statunitense, seguito dalla Commissione europea (3,7 miliardi di dollari) e dal Consiglio per la ricerca medica del Regno Unito (1,3 miliardi di dollari). Cfr. Vieira (2019) per un esame della letteratura che documenta i contributi dei finanziamenti pubblici allo sviluppo dei farmaci. A tale proposito, Kourouklis (2021) ha concluso che i finanziamenti pubblici sono un determinante importante del processo di innovazione farmaceutica in diverse fasi e riguardo a diversi prodotti per tutti e 24 paesi dell'UE coinvolti nello studio.

2.2.3 Tendenze nella spesa, produttività e redditività della R&S

Secondo i dati dell'OCSE, la spesa per la R&S nell'industria farmaceutica nei paesi OCSE è cresciuta del 14 % in termini reali tra il 2010 e il 2016. Nel 2016, l'industria farmaceutica ha speso circa 20,1 miliardi di dollari per la R&S nei paesi dell'UE (figura 2, barre azzurre), mentre i governi dei paesi dell'UE di cui sono disponibili i dati hanno messo a bilancio, collettivamente, circa 11,3 miliardi per la R&S legata alla salute (cfr. le barre blu nella figura 2). Quest'ultima è una categoria più ampia rispetto ai prodotti farmaceutici, pertanto la cifra sottovaluta il sostegno pubblico totale in quanto esclude la maggior parte degli incentivi fiscali e dei finanziamenti per l'istruzione superiore e le imprese di proprietà pubblica (OCSE, 2018).

Figura 2 – Spesa per investimenti in R&S nel settore farmaceutico delle imprese (BERD) ed esborsi pubblici per la R&S legata alla salute (GBARD), 2016 (o anno più vicino)



Nota: la BERD, ovvero la spesa per investimenti in R&S delle imprese, copre la R&S eseguita dalle imprese, indipendentemente dall'origine dei finanziamenti, che possono includere contributi pubblici. il GBARD, ovvero i bilanci dei governi per la R&S, si riferisce alla R&S eseguita direttamente dai governi e gli importi corrisposti ad altre istituzioni per la R&S. Non comprende la spesa da parte delle imprese pubbliche o i finanziamenti generali per l'università che sono successivamente assegnati alla sanità.
Nota: l'Europa include 21 Stati membri dell'UE che sono anche paesi dell'OCSE, l'Islanda, la Norvegia e la Svizzera. Non sono disponibili dati per la Lituania, il Lussemburgo e la Nuova Zelanda.
Fonte: elaborazione degli autori sulla base dei dati delle statistiche della sanità 2019 dell'OCSE, disponibili all'indirizzo: https://doi.org/10.1787/888934018203

Inoltre, l'importo per la R&S speso per medicinale approvato è aumentato nel corso degli anni. Gli studi più citati, DiMasi et al. (2003, 2016), hanno stimato il costo medio di sviluppo in 802 milioni di dollari (lo studio ha coperto i nuovi farmaci che erano entrati per la prima volta nella fase di sperimentazione clinica in qualunque parte del mondo dal 1983 al 1994); nel 2016, gli stessi ricercatori hanno calcolato tale costo a 2,8 miliardi di dollari (in dollari del 2013) facendo riferimento al periodo 1995-2007, con i costi capitalizzati in crescita dell'8,5 % all'anno (DiMasi et al. 2016). Si tratta di una stima molto elevata, una delle più alte viste. Di fatto, nonostante tre decenni di ricerca sul costo dello sviluppo dei farmaci, nessuna stima pubblicata può essere considerata una regola aurea (Morgan et al., 2011) e gli studi mostrano un'ampia variazione nelle stime. Limitando l'attenzione all'Europa, nell'indagine svolta dalla Commissione europea (2009) le aziende produttrici di farmaci originator affermano che il costo dei nuovi medicinali, dalla ricerca di base al lancio, ammonta a una cifra compresa tra 800 milioni e 1 miliardo di dollari (tale cifra comprende i costi dei progetti falliti). Per i medicinali biologici, tuttavia, i costi della R&S sono segnalati, in genere, come superiori rispetto a quelli dei farmaci tradizionali. Uno studio recente sul costo di sviluppo di un nuovo farmaco negli USA (Wouters et al., 2020) ha analizzato i costi di R&S per 360 farmaci (di 50 aziende) approvati dall'FDA nell'arco di un decennio. Emerge un valore mediano per un nuovo

farmaco (su un campione di 65 prodotti immessi sul mercato tra il 2009 e il 2018) di 985 milioni di dollari e un valore medio di 1,3 miliardi di dollari, ma con un'elevata variabilità tra aree terapeutiche: i costi sono all'incirca il doppio della media per oncologia e immunologia, nella media per le malattie infettive e le patologie gastrointestinali e al di sotto della media per il sistema nervoso e la dermatologia. I valori sono stati adeguati per tenere conto del frequente fallimento dei progetti.

La produttività calante dell'industria farmaceutica in termini di medicinali approvati per spesa nella R&S (Pammolli et al., 2011; Scannell et al., 2012; OCSE, 2018) negli ultimi due decenni è stata causata da una complessa combinazione di fattori. Tra questi si possono citare i) i crescenti requisiti per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, che hanno fatto lievitare i costi delle sperimentazioni cliniche; ii) una base sempre più ampia di farmaci efficaci che hanno spostato gli sforzi verso farmaci innovativi o per patologie più complesse quali le malattie neurodegenerative e i disordini mentali, che richiedono sperimentazioni più complesse e comportano un tasso di fallimento più elevato (Bhatt, 2011; Scannell et al., 2012). Di recente hanno iniziato a emergere segnali di un cambiamento di tendenza (Pammolli et al., 2020), ma non è ancora chiaro se si avrà un'inversione della tendenza precedente di calo della produttività.

Nonostante la produttività in calo, la relazione dell'OCSE (2018) riconosce che l'elevata redditività dell'industria farmaceutica è rimasta stabile, anche se gli utili sono concentrati su un numero relativamente piccolo di prodotti. Tra le aziende farmaceutiche, quelle più grandi in termini di vendite e di valore di mercato hanno anche i margini di profitto più alti. Un recente studio trasversale (Ledley et al., 2020) che ha confrontato i profitti annuali di 35 grandi aziende farmaceutiche con quelli di 357 società dell'indice Standard % Poor's 500 dal 2000 al 2018 ha identificato un margine differenziale di profitto statisticamente significativo a favore delle aziende farmaceutiche. Nei modelli di regressione bivariata che utilizzano le dimensioni della società e l'anno, la differenza nel margine di profitto lordo è del 30,5 %, la differenza nel margine EBITDA è del 9;2 % e la differenza nel margine di reddito netto è del 3,6 %. Altri studi giungono a conclusioni analoghe. Secondo un'analisi del Prof. Aswath Damodaran, il margine di profitto annuale medio per le prime 151 aziende farmaceutiche a livello mondiale è superiore di oltre il 24% a quello della maggior parte degli altri settori (The Economist, 2019). Fonti ufficiali come la Ragioneria generale dello Stato (GAO, 2017) degli Stati Uniti stimano, inoltre, che la redditività delle grandi aziende farmaceutiche è spesso il doppio delle prime 500 grandi società a livello mondiale. Mentre l'industria potrebbe contestare tali conclusioni, le prove appaiono schiaccianti e puntano al potere di mercato quale elemento propulsore dei margini relativamente elevati rispetto ad altri settori.

2.2.4 Panoramica del settore farmaceutico europeo

2.2.4.1 Domanda

La domanda nel settore farmaceutico è peculiare, in quanto caratterizzata da un ecosistema complesso di agenti, compresi i pazienti, i medici, gli ospedali pubblici e privati, gli assicuratori e i sistemi di rimborso (CE, 2009). Per i medicinali soggetti a prescrizione, il consumatore finale (ovvero il paziente) differisce sistematicamente dal decisore (in genere il medico che prescrive il farmaco) e molto spesso anche dal pagatore (in genere il sistema sanitario nazionale nell'UE e, in ultima istanza, il contribuente).

Nel 2019, i ricavi del settore farmaceutico a livello mondiale hanno raggiunto la cifra di 1250 miliardi di dollari (Statista, 2020). Secondo i dati di IQVIA MIDAS, l'Europa (compresi il Regno Unito, la Russia, la Turchia e la Svizzera) rappresentava il secondo mercato per dimensioni a livello mondiale, con il 22,9 % delle vendite farmaceutiche nel mondo, rispetto al 48,7% del Nord America. Il mercato farmaceutico europeo nel 2018 valeva 213 miliardi di euro a prezzi franco fabbrica, con la Germania, la Francia, l'Italia, il Regno Unito e la Spagna, i primi cinque mercati dell'UE, che rappresentavano il 60 % di tale mercato (EFPIA, 2020). Durante il periodo 2014-2019, tuttavia, il tasso di crescita medio (5,4 %) dei primi cinque mercati dell'UE è stato inferiore a quello degli USA (6,1 %), in parte in ragione

delle politiche di contenimento dei costi adottate dalle autorità di regolamentazione e delle dinamiche di mercato, compresa la concorrenza dei generici e dei biosimilari (Belloni et al., 2016), ed è risultato notevolmente inferiore a quello dei mercati brasiliano, cinese e indiano (rispettivamente 11,2 %, 6,9 % e 11,1 %) (IQVIA MIDAS, 2020).

Secondo l'OCSE (2020), circa l'80 % della spesa al dettaglio riguarda i medicinali soggetti a prescrizione, mentre la maggior parte della quota rimanente riguarda i medicinali da banco, il cui costo è, in genere, totalmente a carico dei pazienti. In media, i regimi pubblici e obbligatori coprono circa il 56,1 % di tutta la spesa farmaceutica al dettaglio, seguiti dalle spese vive (41,6 %) e dalle assicurazioni private volontarie (2,3 %). Un aspetto importante è che, mentre in Germania e Francia i regimi pubblici e obbligatori finanziano oltre l'80 % della spesa, tale percentuale è inferiore al 50% in otto paesi (Ungheria, Malta, Danimarca, Lituania, Lettonia, Polonia, Bulgaria, Cipro), scendendo addirittura al 17 % a Cipro.

Un'altra differenza tra i paesi europei riguarda la quota di mercato dei generici. Wouters et al. (2017) hanno confrontato i prezzi dei farmaci generici e le quote di mercato in 13 paesi europei (DE, FR, UK, ES, IT, PL, CH, NL, EL, PT, BE, SE e DK). Hanno riscontrato che le quote di mercato dei generici (ovvero la quota dei generici rimborsati nelle farmacie ospedaliere e al dettaglio) variano notevolmente tra i vari paesi: nel 2013, la quota in termini di valore variava tra il 42 % della Polonia e l'11 % dell'Italia, mentre la quota in termini di volumi spaziava tra l'83 % del Regno Unito e il 17 % della Svizzera. Tale variazione è stata osservata anche dalle pubblicazioni dell'EFPIA. Secondo la loro ultima pubblicazione, nel 2019 la quota dei generici nel valore delle vendite del mercato farmaceutico variava tra il 67,3 % dell'Italia e il 14 % della Svizzera (EFPIA, 2021). Si osservi che le differenze esistenti tra le stime fornite dalle due fonti potrebbero dipendere da nuove politiche, ma anche dai dati considerati. Wouters et al. (2017), ad esempio, considera i prezzi franco produttore e al dettaglio, mentre l'EFPIA (2021) considera i prezzi franco fabbrica. Inoltre, la prima fonte esclude i prodotti biosimilari, i farmaci generici provenienti dal mercato parallelo, i farmaci di marca non protetti da brevetto e i generici venduti nelle farmacie ospedaliere, mentre nella seconda fonte la quota è calcolata con criteri differenti per i diversi paesi. Per l'Italia, ad esempio, è riportata la quota di generici rimborsabili venduti nelle farmacie.

Le vendite nelle farmacie sono spinte dai farmaci per il sistema nervoso (13,2 % delle vendite totali), seguiti dai farmaci per il tratto alimentare e il metabolismo (12,3 % delle vendite totali) e dai farmaci per il sistema cardiovascolare (circa il 10,8 % delle vendite totali) (OCSE, 2020). Invece, il consumo di farmaci, quale misurato dalle dosi definite giornaliere (DDD) per 1.000 abitanti (unità di misura fissa indipendente dal prezzo, dalla moneta, dalle dimensioni della confezione e dalla forza), è spinto principalmente dai farmaci per il sistema cardiovascolare (470 DDD per 1.000 abitanti), seguiti dai farmaci per il tratto alimentare e il metabolismo (248 DDD per 1.000 abitanti) e dai farmaci per il sistema nervoso (173 DDD per 1.000 abitanti). Le cifre riportate in questo paragrafo sono un'elaborazione degli autori dei dati dell'OCSE riferiti ai principali gruppi di farmaci quali definiti dal sistema di classificazione anatomico terapeutico (anno 2018). Si noti che le DDD non sono stabilite per gli agenti antineoplastici, per i quali non sono disponibili dati. Paesi inclusi: Austria, Belgio, Repubblica ceca, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Repubblica slovacca, Slovenia, Spagna, Svezia.

Trai i paesi emergono differenze importanti. Nel 2017, nel Regno Unito, ad esempio, il consumo di farmaci per ridurre il colesterolo (che appartengono ai farmaci per il sistema cardiovascolare) era quasi il quadruplo di quello della Lituania; il consumo di farmaci antidiabetici (che appartengono ai farmaci per il tratto alimentare e il metabolismo) in Finlandia era il doppio di quello della Lettonia; il consumo di farmaci antidepressivi (che appartengono ai farmaci per il sistema nervoso) nel Regno Unito era oltre sette volte quello della Lettonia (OCSE, 2019). Le differenze in termini di consumo tra i paesi potrebbero dipendere dalla diversa prevalenza delle malattie, ma anche da specifiche caratteristiche del mercato.

In Europa in generale, gli acquirenti più importanti sono i servizi sanitari nazionali o i regimi assicurativi. Di fatto, i governi, a differenza delle altre regioni del mondo, sono ampiamente responsabili dell'assistenza sanitaria e della decisione riguardo a quali medicinali dovrebbero essere erogati ai pazienti a spese del servizio sanitario o del regime assicurativo. Per questo motivo, quando un nuovo prodotto ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità di un paese, il titolare del brevetto o il produttore avvia trattative con i potenziali acquirenti di tale paese; di fatto, la determinazione dei prezzi dei farmaci resta di competenza nazionale.

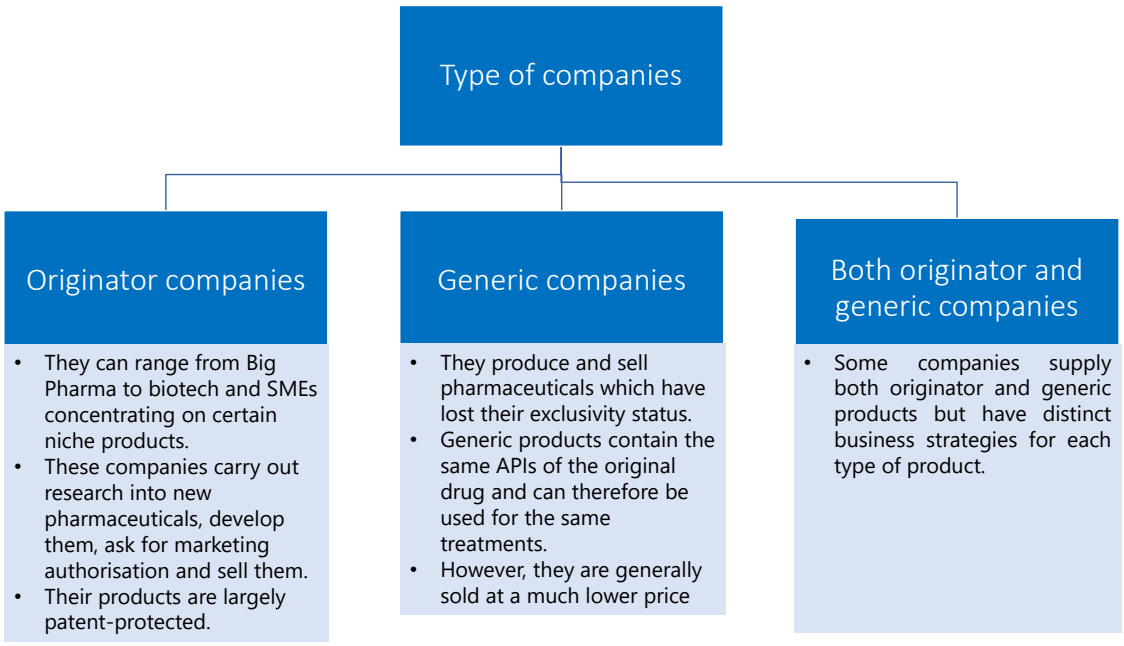
2.2.4.2 Offerta

Dal lato dell'offerta, il settore farmaceutico è caratterizzato principalmente da tre tipi di imprese (CE, 2009). Cfr. la figura 3 di seguito.

Secondo le statistiche strutturali delle imprese di Eurostat, il settore della produzione di farmaci nel suo insieme (codice NACE 21) nell'UE-28 (ovvero incluso il Regno Unito) è caratterizzato da un numero relativamente piccolo di grandi imprese ad alta intensità di capitale. Complessivamente nel settore della produzione farmaceutica erano presenti, nel 2016, 4700 imprese. Insieme davano lavoro a 568 000 di persone (nel 2018 sono aumentate a 652 000) e generavano 96,4 miliardi di euro di valore aggiunto (nel 2018 tale valore è cresciuto a 119,2 miliardi). La maggior parte del valore aggiunto generato nel settore della produzione farmaceutica nell'UE-28 nel 2017 è stato apportato dalla Germania (23 %), davanti a Francia (14 %) e Italia (11 %). Questi paesi sono attori essenziali nel commercio di farmaci a livello mondiale (EFPIA, 2020). Francia, Germania, Italia e Spagna hanno il maggior numero di produttori di API nell'UE (Progenerika, 2020).

Nel complesso, l'industria farmaceutica è uno dei settori più dinamici, in crescita e redditizi dell'UE. Nel 2017, il giro d'affari ammontava a 284 miliardi di euro nell'UE-28, con un aumento del 24 % rispetto al 2011. Lo stesso anno, il tasso operativo lordo del settore della produzione di farmaci (nelle statistiche delle imprese di Eurostat, il tasso operativo lordo è il rapporto tra il risultato lordo di gestione e il fatturato) è stato del 22 %, più del doppio della media del settore manifatturiero (10,1 %). Il tasso operativo lordo è rimasto abbastanza stabile negli anni. Nel 2011 era del 23 %.

Figura 3 – Tipi di imprese



Fonte: autori.

Gli investimenti del settore farmaceutico nella R&S sono considerevoli rispetto ad altre industrie. In base ai dati del quadro di valutazione della R&S dell'UE, il settore dei "prodotti farmaceutici e biotecnologia" in Europa evidenzia il rapporto più elevato tra investimenti nella R&S e vendite nette (16 %), più di un terzo più alto del settore "software e servizi informatici" (12 %), che si trova in seconda posizione. Secondo le stime dell'EFPIA (2020) basate sui dati Eurostat, inoltre, l'industria farmaceutica nell'UE-28 ha investito 37,5 miliardi di euro nella R&S nel 2019, con un aumento del 25 % dal 2010 (nel prosieguo saranno affrontate alcune questioni relative alla misurazione della spesa nella R&S). La ripartizione dettagliata della spesa in R&S dichiarata dalle imprese non è un'informazione a disposizione del pubblico e sussistono vari problemi riguardo alla definizione di voci quali l'ammortamento, il deprezzamento, le ricerche di mercato e altre (The Economist, 2019).

Nel complesso, l'industria farmaceutica europea non è in una posizione dominante, in quanto si è verificato uno spostamento costante degli investimenti in R&S dall'Europa agli USA. Secondo l'EFPIA (2016, 2020), nel 1990 la spesa complessiva in R&S nel settore farmaceutico negli Stati Uniti era lievemente inferiore a quella dell'Europa, ma dieci anni dopo la spesa in R&S negli USA aveva superato quella in Europa. Dal 2015 al 2019, il tasso di crescita annuale della spesa farmaceutica in R&S in Europa è stato meno della metà di quello degli Stati Uniti. L'industria europea, inoltre, affronta attualmente la concorrenza crescente dei paesi emergenti, in particolare Brasile e Cina. Nel 2016, ad esempio, l'industria cinese ha speso 14 miliardi di dollari in R&S, il che rappresenta un aumento di oltre 2,5 volte dal 2010 (in termini reali) (OCSE, 2019).

Per di più, la vasta esternalizzazione di buona parte della catena di approvvigionamento di farmaci dell'Europa nell'ultimo decennio ha creato una situazione in cui l'industria farmaceutica europea è particolarmente dipendente dall'Asia. Secondo lo European Fine Chemicals Group, mentre le API per i farmaci innovativi provengono principalmente dall'Europa, oltre due terzi delle API per i farmaci generici provengono dall'Asia. Secondo un'indagine dell'EFPIA svoltasi a febbraio 2020, il 77 % di tutte le API necessarie per la produzione di medicinali innovativi nell'UE viene dalla stessa Unione europea; il 12 % delle API proviene dagli Stati Uniti e solo il 9 % dall'Asia (compresi Giappone

e Corea del Sud). Secondo una recente relazione del Parlamento europeo, nel 2019 l'UE ha importato API per 11,1 miliardi di euro e ne ha esportato per 7,4 miliardi di euro, generando un disavanzo commerciale di 3,7 miliardi di euro per le API (PE, 2021). La maggior parte dei materiali di partenza o dei processi chimici critici, inoltre, proviene dall'Asia.

A livello mondiale, il settore farmaceutico sta cambiando rapidamente non solo in termini di distribuzione geografica dei mercati, ma anche in termini di attori. Le Big Pharma, ovvero le società multinazionali che dominano le vendite del settore e che sono state tradizionalmente responsabili di tutti gli aspetti dell'iter di scoperta dei farmaci, ricorrono sempre di più all'esternalizzazione delle funzioni e concentrano gli investimenti su un numero limitato di aree terapeutiche (Nickisch et al., 2009), disinvestendo in altre. Nuovi attori sono entrati nel mercato, in particolare le aziende biofarmaceutiche emergenti, che trainano larga parte dell'innovazione e dello sviluppo nelle scienze biologiche. Secondo IQVIA (2019), le aziende biofarmaceutiche emergenti rappresentavano circa l'80 % della pipeline della ricerca nel 2018. Analogamente, PharmaProjects (2020) segnala che la quota della pipeline totale di R&S a cui contribuiscono le principali aziende farmaceutiche si è andata riducendo nell'ultimo decennio. Viceversa, la percentuale di farmaci nell'intera pipeline che ha origine da aziende con solo uno o due farmaci nel proprio portafoglio è cresciuta fino al 19 % nel 2020.

L'esame della letteratura suggerisce che le Big Pharma stanno disinvestendo sempre più dalla ricerca più rischiosa a monte e accedendo maggiormente ai prodotti che si trovano già nelle ultime fasi delle sperimentazioni cliniche tramite acquisizioni di piccole imprese di biotech o start-up con portafogli promettenti di brevetti. Tale tendenza risale agli anni 1980, quando le grandi società hanno iniziato a guardare alle università e alle piccole start-up come fonti di idee e di nuovi prodotti, impiegando un mix di contratti, licenze, alleanze e acquisizioni dirette. Secondo Richman et al. (2017), il numero di fusioni e acquisizioni (M&A) concluse annualmente a livello globale è passato da circa 100 accordi alla fine degli anni 1980 a quasi 800 accordi nel 2015. Alcune analisi recenti, inoltre, mostrano che tra il 1995 e il 2015, 60 aziende farmaceutiche di tutto il mondo si sono fuse in appena 10 (Visnji, 2019).

In alternativa alle fusioni, la concessione di licenze è utilizzata diffusamente nel settore farmaceutico. Secondo Kyle (2020), le piccole imprese e le start-up non si affidano solo alle entrate derivanti dalla concessione di licenze per finanziare le proprie attività di R&S, ma, in particolare, al capitale di rischio, compreso quello delle società. In risposta al calo della produttività degli investimenti in R&S (cfr. sezione 2.2.3), M&A, concessione di licenze e capitale di rischio delle società sono emersi come strategie che le aziende farmaceutiche adottano per avere accesso a fonti innovative al di fuori del perimetro della propria organizzazione al fine di acquisire nuove idee, tecnologie e persino talenti (Felix e Iversen, 2020; Schuhmacher et al., 2016; Comanor e Scherer, 2013). Diversi autori hanno studiato il rapporto che intercorre tra M&A e innovazione (ad es. Morgan, 2001; Comanor and Scherer, 2013; Haucap et al., 2019; Cunningham et al. 2019). Due recenti articoli empirici sono degni di nota. Haucap et al. (2019) riscontra un declino nei risultati della R&S dopo le fusioni europee in ambito farmaceutico. Cunningham et al. (2021) mostra che è meno probabile che i progetti acquisiti riguardanti farmaci siano sviluppati quando si sovrappongono al portafoglio esistente di prodotti dell'acquirente, in particolare se il potere di mercato di quest'ultimo è considerevole in ragione di una concorrenza debole o di una scadenza dei brevetti distante nel tempo. Secondo Cunningham et al. (2021), il 5,3 %-7,4 % delle acquisizioni (comprese alcune importanti in termini di valore) nel campione utilizzato per lo studio sono "acquisizioni killer", ovvero dettate dal desiderio delle aziende già insediate di mettere fine ai progetti di innovazione dell'impresa obiettivo e prevenire la futura concorrenza.

Per le sperimentazioni cliniche, le Big Pharma fanno spesso affidamento sulle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO). Tali società offrono una vasta gamma di servizi, dalla ricerca pre-clinica alla sorveglianza post-commercializzazione, sebbene i servizi relativi alle sperimentazioni cliniche dominino il mercato dei servizi delle CRO. Secondo le stime di Fortune Business Insights (2019), il

mercato globale dei servizi delle CRO era di oltre 38 miliardi di dollari nel 2018 e si prevede che supererà i 90 miliardi di dollari nel 2026. Sebbene attualmente vi sia un gran numero di imprese che operano nel mercato delle CRO, le prime dieci sono società multinazionali che detengono oltre il 50 % del mercato, e la tendenza è verso un'ulteriore concentrazione. La realizzazione delle sperimentazioni cliniche coinvolge gli ospedali e altre organizzazioni a diretto contatto con i pazienti. Le CRO offrono contratti agli ospedali affinché reclutino i pazienti. I contratti per le sperimentazioni cliniche possono assumere varie forme, ma sostanzialmente comportano il reclutamento di un paziente a un prezzo che può raggiungere diverse migliaia di euro (in genere, solo una piccola quota di tale prezzo, o addirittura nulla, va al paziente). Un motivo importante per fare ricorso alle CRO è che i protocolli delle sperimentazioni cliniche sono diventati sempre più complessi, con il coinvolgimento di più paesi, e, pertanto, costosi (Getz, 2008).

La tendenza delle Big Pharma a esternalizzare le funzioni non è limitata alla R&S, ma riguarda anche la produzione, che non è più un centro di profitto per tali aziende. Nell'ultimo decennio, le organizzazioni di produzione a contratto (Contract Manufacturing Organisations, CMO) sono aumentate notevolmente. Secondo le stime di Fortune Business Insights (2020), il mercato globale dei servizi delle CMO era di oltre 92 miliardi di dollari nel 2018 e si prevede che supererà i 188 miliardi di dollari nel 2026. Le CMO offrono alle aziende farmaceutiche servizi che spaziano dalla produzione di API al confezionamento e, talvolta, persino alla distribuzione. Più recentemente, sono emerse organizzazioni di sviluppo e produzione a contratto (Contract Development and Manufacturing Organisations, CDMO) allo scopo di fornire alle aziende farmaceutiche una fonte unica ed esaustiva di servizi, dallo sviluppo dei farmaci fino alla produzione commerciale. Analogamente a quanto avviene con le CRO e le CMO, anche il mercato delle CDMO è in rapida espansione. Secondo le stime di Fortune Business Insights (2020), il mercato globale dei servizi delle CDMO era di oltre 130 miliardi di dollari nel 2018 e si prevede che supererà i 278 miliardi di dollari nel 2026.

In sintesi, le catene di approvvigionamento in ambito farmaceutico sono complesse, sempre più globalizzate e guidate da aziende leader che, nella maggior parte dei casi, sono grandi aziende farmaceutiche. L'esternalizzazione è un elemento sempre più comune del settore, con aziende leader che esternalizzano i servizi di test e validazione, la gestione delle sperimentazioni cliniche e le operazioni di produzione e distribuzione a una base di fornitori sempre più globale. Gli esperti sono preoccupati del fatto che la corsa osservata verso accordi di M&A tenda ad aumentare il potere di mercato e a indebolire la concorrenza Dopo la pandemia di COVID-19, l'industria ha mostrato una nuova evoluzione verso una maggiore collaborazione tra aziende leader. Le imprese hanno definito accordi per svolgere attività di ricerca congiunte o hanno unito le loro attività complementari, come la R&S e la produzione. Non è detto che questi nuovi approcci sopravvivano dopo la fine della pandemia, ma sicuramente denotano la flessibilità permanente del settore.

2.2.4.3 Regolamentazione dei prezzi dei farmaci nell'Unione europea

I governi degli Stati membri dell'UE seguono politiche differenti in termini di regolamentazione dei prezzi e di rimborsi (Stargardt and Vandoros, 2014) e i mercati farmaceutici rimangono molto frammentati per paese (per un esame delle politiche di determinazione del prezzo cfr. (OMS, 2020)). La politica di determinazione dei prezzi di riferimento esterni (ERP), secondo la quale il prezzo fissato per lo stesso prodotto in uno o più paesi è utilizzato come punto di riferimento per la fissazione o la negoziazione del prezzo di un prodotto in un dato paese, è la politica di determinazione del prezzo utilizzata con maggiore frequenza in Europa. Tuttavia, non è adottata in tutti gli Stati membri e anche la metodologia di adozione varia da un paese all'altro (Leopold et al., 2012, 2013; Vogler et al., 2015). Anche la determinazione dei prezzi di riferimento interni, ovvero la fissazione del prezzo dei farmaci con riferimento a comparatori terapeutici all'interno dello stesso paese, e la determinazione dei prezzi basata sul valore facente riferimento alla valutazione delle tecnologie sanitarie, ovvero la valutazione delle proprietà, degli effetti e/o degli impatti della tecnologia sanitaria, non sono adottate in modo uniforme (OCSE, 2008; OMS, 2020). Analogamente, solo alcuni paesi europei adottano i cosiddetti Managed Entry Agreement (accordi di accesso condizionato al mercato) per

limitare la spesa farmaceutica e garantire al contempo al massimo numero di pazienti l'accesso a medicinali innovativi (Ferrario, et al., 2017; Pauwels et al., 2017). I paesi dell'UE si differenziano anche nell'adozione delle politiche di partecipazione finanziaria dei pazienti al costo sia per i prestatori di assistenza sanitaria sia per i farmaci (Drummond e Towse, 2012).

Nonostante la frammentazione del mercato, la presenza di un mercato unico europeo e il processo di convergenza monetaria dell'UE hanno portato a una convergenza dei prezzi per molti prodotti (Stargardt e Vandoros, 2014), anche se con alcune eccezioni relativamente a determinati paesi e a specifici periodi di tempo (Leopold, et al., 2013). Tale convergenza potrebbe dipendere dalla politica di determinazione dei prezzi di riferimento esterni adottata da vari paesi dell'UE, anche se le evidenze relative alla portata dell'impatto di tale politica sulla convergenza dei prezzi non sono univoche (Leopold et al., 2012; Tuomi et al., 2013; Kaló, et al., 2015; Kanavos et al., 2017). Un altro possibile fattore che gioca, in linea teorica, un ruolo importante nella convergenza dei prezzi è il commercio parallelo (Vogler et al., 2015), che secondo le stime ammontava a 5,5 miliardi di euro nel 2018 (EFPIA, 2020). Da un punto di vista pratico, tuttavia, le evidenze relative all'UE sembrano suggerire che il commercio parallelo per i farmaci soggetti a prescrizione non riduca automaticamente le differenze di prezzo (Kyle et al., 2008).

I prezzi dei farmaci in base al paese non dipendono solo dalla regolamentazione dei governi (come i controlli sui prezzi e le decisioni riguardo ai rimborsi), ma anche da vari altri fattori, come il reddito pro capite, i tassi di cambio, le dimensioni del mercato, le caratteristiche del prodotto (ad es. quanto è innovativo, quanto è vecchio e i suoi vantaggi terapeutici), lo status del brevetto, le caratteristiche dell'azienda e la presenza di concorrenti (Kanavos e Vandoros, 2011; Von der Schulenburg et al., 2011; Cabrales e Jiménez-Martín, 2013; Kyle e Qian, 2014; Puig-Junoy & González López-Valcárcel, 2014).

Riquadro 1: Collaborazione EURIPID

Per facilitare l'applicazione della politica ERP, la Collaborazione EURIPID (European Integrated Price Information Database), un'associazione volontaria senza scopo di lucro che riunisce numerose autorità europee incaricate della determinazione del prezzo dei prodotti farmaceutici e dei rimborsi in vari Stati membri, opera per migliorare il controllo dei prezzi fornendo, nel contempo, un adeguato accesso ai medicinali. La banca dati EURIPID contiene i dati sui prezzi ufficiali dei medicinali rimborsati dal sistema sanitario pubblico ed è a disposizione delle autorità che hanno aderito alla collaborazione. Attualmente 24 paesi europei e la Commissione europea partecipano a EURIPID.

Fonte: elaborazione degli autori sulla base di www.euripid.eu

In ragione delle differenze nei prezzi attesi, nell'impiego dell'ERP e nelle importazioni parallele, nonché delle differenze nella dimensione dei mercati, la disponibilità e la data di ingresso dei farmaci nei paesi europei differiscono notevolmente (Kyle, 2007; Danzon et al., 2005). Ad esempio, il tempo medio di commercializzazione dall'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa dei farmaci antitumorali, nel periodo 2011-2018, variava da 17 a 1.187 giorni, con i farmaci di Germania, Regno Unito e Austria che beneficiavano dei tempi più brevi (meno di 31 giorni), mentre i farmaci di Grecia e Estonia subivano i ritardi maggiori (oltre 950 giorni) (Uyl-de Groot et al., 2020). Un esempio illustrativo relativo a cinque farmaci (Vogler et al., 2019) evidenzia che la disponibilità in Europa centrale e orientale si è avuta solo alcuni anni dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Analogamente, (Maini and Pammolli, 2017) documentano la presenza di ritardi nel lancio fino a tre anni in media nell'Europa centro-orientale. Un ritardo nell'accesso dei pazienti ai nuovi farmaci può comportare la riduzione dei benefici per i pazienti e un aumento delle possibili perdite di vite umane (Uyl-de Groot et al., 2020). Oltre ai ritardi, esistono problemi di disponibilità (cfr. sezione successiva).

Secondo l'OCSE (2020), la spesa per i prodotti farmaceutici al dettaglio è stata pari, in media, a 380 a persona (cifra adeguata alle differenze di potere di acquisto) nell'UE-28 (ovvero compreso il Regno Unito) nel 2018. La spesa massima pro capite è stata osservata in Germania (615 euro, ovvero il 60 % al di sopra della media dell'UE), seguita da Belgio, Francia e Austria (che hanno speso circa il 20-40%

in più della media dell'UE), mentre la spesa minima è stata osservata in Danimarca (236 euro). Un aspetto importante è che queste variazioni possono riflettere le differenze nel paniere di medicinali disponibili, nelle condizioni di salute, nei prezzi dei prodotti farmaceutici, nella penetrazione del mercato dei generici e nel ruolo relativo degli ospedali nel dispensare i farmaci.

Il prezzo medio di listino dei nuovi farmaci sta crescendo rapidamente, in particolare in oncologia e per i medicinali orfani (OCSE, 2018). Il prezzo dei trattamenti per il cancro, ad esempio, è decuplicato tra il 1995 e il 2010, con un'ulteriore accelerazione negli ultimi anni (AIM, 2019). Come menzionato in precedenza, le aziende spesso giustificano l'incremento dei prezzi dei farmaci con l'aumentato costo della R&S (OCSE, 2018). Tuttavia, dato che le aziende farmaceutiche prendono le decisioni di investimento sulla base del rendimento atteso, le aspettative in termini di prezzi più alti possono, in un certo senso, rendere più fattibili progetti di R&S sempre più costosi (OCSE, 2018), creando una causalità inversa dai prezzi futuri ai costi programmati della R&S. A loro volta, costi elevati di R&S possono giustificare prezzi alti. Questa spirale dei costi è ulteriormente amplificata dalla percentuale crescente di acquisizioni, che derivano dall'evoluzione dell'industria verso una divisione dello sforzo di innovazione tra le imprese più piccole e quelle più grandi. Di fatto, le grandi imprese che acquisiscono tecnologie nel processo di R&S o start-up promettenti pagano un premio per loro, che deve essere recuperato attraverso le entrate successive (cfr. ad es. Bonaime e Wang, 2019).

Riquadro 2. Preoccupazioni per prezzi inaccessibili

Nell'aprile 2016, a una riunione informale dei ministri della Salute dell'UE ad Amsterdam in tema di "Medicinali innovativi e a costi accessibili", sono state evidenziate le sfide presenti nel sistema farmaceutico. In tale contesto, vari Stati membri hanno espresso il desiderio di cooperare e di intervenire su base volontaria per affrontare le sfide comuni alla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali, che possono essere legate a numerosi potenziali fattori, ad esempio l'accessibilità economica dei medicinali collegata a prezzi elevati, possibili conseguenze indesiderate o negative degli incentivi e la mancanza di strumenti di pressione dei singoli Stati membri nei negoziati con l'industria.

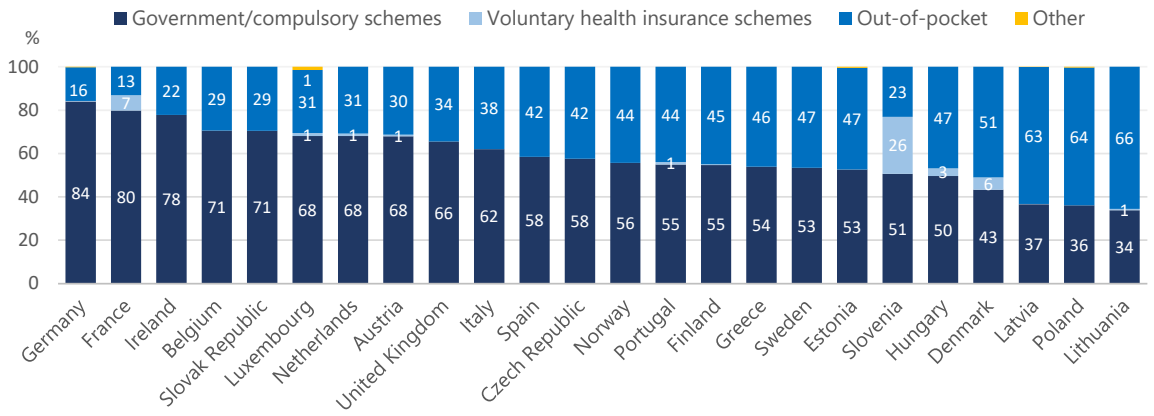
Successivamente, quello stesso anno, le conclusioni del Consiglio sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici nell'UE e degli Stati membri hanno anch'esse sottolineato con preoccupazione un numero crescente di esempi in cui l'accesso dei pazienti a medicinali essenziali efficaci e a costi contenuti negli Stati membri è messa a repentaglio, tra l'altro, da livelli di prezzi inaccessibili. Il Consiglio ha inoltre sottolineato con preoccupazione che le aziende potrebbero ricercare prezzi molto elevati anche se il valore aggiunto di alcuni di questi prodotti non è sempre chiaro. Nel 2017, il Parlamento europeo ha adottato una risoluzione sulle opzioni a disposizione dell'UE per migliorare l'accesso ai medicinali che chiede, tra l'altro, una nuova direttiva sulla trasparenza per garantire la piena trasparenza delle procedure di fissazione dei prezzi e di rimborso utilizzate per i medicinali negli Stati membri.

Fonte: PE (2017) e https://www.consilium.europa.eu/it/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-

I prezzi elevati dei farmaci portano a problemi di accessibilità per i pazienti e di sostenibilità per i sistemi sanitari (Riquadro 2).

Secondo l'OCSE (2019), la spesa per i prodotti farmaceutici al dettaglio rappresenta una quota variabile dell'attuale spesa sanitaria totale nei paesi dell'UE, che va dal 7 % in Danimarca e Norvegia al 41 % in Bulgaria. La maggior parte di tale spesa è pubblica (cfr. figura 4).

Figura 4 – Spesa per prodotti farmaceutici al dettaglio* per tipo di finanziamento, 2017 (o anno più vicino)



Nota: "Other" include i finanziamenti da regimi senza scopo di lucro, imprese e resto del mondo. *Include prodotti medici non durevoli.

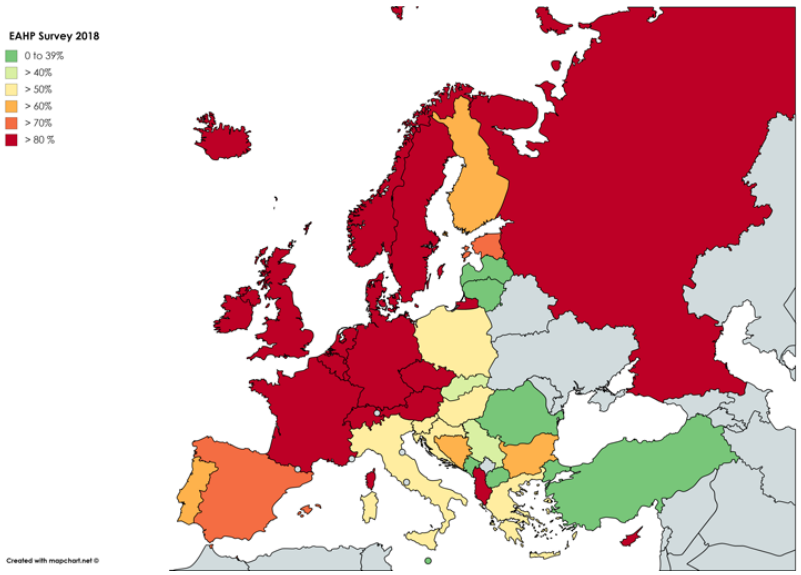
Fonte: elaborazione degli autori sulla base dei dati delle statistiche della sanità 2019 dell'OCSE, disponibili all'indirizzo: https://doi.org/10.1787/888934017994

Tuttavia, se si analizza la spesa relativa ai prodotti farmaceutici al dettaglio, si ottiene solo un quadro parziale di quanto speso, dato che non include i costi dei prodotti farmaceutici utilizzati per l'assistenza ai pazienti ricoverati negli ospedali. Mentre la spesa farmaceutica al dettaglio è cresciuta a un ritmo più lento o è addirittura calata dal 2008 in ragione delle misure di austerità (Belloni et al., 2016), la spesa farmaceutica degli ospedali ha manifestato la tendenza a espandersi in alcuni paesi, tra cui Repubblica ceca, Danimarca, Germania, Spagna e Finlandia. In questi paesi, la crescita media annua nella spesa farmaceutica degli ospedali, in termini reali, nel periodo 2008-2018 è stata rispettivamente del 4,9 %, 4,9 %, 3,1 %, 1,8 % e 1,4 % (Statistiche della sanità OCSE, 2019).

2.2.4.4 Disponibilità di farmaci nell'UE

La disponibilità di farmaci autorizzati è strettamente legata alle scelte e alle politiche dei prezzi del produttore. Le carenze di medicinali sono un problema sanitario a livello mondiale da diverso tempo. Secondo il sito dei capi delle agenzie per i medicinali (ossia la rete di agenzie per i medicinali dello Spazio economico europeo), la disponibilità di farmaci è un problema crescente all'interno dell'Europa. Nell'ultimo decennio, gli episodi di carenza sono diventati sempre più frequenti nei paesi europei e la COVID-19 è servita a puntare i riflettori su questo fenomeno.

Figura 5 – Frequenza delle carenze di medicinali in Europa



Fonte: https://www.eiu.com/topic/medicine-shortages basato sull'Associazione europea dei farmacisti ospedalieri, 2018

Nel 2018, l'Associazione europea dei farmacisti ospedalieri (European Association of Hospital Pharmacists) ha condotto un'indagine (cfr. Miljković et al., 2019) rivolta ai farmacisti ospedalieri di tutta Europa (compresi Regno Unito, Russia, Turchia e Svizzera) e ha riscontrato che il 90 % dei 1666 partecipanti ha risposto di sì alla domanda se le carenze di medicinali fossero un problema attuale nella prestazione della migliore assistenza ai pazienti (cfr. figura 5, che presenta i dati sulla frequenza ripartiti per paese). La percentuale è aumentata rispetto all'indagine del 2014 (EAHP, 2014). Nel 2018, quella degli antimicrobici è stata l'area più comunemente colpita da carenze di medicinali (77 %) come nel 2014, seguita dai farmaci preventivi (43 %) e dagli anestetici (39 %). Le carenze nella medicina oncologica, invece, sono diminuite rispetto al 2014 (39 % nel 2018, 54 % nel 2014). L'indagine del 2014 ha anche evidenziato che le carenze affliggono sia i medicinali generici che quelli innovativi.

Anche il Gruppo farmaceutico dell'UE (Pharmaceutical Group of the EU), che è l'associazione europea che rappresenta oltre 400.000 farmacisti di comunità, conduce un'indagine annuale tra i suoi membri per mappare l'impatto delle carenze di medicinali dal punto di vista dei farmacisti di comunità. I risultati dell'indagine del 2019 non solo mostrano che la stragrande maggioranza dei partecipanti (l'87 % di 24 organizzazioni aderenti) ha indicato che la situazione è peggiorata rispetto al 2018, ma ha anche evidenziato la lacuna esistente nelle informazioni necessarie, negli strumenti e nelle opzioni giuridiche a disposizione dei farmacisti di comunità in molti paesi europei per fornire soluzioni ai pazienti in caso di carenza (PGEU, 2019).

Le tendenze evidenziate da queste due indagini sono in linea con le recenti relazioni preparate rispettivamente dalla commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare del Parlamento europeo e dall'OCSE. La relazione del Parlamento europeo ha stimato che il numero di carenze è aumentato di 20 volte tra il 2000 e il 2018 e di 12 volte dal 2008 (PE, 2020). Lo studio dell'OCSE sulle notifiche delle carenze in 14 paesi OCSE tra il 2017 e il 2019 mostra che le notifiche delle carenze attese o effettive sono aumentate di oltre il 60 % (di prossima pubblicazione).

La causa profonda delle carenze è multiforme (The Economist Intelligence Unit, 2017) e comprende:

- **Cause economiche.** Come accennato in precedenza, in Europa la sostenibilità dei bilanci sanitari, che è messa sotto pressione da molteplici fattori quali una popolazione in crescita e sempre più anziana e l'aumento del costo dei nuovi medicinali innovativi, è stata messa sotto esame dopo la crisi del 2008 (OCSE, 2015; Belloni et al., 2016). Varie autorità nazionali hanno adottato misure di austerità e applicato azioni a breve termine di contenimento dei costi come riduzioni dei prezzi, determinazione dei prezzi di riferimento esterni e rimborsi ad hoc

per i prodotti farmaceutici. Tali azioni hanno portato il prezzo di alcuni generici, già contenuto, a livelli talmente bassi da risultare insostenibili, secondo i produttori di farmaci generici. Di conseguenza, alcuni di loro si sono ritirati dal mercato, aumentando in tal modo il rischio di carenze di medicinali. In genere, la combinazione tra un basso volume di utilizzo dei medicinali e il taglio dei prezzi riduce l'attrattiva del mercato per i produttori. Si noti che i medicinali generici rappresentano circa il 4 % della spesa sanitaria complessiva in Europa, mentre la loro importanza per l'assistenza è molto alta (il 62 % dei medicinali dispensati oggi in Europa è generico).

- **Cause legate alla catena di approvvigionamento.** I produttori di medicinali dipendono dalle API, pertanto i cambiamenti nell'approvvigionamento, nella qualità e nella regolamentazione delle API potrebbero provocare interruzioni nell'approvvigionamento di medicinali. La crescente dipendenza dell'UE da paesi terzi potrebbe esacerbare ulteriormente il rischio di interruzioni nella catena di approvvigionamento. Secondo l'EMA, il 40 % dei prodotti medicinali finali commercializzati nell'UE proviene da paesi terzi, mentre l'80 % delle sostanze farmaceutiche attive è prodotto in Cina e India (PE, 2020).
- **Fattori legati alla produzione e alla qualità**. In alcuni casi, l'approvvigionamento non riesce a soddisfare la richiesta di un medicinale perché molti mercati nazionali in tutta Europa fanno affidamento su un numero di fornitori troppo esiguo o in ragione dei limiti di produzione di un determinato produttore. In alcuni casi, le carenze dipendono anche da problemi di qualità dei medicinali, ossia il fatto che non rispettano più le buone prassi di fabbricazione stabilite dall'EMA. Secondo un esame condotto dall'Associazione europea della distribuzione sanitaria (European Healthcare Distribution Association), i problemi di produzione e di qualità rappresentano più del 60 % dei casi di carenze (Clews, 2019).
- **Fattori regolamentari**. Tutti i farmaci venduti in Europa sono soggetti a un'autorizzazione all'immissione in commercio valida (attraverso l'EMA e/o le autorità nazionali competenti) all'interno dell'UE. Il soddisfacimento dei requisiti regolamentari può creare carenze in due casi. In primo luogo, quando l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale sul mercato precedentemente approvato è invalidata per ragioni amministrative o di altro genere, il farmaco deve aspettare la nuova autorizzazione/il rinnovo da parte dell'autorità competente. In secondo luogo, quando un'autorità nazionale competente richiede l'adempimento di un requisito specifico da parte di tale paese.

Per affrontare il problema delle carenze sono state intraprese diverse azioni nel corso degli anni e vari portatori di interessi hanno sostenuto soluzioni differenti. Nel 2013, l'EMA ha tenuto un convegno al fine di sviluppare un approccio proattivo per affrontare tale problematica (cfr. EMA (2016) per gli atti del convegno). Di conseguenza, l'EMA e i capi delle agenzie per i medicinali hanno istituito una task force per sviluppare strumenti che potesse sostenere la catena di approvvigionamento dei medicinali e prevenire sue future interruzioni. Dal 2016, l'EMA gestisce anche un catalogo pubblico delle carenze che interessano o potrebbero interessare più di uno Stato membro. Sebbene le autorità di regolamentazione all'interno e all'esterno dell'UE collaborino sempre di più per prevenire carenze e limitarne l'impatto ovunque si verifichino, la maggior parte delle carenze di medicinali è stata gestita a livello nazionale prima della COVID-19. La pandemia di COVID-19 ha messo in luce come l'accesso ai medicinali sia una preoccupazione globale che richiede un coordinamento paneuropeo (cfr. PE, 2020). Di fatto, la questione è affrontata dalla nuova strategia farmaceutica (cfr. sezione 2.2.6), in particolare dal pilastro sul rafforzamento della resilienza delle catene di approvvigionamento farmaceutico. Quest'ultimo mira a costruire l'*autonomia strategica aperta* dell'UE nel settore farmaceutico attraverso la diversificazione delle catene di produzione e di approvvigionamento, la promozione della costituzione di scorte strategiche e l'aumento della produzione e degli investimenti in Europa (PE, 2021).

2.2.4.5 Esigenze mediche insoddisfatte

Al di là dell'indisponibilità di farmaci autorizzati, il mercato farmaceutico è, in una certa misura, caratterizzato da una domanda insoddisfatta in talune aree terapeutiche (ovvero esigenze mediche insoddisfatte). Questo dipende da diversi fattori. In primo luogo, la mancanza di un incentivo per le aziende farmaceutiche a stanziare risorse in aree in cui il ritorno atteso sugli investimenti è basso. Trattandosi di società private, alcune delle quali quotate in borsa, le aziende farmaceutiche sono orientate alla massimizzazione dei profitti (o degli utili) per fornire valore finanziario ai loro azionisti (Perkins, 2001; UCL Institute for Innovation and Public Purpose, 2018). Nella scelta degli investimenti nella R&S, cercano di massimizzare i profitti futuri tenendo in considerazione diverse variabili: la probabilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, il potenziale volume di vendite (ossia le dimensioni del mercato) e i prezzi che è possibile praticare per il/i nuovo/i prodotto/i nei diversi paesi.

In altre parole, esse tendono a indirizzare i loro sforzi nell'ambito della ricerca e innovazione (R&I) verso aree meno rischiose e altamente remunerative o di combinare opportunamente rischio e rendimento. Come già menzionato, le Big Pharma mostrano una tendenza evidente a disinvestire dalla ricerca più rischiosa a monte e ad accedere a prodotti che si trovano già nelle ultime fasi della sperimentazione clinica attraverso licenze o acquisizioni. Ciò non sorprende ed è anche comprensibile da un punto di vista aziendale. I risultati di tale strategia, tuttavia, non sono sempre necessariamente allineati all'obiettivo pubblico di rivolgere gli sforzi verso le esigenze sanitarie più pressanti, che potrebbero comportare un rischio elevato e bassi rendimenti finanziari, eventualmente con benefici sociali elevati come esternalità (secondo la letteratura, i vaccini e gli antibiotici si sono spesso trovati in questa categoria in passato).

Un'analisi eseguita da Taghreed et al., (2019) aiuta a far luce sulle priorità dell'industria farmaceutica. Questi autori prendono in esame le conclusioni dell'Osservatorio globale sulla ricerca e sviluppo in ambito sanitario (Global Observatory on Health Research and Development) dell'OMS, istituito nel 2017. L'analisi riguarda 86.000 prodotti sviluppati dal 1995, compresi medicinali, vaccini e dispositivi diagnostici. Di questi, quelli ancora in uso sono 14.999, di cui l'87 % riguarda le malattie non trasmissibili (il 48 % di questi riguarda il cancro) e solo il 9 % le malattie infettive. Meno dello 0,5 % di tutti i prodotti in uso riguarda l'elenco dell'OMS delle malattie tropicali neglette e solo lo 0,4 % riguarda patogeni che sono stati inseriti nell'elenco di quelli considerati prioritari dall'OMS.

La preponderanza del cancro nel portafoglio di R&S dell'industria è notevole, se si guarda alle prime 10 aziende farmaceutiche. Secondo PharmaProjects (2020), i candidati oncologici comprendono il 36,7% di tutto il portafoglio di R&S in ambito farmaceutico (considerando sia i candidati nello stadio preclinico che quelli in fase di sperimentazione clinica) e il franchise oncologico è cresciuto del 14,2 % rispetto al 2019, proseguendo nella tendenza ascendente che è stata registrata per tutto il decennio scorso. Per il secondo anno, la quota maggiore tra i progetti di R&S relativi al cancro è rappresentata dagli immuno-oncologici. Lo stesso studio segnala, inoltre, che nel 2020 quella degli anti-infettivi è stata l'unica area terapeutica a registrare un calo effettivo (-1,7 %) in un contesto in cui il tasso di crescita complessivo della pipeline di R&S è quasi del 10 %. Tale contrazione rappresenta un allontanamento significativo e preoccupante da tale area.

Al di là del cancro, ai trattamenti cronici o a vita ad alta incidenza (come quelli per il diabete) viene data, in genere, la priorità dall'industria rispetto alla prevenzione delle malattie e ai vaccini perché i primi offrono prospettive più ampie e più stabili in termini di vendite di medicinali. Le aziende farmaceutiche sono scarsamente incentivate a sviluppare vaccini (Lo et al., 2020; Glennerster *et al.*, 2006). A differenza dei farmaci, i vaccini prevengono le malattie. Pertanto, il loro uso previsto e le entrate sono limitati, soprattutto se i vaccini riguardano malattie infettive che provocano epidemie locali in zone con basso potere di spesa.

Vale la pena sottolineare che la ricerca clinica per lo sviluppo di vaccini per SARS e MERS è stata interrotta nella maggior parte dei laboratori alcuni anni orsono a causa della mancanza di interesse e di fondi, e questa è stata, come ha dichiarato il Segretario generale dell'OCSE Angel Gurrìa in una lettera al G20 e dal dott. Peter Hotez al Congresso degli Stati Uniti, un'occasione persa di sviluppare vaccini in previsione di future epidemie (OCSE, 2020a; Hixenbaugh, 2020; Invivo, 2020). Una situazione simile riguarda gli antibiotici, dove la mancanza di incentivi di mercato ha portato a investimenti insufficienti in nuovi composti (Medicine Foundation 2018a; Morton et al., 2019), anche se la resistenza antimicrobica è un problema sempre più diffuso a livello mondiale. A quanto risulta, alcune Big Pharma non stanno neppure più conducendo ricerche per nuovi antibiotici (Rizvi, 2020) nonostante ci si aspetti che entro il 2050, i batteri resistenti ai farmaci attuali potrebbero uccidere 10 milioni di persone all'anno (O'Neill, 2016).

Tuttavia, la letteratura (Barrenho et al., 2019) e gli esperti del settore riconoscono che il disallineamento tra investimenti in attività di R&S ed esigenze mediche insoddisfatte non è solo frutto della mancanza di incentivi per le imprese a stanziare risorse in aree in cui il ritorno atteso sugli investimenti è basso, ma può anche essere spiegato da:

- **Mancanza di progressi scientifici**. Vi sono aree, quali le malattie neurodegenerative, che sono attraenti in termini di prospettive di mercato (ovvero un mercato potenziale di grandi dimensioni), ma molto difficoltose in ragione dello stato delle conoscenze scientifiche. Al contrario, nell'ultimo decennio, opportunità scientifiche e lo sviluppo della medicina personalizzata (unitamente a incentivi pubblici) hanno spinto le aziende a concentrare l'attenzione sui medicinali innovativi per nicchie di popolazione. Secondo l'OCSE (2017), nel mondo, la quota di farmaci orfani nelle vendite totali di farmaci di marca è aumentata, passando dal 6 % nel 2000 a oltre il 16 % nel 2016, e si prevede che raggiungerà il 21 % nel 2022. Tra il 2001 e il 2015, l'EMA ha approvato 117 farmaci orfani, rispetto ai 339 approvati dall'FDA (OCSE, 2017). I dati di Orphanet, tuttavia, mostrano che anche in Europa l'approvazione di farmaci orfani è migliorata nel corso degli anni (un aumento del 268 % dal 2013 al 2019 rispetto al periodo 2007-2012).
- **Segnali sbagliati provenienti dai settori pubblici**. Attraverso assegni di ricerca diretti per i ricercatori accademici in alcune aree, e in misura minore anche con il sostegno indiretto, i governi segnalano alle aziende farmaceutiche le aree prioritarie. Quando i contributi pubblici e il sostegno diretto alla ricerca di base non sono assegnati sulla base delle esigenze di salute pubblica sorge un problema, in quanto si manda un segnale sbagliato all'industria. Li (2017), Hegde (2009), Jones (2011) e Azoulay et al. (2013) suggeriscono che è improbabile che gli stanziamenti di finanziamenti pubblici da parte dei governi alle varie istituzioni e ai diversi ambiti di R&S siano solo una funzione delle esigenze di salute pubblica e del tutto efficienti. In modo molto simile, le scelte di acquisto del settore dell'assistenza sanitaria possono mandare segnali sbagliati all'industria farmaceutica. Se, ad esempio, gli ospedali continuano ad acquistare i prodotti più vecchi e più costosi nonostante le alternative, questo riduce l'incentivo delle aziende a investire in tale area.
- **Incentivi per pubblicazioni orientate alla carriera.** Nelle università e negli istituti di ricerca pubblici, i ricercatori devono pubblicare, possibilmente nelle riviste più prestigiose soggette al meccanismo della peer review (in genere quelle con il fattore di impatto maggiore). La carriera di un ricercatore dipende sostanzialmente da quanto e dove pubblica, più che dal fatto che i risultati pubblicati siano pertinenti ai fini della salute pubblica. La qualità, la quantità e la pertinenza delle pubblicazioni potrebbero coincidere, ma talvolta questo non succede. In primo luogo, alcuni temi di ricerca e metodi di indagine sono meno in auge di altri in ambito accademico. Le preferenze dei ricercatori seguono inevitabilmente le correnti del pensiero scientifico per motivi reputazionali. Non vi è nulla di male in questo, ma tale sistema potrebbe non essere necessariamente il migliore per l'agenda sanitaria. In secondo luogo, per pubblicare qualcosa di influente in ambito medico è essenziale, di solito, essere stati coinvolti in studi in doppio cieco con campioni randomizzati di pazienti trattati e gruppi

di controllo. Ciò richiede, a sua volta, un elevato numero di pazienti con caratteristiche specifiche e, soprattutto, un meccanismo preciso e standardizzato di individuazione dei dati. È risaputo che si tratta della fase più costosa della ricerca e che richiede finanziamenti che possono essere offerti solo dalle aziende farmaceutiche, quanto meno per le sperimentazioni su vasta scala. In altri termini, i ricercatori delle università e degli istituti pubblici spesso finiscono con l'essere attirati nell'orbita della ricerca sponsorizzata dall'industria (Fugh-Berman, 2013).

Anche se alcune esigenze mediche essenziali restano insoddisfatte, una quota importante dei nuovi medicinali sviluppati sono farmaci "me-too", ovvero farmaci che offrono pochi progressi terapeutici, o addirittura nessuno, rispetto a quelli esistenti, ma che sono sufficientemente diversi da ottenere un brevetto (questa è la definizione più utilizzata dei farmaci "me-too"). Esistono, tuttavia, definizioni diverse, cfr. Aronson e Green (2020). Secondo un'analisi di 1345 nuove autorizzazioni di medicinali in Europa tra il 2000 e 2014 da parte di Année du médicament (2015), il 51 % dei medicinali approvati di recente era costituito da versioni modificate dei farmaci esistenti e non offriva benefici sanitari ulteriori. Analogamente, uno studio pubblicato nel 2020 (Hwang et al., 2020) evidenzia che solo un terzo dei nuovi medicinali approvati dall'FDA statunitense e dall'EMA nel periodo 2007-2017 ha un elevato valore terapeutico, secondo la valutazione effettuata da organizzazioni indipendenti.

2.2.5 Fallimenti del mercato nel settore farmaceutico

Sulla base della trattazione esposta nelle sezioni precedenti, sono state individuate in letteratura tre problematiche principali, che potrebbero essere collegate a fallimenti del mercato:

- il disallineamento tra le priorità di R&S dell'industria e le esigenze di salute pubblica;
- prezzi inaccessibili dei farmaci;
- carenze di medicinali.

Tuttavia, questi sono i sintomi, non le cause dei problemi. Per comprendere le cause profonde di questi problemi è opportuno ricordare che cos'è un fallimento del mercato da un punto di vista economico, alcune peculiarità della struttura del mercato del settore farmaceutico e quali fallimenti sono osservabili in esso.

Nell'economia del benessere classica, un fallimento del mercato è definito come una situazione in cui l'allocazione dei beni e servizi da parte del libero mercato, in cui gli operatori perseguono esclusivamente il proprio interesse, porta a risultati che non sono Pareto-efficienti (ovvero una situazione in cui nessun individuo può migliorare la propria posizione senza peggiorare quella di almeno un altro individuo o senza perdite) e quindi a una perdita netta dal punto di vista sociale. In altri termini, l'equilibrio di mercato è tale per cui le riallocazioni dei beni economici (input e output) sono possibili con un beneficio netto per la società.

I fallimenti del mercato sono associati a varie situazioni e i diversi economisti hanno opinioni differenti in merito a quali eventi ne siano all'origine. È opinione condivisa che un fallimento del mercato può verificarsi per tre ragioni principali, legate rispettivamente a 1) la natura del mercato (monopolio, oligopolio, monopsonio, concorrenza monopolistica), 2) la natura del bene (bene pubblico, bene comune, esternalità) e 3) la natura degli scambi all'interno del mercato (costi di transazione, asimmetria informativa) (Atkinson e Stiglitz, 2015; Hindriks e Myles, 2013).

Come si è visto, la struttura del settore farmaceutico è caratterizzata da una distribuzione fortemente disomogenea: un nucleo oligopolistico con una frangia di imprese che operano in diversi sottomercati o aree terapeutiche (Di Iorio e Giorgetti, 2020). Tale situazione emerge per diverse ragioni, compresi gli alti costi fissi degli investimenti farmaceutici e le relative esternalità, la protezione dei brevetti, il sistema di autorizzazioni all'immissione in commercio, l'asimmetria informativa tra aziende farmaceutiche e consumatori. Tutti questi fattori creano ostacoli alla concorrenza.

2.2.5.1 "Monopolio naturale" derivante dagli investimenti

Un ostacolo naturale è dato dal costo elevato degli investimenti iniziali per entrare nel mercato farmaceutico, il che significa che i costi medi di produzione diminuiscono in presenza di un'ampia gamma di quantità prodotta. I costi di R&S, in particolare negli ultimi decenni, possono essere considerati costi fissi per le aziende farmaceutiche, più precisamente elevati costi irrecuperabili (Sutton, 1991; Sutton 1998; CE, 2014; Kyle, 2020). Quando i costi fissi di un'industria sono alti, potrebbe formarsi un monopolio naturale o un oligopolio naturale, dato che poche imprese possono permettersi costi fissi di investimento iniziale così alti. Una caratteristica essenziale di un monopolio/oligopolio naturale, pertanto, è che gode di economie di scala e di scopo. L'effetto delle economie di scala è ampiamente dibattuto in letteratura (cfr. DiMasi et al., 1995; Henderson e Cockburn 1996, 2001; Plotnikova, 2010).

Plotnikova (2010) afferma che le economie di scala potrebbero avere un'importanza minore e diventare addirittura irrilevanti nella fase di sviluppo dei farmaci. Tale asserzione è corroborata dal fatto che lo sviluppo dei farmaci può essere dato in outsourcing a una CRO, che si specializza nell'organizzazione delle sperimentazioni cliniche. Ciononostante, vale la pena sottolineare che la maggior parte delle CRO sono esse stesse grandi società multinazionali che beneficiano, a loro volta, di economie di scala. Il livello delle economie di scopo nella R&S è anch'esso fonte di dibattito in letteratura (Henderson e Cockburn 1996, 2001; Giorgetti, 2006; Plotnikova, 2010). Ad ogni modo, la tendenza delle grandi aziende farmaceutiche a concentrare gli sforzi su un portafoglio attentamente selezionato di farmaci è innegabile. Di fatto, considerato il processo lungo e rischioso di R&S, la scelta ottimale per le grandi aziende è costruire un portafoglio di brevetti (cfr. di seguito) e di progetti di sviluppo, ciascuno in una fase diversa del ciclo, affinché i progetti già riusciti e redditizi finanzino quelli nuovi e più rischiosi. Se un'azienda porta avanti una gamma diversificata di progetti di R&S, possono emergere economie di scopo in ragione delle ricadute interne positive.

2.2.5.2 Barriere giuridiche

Un'altra causa della ridotta concorrenza si verifica quando la legislazione concede alle aziende originator i diritti civili esclusivi dello sfruttamento commerciale di un'invenzione. Un brevetto, che costituisce di gran lunga lo strumento più utilizzato per tutelare gli investimenti in attività di R&S nel settore farmaceutico (Garattini e Padula, 2018), è un diritto di proprietà su un prodotto o un processo con una durata di 20 anni dalla domanda. Nel caso del settore farmaceutico, i brevetti proteggono, in genere, le formule chimiche, onde evitare la duplicazione da parte di un'azienda rivale. La brevettazione, tuttavia, si sta spostando sempre più a monte nel processo di ricerca, cosicché non sono brevettati solo i prodotti, ma anche gli strumenti e i processi di ricerca che potrebbero portare a tali scoperte (Wang, 2008). I brevetti dei farmaci sono considerati dall'industria elementi vitali per salvaguardare gli approcci innovativi impiegati dalle aziende farmaceutiche (CE, 2009), e consentono alle aziende di recuperare gli investimenti sostenuti durante la fase di R&S.

I brevetti dei farmaci, inoltre, possono fornire una tutela contro i casi di violazione, dato che i concorrenti possono facilmente duplicare la produzione di un farmaco. Di fatto, la replicabilità è la fonte principale di esternalità in qualsiasi industria che porta a investimenti insufficienti (Romer, 1990). Anche se i brevetti concedono all'inventore un monopolio legale, tale tutela giuridica è pensata, in linea teorica, per incentivare l'innovazione, viste le caratteristiche della R&S: altamente rischiosa, altamente incerta, altamente costosa, con il rischio di imitazioni e appropriazione. Dopo la scadenza di un brevetto, qualsiasi produttore può copiare il prodotto originator. Questo crea il mercato dei farmaci non protetti da brevetto, il cui prezzo di vendita è, con ogni probabilità, di gran lunga inferiore rispetto a quello degli originator dato che la loro produzione e l'autorizzazione all'immissione in commercio richiedono, di norma, investimenti molto limitati (Garattini e Padula, 2018). Nonostante l'ascesa delle aziende dei generici, che hanno aumentato la concorrenza nell'ambito di medicinali non coperti da brevetti, non vi è stato alcun cambiamento significativo nel ranking delle principali aziende farmaceutiche (UNCTAD, 2015).

Mentre la ratio dietro i brevetti è chiara, in quanto possono creare incentivi per garantire l'innovazione, il modo in cui si è abusato in maniera strategica di tale tutela giuridica attraverso l'uso dei brevetti multipli è anch'esso degno di menzione (Gurgula, 2020). Il fatto che un singolo farmaco possa essere protetto da un brevetto primario (che in genere copre una nuova sostanza attiva o una nuova formulazione) nonché da numerosi brevetti secondari con fasi inventive molto più ridotte, ma dove ciascuna aggiunge 20 anni di protezione, crea un problema di "patent thicket" (Di Iorio and Giorgetti, 2020). Secondo Shapiro (2001), la definizione di un "thicket" è una fitta rete di diritti di proprietà intellettuale (DPI) sovrapposti, in cui un'azienda deve farsi largo per poter effettivamente commercializzare la nuova tecnologia. Il fatto che, inoltre, il sistema dei brevetti non distingue tra scoperte di primo piano e innovazioni minori spinge molto spesso le aziende a concentrare gli sforzi su modifiche minime dei medicinali esistenti.

Nella maggior parte dei paesi dell'OCSE, compresi gli Stati membri dell'UE, i quadri normativi prevedono anche altre forme di protezione dalla concorrenza, in genere per un periodo che decorre dall'autorizzazione all'immissione in commercio. Ad esempio, nell'UE i produttori di farmaci originali beneficiano, in genere, di otto anni di esclusiva dei dati e di 10 anni di esclusiva di mercato a decorrere dalla data di approvazione del loro medicinale (articolo 14, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 726/2004). Per i medicinali orfani, l'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i farmaci orfani prevede un'esclusiva di mercato di 10 anni durante la quale l'EMA e le autorità nazionali competenti non possono accettare un'altra domanda di autorizzazione all'immissione in commercio né concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio o accettare una domanda di proroga di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, per le stesse indicazioni terapeutiche, riguardo a un medicinale simile. A differenza dei brevetti, che sono concessi dagli uffici brevetti, i diritti esclusivi di commercializzazione sono concessi dalle autorità competenti per le autorizzazioni all'immissione in commercio all'atto dell'approvazione di un farmaco e possono essere contestuali o meno all'assegnazione di un brevetto.

2.2.5.3 Autorizzazioni di legge

Le barriere regolamentari sono requisiti stabiliti da un'agenzia nazionale per la commercializzazione di un farmaco in un paese. Nei paesi SEE (ovvero UE-27 più Regno Unito, Norvegia, Islanda e Liechtenstein), i medicinali possono essere immessi sul mercato solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il sistema farmaceutico dell'UE si basa su un meccanismo duale in cui la Commissione europea autorizza i medicinali innovativi per l'intera Unione europea sulla base di una valutazione scientifica positiva da parte dell'EMA (è la cosiddetta procedura centralizzata) e le autorità competenti degli Stati membri autorizzano i generici e altri medicinali essenziali (è la cosiddetta procedura decentrata, che fa seguito a una procedura di mutuo riconoscimento). Ogni decisione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio si basa su criteri scientifici che riguardano la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale al fine di proteggere la salute pubblica (CE, 2009). L'autorizzazione all'immissione in commercio, tuttavia, è un processo lungo e costoso, soprattutto per le nuove imprese e quelle di piccole dimensioni (Amaouche et al., 2018).

2.2.5.4 Barriere informative

La questione dell'asimmetria informativa negli appalti pubblici e nella regolamentazione è un concetto centrale dell'economia industriale (Laffont, Tirole 1993; Tirole 2014) che è stata esaminata approfonditamente per settori quali l'energia e le telecomunicazioni, ma non in modo altrettanto accurato per l'industria farmaceutica. Il mercato farmaceutico è caratterizzato dall'asimmetria informativa e degli incentivi tra fornitori (farmacisti/ospedali), pazienti, terzi pagatori (sistema sanitario pubblico/assicuratori) e aziende farmaceutiche (Campbell e Kaló, 2018). Queste ultime sono le uniche a disporre di informazioni complete sul costo, il prezzo, la quantità e la qualità dei farmaci venduti. L'asimmetria informativa può dipendere da diversi fattori, che vanno dalla protezione dei brevetti senza piena divulgazione delle informazioni pertinenti alla mancanza delle

conoscenze necessarie per comprendere e interpretare le informazioni rese pubbliche. L'asimmetria informativa aumenta il surplus del produttore e riduce quello del consumatore e, allo stesso tempo, può creare una perdita secca. Ad esempio, l'asimmetria informativa riguardo ai costi di R&S incide sulla determinazione del prezzo dei farmaci, indipendentemente dai sistemi utilizzati. Vale la pena sottolineare che l'informazione asimmetrica fa anche sì che i consumatori e, in certa misura, i medici, non scelgano sempre le opzioni migliori anche quando sono presenti la concorrenza e un quadro normativo idoneo. Il caso dei generici è esemplificativo a tale riguardo.

2.2.6 Il quadro strategico europeo

A seguito del trattato di Maastricht del 1992, che ha creato l'Unione europea, la salute pubblica è stata introdotta nel trattato istitutivo. Mentre la competenza primaria per le questioni sanitarie resta agli Stati membri, il ruolo dell'UE è diventato più importante nel corso degli anni. L'articolo 168 del trattato di Lisbona afferma che:

> *"L'azione dell'Unione, che completa le politiche nazionali, si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e affezioni e all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale. Tale azione comprende la lotta contro i grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione, nonché l'informazione e l'educazione in materia sanitaria, nonché la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero."*

Pertanto, la politica sanitaria dell'UE serve a integrare le politiche sanitarie nazionali e a garantire la tutela della salute in tutte le politiche dell'UE attraverso il perseguimento di obiettivi strategici quali la prevenzione e il controllo delle malattie, l'armonizzazione delle strategie e degli standard in ambito sanitario tra gli Stati membri, la modernizzazione dell'infrastruttura sanitaria, l'efficienza dei sistemi sanitari dell'Europa (Quaglio, 2020).

La direzione generale della Salute e della sicurezza alimentare (DG SANTE) della Commissione europea sostiene gli sforzi dei paesi dell'UE nel campo della politica sanitaria con vari mezzi, tra cui: proponendo una legislazione nuova o modificata[1], fornendo sostegno finanziario, coordinando e facilitando lo scambio delle migliori pratiche tra i paesi dell'UE, garantendo la collaborazione con i partner internazionali pertinenti e favorendo iniziative di promozione della salute.

Per quanto concerne specificamente il settore farmaceutico dell'UE, si tratta di un ambito ampiamente regolamentato (cfr. tabella 1) nel duplice interesse di tutelare la salute pubblica garantendo, nel contempo, il mercato unico per i prodotti farmaceutici, ed è caratterizzato da una divisione delle competenze tra Stati membri e Unione europea. L'UE ha la competenza esclusiva per le norme in materia di concorrenza necessarie al funzionamento del mercato interno dei medicinali. La normativa dell'UE in ambito farmaceutico prevede norme regolamentari armonizzate per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali oltre a incentivi (compresi certificati protettivi complementari, esclusiva dei dati o esclusiva di mercato e assistenza per l'elaborazione di protocolli) per promuovere lo sviluppo e l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, con un'attenzione particolare nei confronti dei farmaci orfani (ovvero prodotti per il trattamento di pazienti che soffrono di malattie rare), dei medicinali pediatrici e dei medicinali per terapie avanzate. A sua volta, la valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), la determinazione dei prezzi e il rimborso dei medicinali sono di competenza degli Stati membri. Ogni paese decide quali medicinali sono

[1] L'UE può adottare normative in ambito sanitario ai sensi del trattato sul funzionamento dell'Unione europea: articolo 168 (protezione della salute pubblica), articolo 114 (ravvicinamento delle legislazioni) e articolo 153 (politica sociale). Tra i settori in cui l'UE ha adottato atti legislativi figurano: diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera; prodotti farmaceutici e dispositivi medici (farmacovigilanza, medicinali falsificati, sperimentazioni cliniche); gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero; tabacco; organi, sangue, tessuti e cellule.

rimborsati dal sistema sanitario pubblico nazionale e a quale prezzo. Inoltre, qualsiasi cooperazione volontaria in materia di determinazione dei prezzi e di rimborsi tra i paesi resta una loro prerogativa.

Tabella 1 – Principali atti legislativi dell'UE nell'ambito dei medicinali per uso umano

Direttiva/regolamento	Ambito
Direttiva 2001/83/CE	Requisiti e procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio e per il monitoraggio dei prodotti autorizzati
Regolamento (CE) n. 726/2004	
Direttiva 2001/20/CE	Norme comune per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche nell'UE
Regolamento (UE) n. 536/2014	
Regolamento (CE) n. 141/2000	Medicinali per le malattie rare (medicinali orfani)
Regolamento (CE) n. 1901/2006	Medicinali pediatrici
Regolamento (CE) n. 1394/2007	Medicinali per terapie avanzate

Fonte: autori

Nel giugno 2020, la Commissione ha proposto una nuova strategia farmaceutica per l'Europa (nel prosieguo "Strategia"). Si tratta di un pilastro fondamentale della visione della Commissione di creare un'Unione europea della salute più forte (il pacchetto Unione europea della salute comprende COM(2020) 724, COM(2020) 725, COM(2020) 726, COM (2020) 727), che la Presidente von der Leyen ha presentato nel suo discorso sullo stato dell'Unione del 2020. La nuova Strategia intende portare a un riesame del quadro normativo e strategico esistente e a una successiva revisione della normativa di base in ambito farmaceutico. Secondo il testo pubblicato il 25 novembre 2020, la nuova Strategia persegue un duplice scopo. Da un lato, afferma la centralità del paziente e l'obiettivo di garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali a prezzi accessibili. Dall'altro lato, intende anche promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'UE a livello mondiale.

La Strategia ha quattro filoni di attività che scaturiscono da tali obiettivi generali e contiene un'analisi dettagliata dei difetti che interessano il mercato farmaceutico: i) soddisfare le esigenze mediche insoddisfatte e garantire l'accessibilità economica dei medicinali per i pazienti; ii) promuovere un'industria farmaceutica europea competitiva e innovativa; iii) rafforzare la resilienza delle catene di approvvigionamento in ambito farmaceutico; e iv) garantire una voce forte dell'UE a livello mondiale. Ciascun filone contiene iniziative faro (cfr. allegato 2 per maggiori dettagli) e altre azioni proposte. Un'attenta analisi della Strategia rivela che essa prende atto della maggior parte dei fallimenti del mercato e delle politiche trattati nella sezione 2.2.5.

Le principali iniziative concrete e il calendario di realizzazione presenti nella Strategia sono riassunti nella tabella di seguito.

Tabella 2 – Principali iniziative e anni-obiettivo della Strategia

Ambito		2021	2022	2023
HTA	Adozione del regolamento europeo HTA	✓		
Dati sanitari	Proposta legislativa per uno spazio europeo di dati sanitari	✓		
Sperimentazioni cliniche	Attuazione di un quadro normativo per le sperimentazioni cliniche	✓		
Autorizzazione dei medicinali	Revisione delle condizioni previste dal quadro giuridico per l'autorizzazione al fine di rendere più efficiente la gestione del ciclo di vita	✓	✓	✓
Intelligenza artificiale	Sostenere lo sviluppo del calcolo ad alte prestazioni e dell'intelligenza artificiale per favorire l'innovazione nell'ambito della R&S dei medicinali	✓	✓	
Medicina personalizzata, genomica e strumenti digitali	Revisione della normativa in ambito farmaceutico per promuovere prodotti all'avanguardia, sviluppi scientifici e il cambiamento tecnologico		✓	
Informazioni sul prodotto in formato elettronico (ePI)	Sviluppo e attuazione della normativa ePI applicabile a tutti i prodotti farmaceutici dell'UE		✓	
Legislazione sulla concorrenza	Revisione della normativa in ambito farmaceutico per garantire che i mercati funzionino in modo competitivo		✓	
Proprietà intellettuale	Revisione del sistema di incentivi per promuovere l'innovazione, l'accesso ai medicinali e la loro accessibilità economica in tutta l'UE		✓	
Brevetti, certificati protettivi complementari	Ottimizzazione del sistema per una maggiore trasparenza ed efficienza		✓	
Farmaci generici e biosimilari	Revisione della normativa in ambito farmaceutico per far fronte alla concorrenza e migliorare l'accesso ai generici e ai biosimilari		✓	
Medicinali pediatrici e per le malattie rare	Revisione della normativa per migliorare il panorama dei trattamenti e far fronte alle esigenze tramite incentivi su misura		✓	
Produzione e catena di approvvigionamento	Revisione della normativa in ambito farmaceutico per migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento ed eliminare i punti di strozzatura tramite misure specifiche		✓	
Catena di approvvigionamento e sostenibilità	Revisione delle disposizioni relative alla produzione e all'approvvigionamento nella normativa in ambito farmaceutico per migliorare la trasparenza delle catene di approvvigionamento e la sostenibilità ambientale		✓	

Fonte: elaborazione degli autori sulla base della nuova Strategia farmaceutica

2.2.6.1 Gli organismi dell'UE che si occupano di questioni sanitarie

Il panorama degli attori istituzionali che si occupano di questioni sanitari nell'UE è vasto e frammentato. Se si rivolge l'attenzione alle sole agenzie dell'UE, gli attori principali sono l'EMA, il

Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e la neocostituita Agenzia esecutiva per la salute e il digitale (HaDEA).

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è un'agenzia decentrata dell'UE responsabile della valutazione scientifica dei medicinali sviluppati dalle aziende farmaceutiche per l'uso nell'Unione e di garantire che i medicinali siano sicuri e che funzionino come previsto dopo che sono stati autorizzati. Pertanto, essa lavora in stretta collaborazione con le autorità nazionali dei 27 Stati membri dell'UE oltre che del Regno Unito, dell'Islanda, della Norvegia e del Liechtenstein. Benché la maggior parte dei nuovi medicinali in Europa sia approvata tramite la procedura centralizzata, gli unici medicinali che devono essere obbligatoriamente valutati dall'EMA sono quelli per le malattie rare, l'HIV/AIDS, il cancro, le malattie neurodegenerative, il diabete, le malattie autoimmuni e virali, nonché tutti i prodotti biotecnologici e altri prodotti innovativi. L'EMA, inoltre, fornisce orientamenti e sostegno agli sviluppatori dei medicinali, comprese informazioni scientifiche e regolamentari su come progettare e condurre le sperimentazioni cliniche. L'Agenzia richiede il pagamento di tariffe per i servizi che presta. Di fatto, la maggior parte del bilancio dell'EMA deriva dalle tariffe e dai corrispettivi pagati dalle aziende. Nel 2021, il bilancio totale ammonta a 385,9 milioni di euro, di cui l'86 % deriva dalle tariffe e dai corrispettivi e il 14 % dai contributi dell'UE e meno dell'1 % da altre fonti (fonte: sito EMA). Secondo alcuni esperti, uno dei limiti più significativi dell'attuale mandato dell'EMA è che l'Agenzia non valuta in modo sistematico il valore aggiunto terapeutico di un nuovo farmaco, un aspetto che è affidato interamente all'autorità di regolamentazione di ciascuno Stato dell'UE. Come spiegato da Padula e Garattini (2020), una volta che l'efficacia e la sicurezza preliminari sono state valutate ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'EMA passa la mano alle autorità nazionali per un'analisi dell'efficacia relativa, compresa un'analisi comparativa e dei profili rischi/benefici e rapporto costo/efficacia.

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) è un'agenzia decentrata nell'UE responsabile dell'individuazione, della valutazione e della comunicazione delle minacce alla salute umana poste da malattie infettive. È stata istituita dopo l'epidemia di SARS del 2002, quando i paesi dell'UE e la Commissione si sono resi conto della necessità di una risposta più coordinata alle epidemie virali. L'ECDC è stata creata prendendo come esempio i Center for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti. Tuttavia, con circa 55 milioni di euro (GU C 107 del 31.3.2020, pag. 23), il bilancio annuale dell'ECDC è solo una piccola parte di quello dei CDC, che nel 2020 ammontava a 12 miliardi di dollari. Inoltre, il mandato dell'ECDC (individuare e valutare i rischi relativi alle sole malattie infettive) è più limitato rispetto alla missione dei CDC. Sebbene si presuppone che l'ECDC lavori in partenariato con gli organismi nazionali per la tutela della salute in tutta Europa al fine di rafforzare e sviluppare sistemi di vigilanza e di allarme rapido sulle malattie nell'intera l'UE, la pandemia di COVID-19 ha mostrato che il suo potere di coordinamento è, di fatto, limitato. Diverse parti riconoscono che l'ECDC ha avuto difficoltà a sovrintendere la vigilanza in materia di COVID-19 e a valutare l'impatto del virus in Europa perché fa largo affidamento sui paesi per avere informazioni (Deutsch, 2020). Per contro, spesso i governi sono stati scarsamente collaborativi e hanno fornito all'ECDC dati incompleti (i metodi di segnalazione sono diversi tra paesi o all'interno dello stesso paese).

Dopo la prima fase della pandemia di COVID-19, la Commissione europea ha presentato una comunicazione dal titolo "Costruire un'Unione europea della salute: rafforzare la resilienza dell'UE alle minacce per la salute a carattere transfrontaliero" (cfr. COM(2020) 724 final). La comunicazione era accompagnata da tre proposte legislative: un aggiornamento della decisione n. 1082/2013/UE relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, un rafforzamento del mandato dell'ECDC e un ampliamento del mandato dell'EMA, affinché funga da hub centrale per l'eccellenza scientifica.

La Commissione ha anche annunciato la creazione di un'autorità completamente nuova: l'HERA, un'autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie. Sulla falsariga della BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) statunitense (per maggiori

informazioni cfr. la sezione 2.2.7), l'obiettivo dell'HERA, come indicato nella comunicazione della Commissione (cfr. COM(2021) 576 final), è rafforzare la capacità dell'Europa di prevenire, individuare e rispondere rapidamente alle emergenze sanitarie transfrontaliere, garantendo lo sviluppo, la produzione, l'approvvigionamento e l'equa distribuzione delle contromisure mediche essenziali (compresi vaccini, antibiotici, attrezzature mediche, antidoti chimici, strumenti terapeutici, test diagnostici e dispositivi di protezione individuale).

Ai sensi della decisione della Commissione (cfr. C(2021) 6712 final), l'HERA è stata istituita all'interno della Commissione come risorsa condivisa sia per gli Stati membri sia per l'UE e avrà modalità di funzionamento diverse durante la preparazione e nei periodi di crisi. Nella "fase di preparazione" orienterà gli investimenti e le azioni verso il rafforzamento della prevenzione, della preparazione e della prontezza ad agire in caso di nuove emergenze di sanità pubblica. I compiti dell'HERA durante la "fase di preparazione" sono illustrati brevemente nella tabella 3. Anche se la funzione 2 riguarda la promozione di attività di R&S avanzata riguardo a contromisure mediche e tecnologie correlate, l'HERA non sarà direttamente responsabile della gestione del portafoglio di progetti di ricerca per lo sviluppo di medicinali nell'interesse dei cittadini.

Tabella 3 – Funzioni dell'HERA

Funzione	Obiettivo	Azioni chiave
1. Valutazioni delle minacce e raccolta di informazioni	Individuare le minacce biologiche e di altro tipo subito dopo la loro comparsa, valutare gli impatti e identificare le potenziali contromisure.	› Individuazione delle minacce › Modellazione delle minacce › Definizione della priorità delle minacce (entro l'inizio del 2022, identificare e agire riguardo ad almeno 3 minacce specifiche ad alto impatto) › Consapevolezza delle minacce › Sorveglianza epidemiologica
2. Promozione dell'attività di R&S avanzata riguardo alle contromisure mediche e alle tecnologie correlate	Promuovere la ricerca e innovazione per sviluppare contromisure mediche efficaci, sicure ed economicamente accessibili.	› Creare un'agenda comune per la ricerca e innovazione strategica dell'UE per la preparazione alle pandemie. › Riunire le capacità di ricerca per la preparazione alle pandemie frammentate in tutta l'UE. › Creare una piattaforma dell'UE a lungo termine e su vasta scala per sperimentazioni cliniche multicentriche e corrispondenti piattaforme di dati.
3. Affrontare le sfide e i fallimenti del mercato e promuovere l'autonomia strategica aperta dell'Unione.	Identificare e garantire la disponibilità di tecnologie critiche e di siti di produzione per le contromisure mediche nell'UE in grado di aumentare la loro produzione nei momenti di necessità, anche tramite il sostegno a innovazioni radicali.	› Mappare e monitorare le catene di approvvigionamento, le capacità produttive e i siti di produzione costantemente disponibili. › Collaborare con l'industria per affrontare i punti di strozzatura e le dipendenze della catena di approvvigionamento all'interno e all'esterno dell'UE. › Istituire nuovi partenariati industriali e organizzare eventi di matchmaking paneuropei in tutta l'UE. › Creare stretti collegamenti con i risultati di iniziative pertinenti quali IPCEI Salute ed EU FAB e attingere ad essi.
4. Garanzia dell'approvvigionamento di contromisure mediche	Utilizzare la costituzione di scorte e gli appalti dell'UE per garantire la fornitura di contromisure.	› Promuovere un più vasto impiego degli appalti congiunti a livello dell'UE. › Affrontare le possibili sfide relative al trasporto, alla conservazione e alla

		distribuzione delle contromisure mediche in tutta l'UE. › Valutare la capacità esistente di costituzione di scorte nell'UE e sviluppare una strategia per garantire un'effettiva copertura geografica e la tempestiva distribuzione in tutta l'UE. › Fornire raccomandazioni operative al meccanismo di protezione civile dell'Unione.
5. Rafforzamento delle conoscenze e delle competenze.	Migliorare le capacità degli Stati membri nella preparazione e risposta collegate alle contromisure mediche.	› Organizzare programmi di formazione per migliorare le conoscenze e le competenze relative a tutti gli aspetti dell'acceso alle contromisure mediche.

Fonte: elaborazione degli autori sulla base della Commissione europea (2021).

Nella "fase di crisi" l'HERA potrà avvalersi di poteri più forti per una maggiore rapidità nel processo decisionale e nell'attuazione di misure di emergenza. Durante la fase di preparazione, l'HERA disporrà di un bilancio di 6 miliardi di euro in un periodo di 6 anni. In caso di "fase di crisi", il Consiglio potrebbe anche attivare finanziamenti tramite lo strumento per il sostegno di emergenza.

Nel quadro del nuovo periodo di programmazione dell'UE 2021-2027, è istituita anche l'Agenzia esecutiva per la salute e il digitale (HaDEA) dalla decisione di esecuzione (UE) 2021/173 della Commissione del 12 febbraio 2021. L'Agenzia sarà responsabile dell'attuazione di tutti i programmi per la salute (il programma "UE per la salute", pilastro II, cluster 1: Salute di Orizzonte Europa, le componenti relative alla salute del programma per il mercato unico (ovvero Sicurezza alimentare: salute per gli esseri umani, gli animali e le piante lungo la filiera alimentare e migliore formazione per alimenti più sicuri), e digitale (il programma Europa digitale, le componenti digitali del Meccanismo per collegare l'Europa e la componente sulla ricerca digitale di Orizzonte Europa). Di conseguenza, il bilancio totale gestito dall'HaDEA ammonterà a circa 20 miliardi di euro nell'arco dei 7 anni del QFP 2021-2027. Inizialmente, l'Agenzia avrà un personale di circa 380 unità, che aumenterà fino a oltre 500 FTE.

2.2.6.2 I fondi principali per i progetti e le iniziative in materia di salute

Il sostegno finanziario per la politica sanitaria dell'UE proviene dal programma dell'UE per la salute, che finanzia una serie di progetti collaborativi per la promozione della salute, la sicurezza sanitaria e le informazioni sanitarie in tutta Europa. Il primo programma dell'UE in materia di sanità pubblica (decisione n. 1786/2002/CE del Parlamento europeo e degli Consiglio) risale al 2003 e copre il periodo 2003-2008. Dopodiché, il secondo (decisione n. 1350/2007/CE del Parlamento europeo e del Consiglio) e il terzo (regolamento (UE) n. 282/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio) programma per la salute sono stati adottati rispettivamente nel 2008 e nel 2013 a copertura dei periodi 2009-2013 e 2014-2020. La dotazione finanziaria di tali programmi è aumentata costantemente nel tempo (312 milioni di euro nel 2003-2007; 321,5 milioni di euro nel 2008-2013; 449,4 milioni di euro nel 2014-2020). Il grande salto, tuttavia, è stato fatto solo con il quarto programma per la salute (2021-2027), che costituisce la risposta dell'UE alla COVID-19. Con un investimento di 5,1 miliardi di euro, "UE per la salute" diventerà il più grande programma sanitario dell'UE di sempre in termini monetari.

Il programma "UE per la salute" persegue tre obiettivi generali:

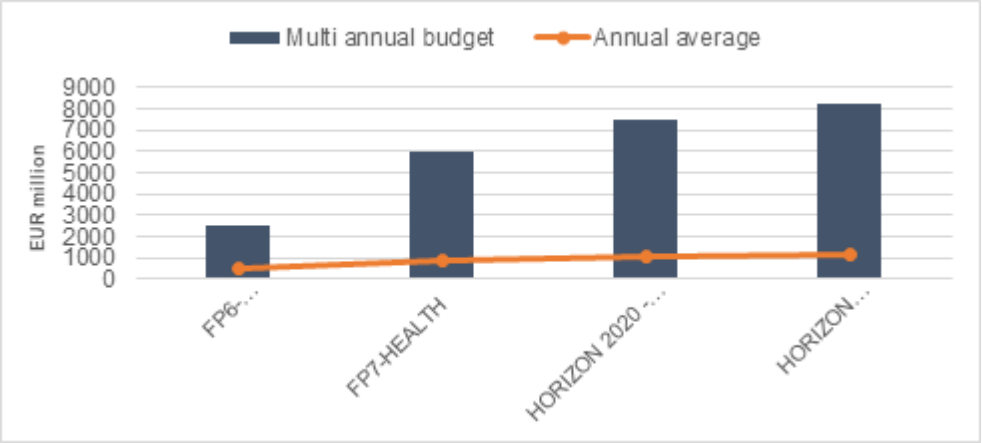
1. proteggere le persone nell'UE da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e migliorare la capacità di gestione delle crisi;
2. rendere disponibili ed economicamente accessibili i medicinali, i dispositivi medici e gli altri prodotti pertinenti in tempo di crisi e sostenere l'innovazione;

3 rafforzare i sistemi sanitari e la forza lavoro nell'ambito dell'assistenza sanitaria, anche investendo nella salute pubblica attraverso, ad esempio, programmi di promozione della salute e di prevenzione delle malattie e migliorando l'accesso all'assistenza sanitaria.

Il programma "UE per la salute" sarà anche un elemento di sostegno essenziale per la nuova Strategia farmaceutica.

Oltre ai programma per la salute, altri strumenti di finanziamento dell'UE quali i programmi quadro di ricerca e innovazione (ovvero il Settimo programma quadro, Orizzonte 2020 e Orizzonte Europa), I Fondi strutturali e di investimento dell'UE e il Fondo europeo per la difesa includono componenti in materia di salute. Tra questi strumenti di finanziamento aggiuntivi, i programmi di ricerca rappresentano l'elemento di stimolo più importante per la R&S collaborativa in campo biomedico e farmaceutico, sia per le imprese sia per il mondo accademico. La dotazione finanziaria per la priorità sanitaria è cresciuta costantemente nel corso degli anni (cfr. figura di seguito), insieme alle aree trattate.

Figura 6 – Bilancio assegnato alla priorità sanitaria dai programmi quadro dell'UE di R&I



Fonte: elaborazione degli autori sulla base dei dati CORDIS.

2.2.7 Il panorama europeo della R&S nell'ambito della salute

Il panorama europeo comprende una vasta gamma di istituti e iniziative che partecipano alla R&S in ambito biomedico e farmaceutico. Le iniziative di portata europea vanno dalle imprese comuni e le organizzazioni senza scopo di lucro alle infrastrutture di ricerca europee in un'organizzazione ERIC o intergovernativa. I tratti essenziali degli attori e delle iniziative principali sono illustrati di seguito.

2.2.7.1 Infrastrutture di ricerca europee

L'esempio più risalente e noto di infrastruttura di ricerca paneuropea nell'ambito della ricerca biomedica è il Laboratorio europeo di biologia molecolare (European Molecular Biology Laboratory, EMBL). L'EMBL è un'organizzazione intergovernativa (membro di EIROforum) istituita nel 1974 da dieci paesi finanziatori. Secondo lo stesso EMBL:

> *È stato fondato affinché la comunità scientifica potesse mostrare agli Stati membri che un'organizzazione di questo genere era necessaria in Europa e che doveva essere istituita con una prospettiva a lungo termine e con l'intesa di mettere in comune le risorse per condurre un programma scientifico, che è rivisto ogni cinque anni. L'EMBL non è stato istituito come organizzazione basata su un progetto, con obiettivi a breve termine, ma con la consapevolezza che avrebbe continuato a cambiare e adattare la sua strategia in base alle esigenze dei suoi membri*. Fonte: EMBL (2011).

Oggi è sostenuto da 27 tra Stati membri dell'UE e paesi associati, due paesi terzi associati (Australia e Argentina) e due membri potenziali (Lettonia, Estonia). L'EMBL persegue cinque missioni interconnesse: 1) svolgere ricerca fondamentale nell'ambito della biologia molecolare; 2) offrire servizi alla comunità scientifica (i servizi più utilizzati sono le banche dati biologiche create e ospitate dallo European Bioinformatics Institute dell'EMBL nel Regno Unito); 3) formare la nuova generazione di scienziati; 4) lavorare a stretto contatto con i partner industriali per sviluppare nuovi strumenti e tecnologie (a tale scopo, nel 1999, è stata fondata l'EMBLEM, la divisione per il trasferimento di tecnologie dell'EMBL); e 5) coordinare e integrare la ricerca europea nell'ambito delle scienze biologiche. Le attività dell'EMBL si articolano in programmi quinquennali strutturati sulla base di queste cinque settori di missione e sono accompagnate da un piano di finanziamento concordato dagli Stati membri.

Attualmente, all'EMBL le attività di ricerca sono condotte da circa 85 gruppi indipendenti che coprono l'intero spettro della biologia molecolare. Il laboratorio opera da sei siti: il laboratorio principale di Heidelberg e le outstation di Hinxton (European Bioinformatics Institute - EBI, in Inghilterra), Grenoble (Francia), Amburgo (Germania), Roma (Italia) e Barcellona (Spagna). Secondo la relazione annuale 2019 dell'EMBL (EMBL, 2019), il personale comprendeva 1.791 equivalenti a tempo pieno e il bilancio totale ammontava a circa 270 milioni di euro, la maggior parte dei quali (il 41 % circa) proveniva da contributi degli Stati membri. Nel corso degli anni, all'EMBL sono state realizzate molte innovazioni scientifiche radicali, comprese due premiate con i premi Nobel per la medicina (1995) e la chimica (2017).

Oltre all'EMBL, esistono tre infrastrutture di ricerca medica con status ERIC: l'infrastruttura europea di ricerca per la medicina traslazionale (European Research Infrastructure for Translational Medicine, EATRIS), la Rete europea di infrastrutture di ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructure Network, ECRIN) e l'Infrastruttura di ricerca per le biobanche (European research infrastructure for biobanking, BBMRI), che collaborano nell'ambito dell'Alliance of Medical Research Infrastructures. Nel 2018, queste tre organizzazioni hanno manifestato un interesse comune a lavorare a più stretto contatto per fornire servizi migliori alla comunità biomedica e sostenere un processo di ricerca maggiormente efficiente in termini di costi.

All'inizio del 2019, con la firma di un accordo di collaborazione a lungo termine, ha preso corpo l'Alliance of Medical Research Infrastructures. Nell'allegato III sono riportate le caratteristiche principali di queste tre infrastrutture di ricerca medica e delle altre infrastrutture di ricerca nell'ambito delle scienze biologiche che hanno uno stretto legame con la ricerca nell'ambito della salute. È interessante osservare che l'EMBL ha coordinato l'istituzione di due delle infrastrutture in elenco: ELIXIR e EURO-BIOIMAGING. Partecipa anche ad altre quattro infrastrutture: INFRAFRONTIER, BBMRI, INSTRUCT e EU-OPENSCREEN.

2.2.7.2 Altre iniziative paneuropee di R&S

Tra le altre iniziative paneuropee di R&S, è opportuno menzionare l'Iniziativa per i farmaci innovativi (Innovative Medicines Initiative, IMI). Si tratta di un'impresa comune, un partenariato pubblico-privato (PPP) tra la Commissione europea e la Federazione europea delle associazioni delle industrie farmaceutiche (EFPIA), con l'obiettivo di sostenere la ricerca farmaceutica precompetitiva collaborativa. Istituita nel 2007, l'IMI è stata rinnovata nel 2014. Il bilancio complessivo del programma IMI1 (2008-2013) era di 2 miliardi di euro, di cui 1 miliardo proveniente dal "tema Salute" del Settimo programma quadro di ricerca (PQ7) dell'UE e un altro miliardo in contributi in natura da parte di aziende EFPIA. Per il programma IMI2 (2014-2020), il bilancio complessivo è stato aumentato a 3,276 miliardi di euro. Metà di tale bilancio proviene dalla sfida sociale "Salute, evoluzione demografica e benessere" di Orizzonte 2020, mentre 1,425 miliardi sono impegnati per il programma dalle aziende EFPIA. La quota rimanente (fino a 213 milioni di euro) può essere impegnata da altre industrie o organizzazioni nel campo delle scienze biologiche, che contribuiscono all'IMI2 in quanto membri o partner associati di singoli progetti.

L'IMI è stata istituita allo scopo di superare la frammentazione e l'impegno a breve termine dei partner di inviti periodici a presentare proposte nell'ambito dei vari programmi quadro di ricerca e innovazione, che di fatto possono promuovere la collaborazione multinazionale, multidisciplinare e intersettoriale in materia di salute, ma solo a livello di progetto e non sulla base di un'agenda di ricerca concordata insieme. La forza trainante dell'IMI è duplice (cfr. regolamento n. 557/2014 del Consiglio). Da un lato, persegue una finalità pubblica in quanto intende raccogliere le sfide sanitarie dell'Europa come la resistenza antimicrobica, le malattie rare e i vaccini. Di fatto, il regolamento n. 557/2014 del Consiglio specifica che l'IMI2 dovrebbe concentrare l'attenzione sui medicinali prioritari identificati dall'OMS e aumentare le percentuali di successo delle sperimentazioni cliniche. Dall'altro lato, è definita dalla logica della concorrenza, in quanto intende anche garantire che l'industria farmaceutica europea resti competitiva. L'IMI ha la propria agenda di ricerca strategica e finanzia progetti selezionati con inviti a presentare proposte. Finanzia, in particolare, progetti di ricerca collaborativa proposti da consorzi, che possono comprendere università, centri di ricerca, organizzazioni di pazienti, enti di regolamentazione nel campo dei medicinali, industrie farmaceutiche e di altro tipo, a eccezione delle grandi aziende. I risultati delle ricerche, compresi i relativi diritti, vanno ai partecipanti ai progetti. Le questioni di proprietà intellettuale sono concordate prima del lancio del progetto.

Nel 2021-2027, l'IMI sarà sostituita da un'iniziativa più ambiziosa denominata Iniziativa per l'innovazione nel settore della salute (Innovative Health Initiative, IHI), nell'ambito del cluster "Salute" del pilastro 2 di Orizzonte Europa. L'IHI non è intesa come la diretta prosecuzione dell'IMI2, ma avrà invece un campo di intervento ampliato con l'inclusione di nuovi ambiti tecnologici (medtech, biotech, vaccini, digitale), oltre al settore farmaceutico. Cinque associazioni di settore (EFPIA, COCIR, MedTech Europe, EuropaBio e Vaccines Europe) che rappresentano le industrie farmaceutiche, biotech e delle tecnologie mediche che operano in Europa si sono riunite per collaborare all'agenda di ricerca strategica dell'IHI, che è ancora in fase di sviluppo. Secondo il progetto di proposta (cfr. CE, 2020), l'IHI coprirà una serie di campi delle tecnologie sanitarie e aree terapeutiche, con attività che comprendono, a titolo esemplificativo: scoperta; sviluppo e test; sostegno a studi post-lancio (ad es. sviluppo di metodologie per la valutazione della sicurezza; risultati sanitari o per la valutazione economico-sanitaria); attività di pre-standardizzazione; scienza a fini normativi; piloti/prova della fattibilità. Il bilancio non è ancora stato definito. Quello che è chiaro è il modello di finanziamento, che sarà caratterizzato da un rapporto obbligatorio 50/50 tra contributi in natura e finanziamenti dell'UE a livello di progetto.

Infine, nel panorama dell'UE della ricerca in ambito sanitario è presente EIT Health, un'organizzazione senza scopo di lucro di diritto tedesco istituita nel 2015. La sua sede si trova a Monaco di Baviera, in Germania, ma ha una rappresentanza paneuropea attraverso sei hub di innovazione regionali (in Germania, Francia, Spagna, Regno Unito-Irlanda, Belgio-Paesi Bassi, Scandinavia) che operano come organizzazioni indipendenti collegate a EIT Health. Per il periodo attuale (2016-2022), EIT Health ha un bilancio indicativo di 2,2 miliardi di euro (cfr. EIT Health, 2018). Di questi, circa 455 milioni provengono dal programma Orizzonte 2020. Il bilancio restante proviene dalle entrate e risorse proprie dei partner (circa 1,8 miliardi) nonché da finanziamenti privati e/o pubblici a livello nazionale, regionale e dell'UE (circa 10,4 milioni). Tra il 2016 e il 2022, la strategia EIT Health concentra le sue attività negli ambiti della vita salutare e dell'invecchiamento attivo, nonché sul miglioramento e la sostenibilità dei sistemi sanitari in Europa, affrontando in tal modo le sfide poste dall'aumento delle malattie croniche e dall'invecchiamento della popolazione. Nei primi quattro anni di attività (2016-2019), EIT Health ha sostenuto il lancio di 87 prodotti o servizi. Tuttavia, secondo la strategia rivista pubblicata nel maggio 2020, l'iniziativa non è sufficientemente sostenibile. In futuro, pertanto, restringerà le sue attività concentrandole sullo sviluppo di soluzioni di alto valore per trasformare l'assistenza sanitaria, sulla creazione e la crescita di aziende europee nell'ambito dell'assistenza sanitaria nonché sull'educazione degli imprenditori, degli agenti di cambiamento e dei professioni che rendano tutto questo possibile.

Un tratto essenziale del partenariato sotto forma di imprese comuni o di organizzazioni senza scopo di lucro è che anche se tutte hanno agende strategiche che ne orientano le operazioni, si tratta di iniziative dal basso verso l'alto. In altre parole, esse finanziano i progetti proposti da diverse comunità di ricerca senza una rigorosa convergenza verso un obiettivo comune.

Oltre alle infrastrutture e ai consorzi che operano a livello europeo, esiste un numero elevato di infrastrutture di ricerca finanziate con denaro pubblico a livello nazionale.

2.2.7.3 I limiti dell'attuale approccio strategico europeo

Come visto in precedenza, le entità e iniziative di R&S all'interno dell'UE non mancano. Tuttavia, le istituzioni europee, rispetto alle agenzie del governo federale degli Stati Uniti, tendono a disperdere le risorse in varie iniziative e organizzazioni sovrapposte che perseguono i propri obiettivi senza un meccanismo di coordinamento. Di conseguenza, i progetti finanziati non possiedono la massa critica necessaria a conseguire gli obiettivi programmatici dell'UE.

I programmi e le iniziative dell'UE hanno spinto in avanti la R&S nell'ambito della salute, ma secondo il Scientific Panel for Health (2018), sono insufficienti. Secondo tale relazione, mancano ancora la massa critica, la continuità dei finanziamenti, il coordinamento e la visione all'interno dell'UE e tra l'Unione e gli Stati membri necessari alla ricerca in ambito biomedico e sanitario. Tale situazione è in contrasto con quanto accade negli USA, dove gli istituti di ricerca sponsorizzati dal governo (cfr. riquadro 3) hanno bilanci considerevoli (per finanziare sia l'attività di ricerca di terzi sia le ricerche interne) e proprie tabelle di marcia per la ricerca.

Riquadro 3. Panorama degli Stati Uniti

Negli Stati Uniti vi sono alcuni esempi eccezionali di istituti di ricerca sponsorizzati dal governo nel settore biomedico, segnatamente gli Istituti nazionali per la salute (National Institutes of Health, NIH) e l'Autorità per la ricerca e lo sviluppo avanzati in campo biomedico (Biomedical advanced research and development authority, BARDA).

Il National Institute of Health (NIH) è il più grande finanzitore pubblico della ricerca biomedica al mondo. La ricerca finanziata dall'NIH ha portato a innovazioni radicali e a nuovi trattamenti, aiutando le persone a vivere più a lungo e in salute, e a creare le fondamenta della ricerca che alimenta le scoperte. Oltre l'80 % dei finanziamenti dell'NIH è assegnato alla ricerca esterna, soprattutto tramite quasi 50.000 contributi su base competitiva a oltre 300.000 ricercatori di più di 2.500 università, facoltà di medicina e altri istituti di ricerca in ogni Stato USA. Circa il 10 % del bilancio dell'NIH sostiene progetti condotti da quasi 6.000 scienziati nei propri laboratori, la maggior parte dei quali si trova nel campus NIH di Bethesda, Maryland. I finanziamenti per l'NIH provengono principalmente da leggi annuali per gli stanziamenti a favore del lavoro e dell'istruzione, con un importo aggiuntivo più piccolo per il programma Superfund Research proveniente dagli stanziamenti per Interni/Ambiente. Queste due leggi forniscono all'NIH autorità discrezionale di bilancio. Nel 2020, il bilancio dell'NIH è stato di 41,7 miliardi di dollari e tale istituto ha ricevuto stanziamenti supplementari di emergenza con tre leggi relative al coronavirus, per un totale di oltre 3,59 miliardi di dollari. La richiesta dell'amministrazione per il bilancio dell'esercizio 2021, come modificata da una lettera del marzo 2020, propone per il programma di tale esercizio 39,133 miliardi di dollari, con una riduzione del 6,1 % rispetto al programma per l'esercizio 2020.

La BARDA, che riferisce all'Ufficio del Segretario aggiunto per la preparazione e la risposta (Assistant Secretary for Preparedness and Response) del dipartimento statunitense per la salute e i servizi umani (Department of Health & Human Services) è stata istituita per aiutare a garantire la sicurezza degli USA contro minacce chimiche, biologiche, radiologiche e nucleari, oltre che dall'influenza pandemica (IP) e dalle malattie contagiose emergenti. La BARDA sostiene la transizione di contromisure mediche quali vaccini, farmaci e strumenti diagnostici dalla ricerca allo sviluppo avanzato fino alla valutazione ai fini dell'approvazione da parte dell'FDA e dell'inserimento nelle scorte strategiche nazionali. Il sostegno della BARDA comprende finanziamenti, assistenza tecnica e servizi essenziali, che vanno da una rete di organizzazioni per la ricerca clinica ai centri per l'innovazione nello sviluppo avanzato e nella produzione (Centers for Innovation in Advanced Development and Manufacturing) fino a una rete di riempimento/confezionamento. La BARDA sostiene un portafoglio diversificato di contromisure mediche, e tali prodotti hanno ottenuto in totale 57 autorizzazioni, licenze o clearance da parte dell'FDA. La richiesta per l'esercizio 2021 è di 1,4 miliardi di dollari, ovvero 150 milioni di dollari in meno rispetto al bilancio approvato per l'esercizio 2020. La BARDA collabora con partner pubblici e privati per sostenere la transizione dei candidati per le contromisure mediche dalle prime fasi di sviluppo fino alle fasi avanzate e conclusive di sviluppo e approvazione. Finora la BARDA ha portato con successo 54 prodotti innovativi dinanzi alla Food and Drug Administration per l'approvazione, di cui 10 nel corso del solo 2019.

Fonte: elaborazione degli autori sulla base di www.nih.gova e www.phe.gov/about/barda/Pages/default.aspx

L'approccio dell'UE in materia di finanziamenti per la ricerca sanitaria presenta due inconvenienti principali:

- **In primo luogo è una questione di scala e di assenza di concentrazione dei finanziamenti.** Come si è visto nella sezione 2.2.6, nel periodo 2021-2017, tramite il programma "UE per la salute" e Orizzonte Europa, si prevede che la Commissione europea mobiliti all'incirca 13 miliardi di euro per la R&S nell'ambito della salute, o 1,86 miliardi all'anno, ovvero una modesta frazione del bilancio unico dell'NIH per il 2021 (circa 39 miliardi di dollari) e notevolmente inferiore anche al programma di ricerca intra muros (Intramural Research Program) dell'NIH, con circa 4 miliardi di dollari all'anno. Secondo Bouillon et al (2015), gli investimenti pubblici nell'ambito della ricerca biomedica e sanitaria negli Stati Uniti sono fino a tre volte superiori, per persona all'anno, rispetto all'Unione europea. La questione della massa critica è ulteriormente esacerbata dal ricorso al meccanismo degli appalti, che spalmano risorse dell'ordine di pochi milioni di euro su diversi anni per ciascun progetto. La dispersione dei finanziamenti si unisce all'"ampiezza" delle missioni europee di R&I, che possono facilmente contenere una vasta gamma di progetti non chiaramente collegati a un obiettivo comune ambizioso (Mazzucato, 2018).
- **In secondo luogo è una questione di predilezione per il breve termine e di continuità**. Gli appalti per i programmi europei che finanziano la ricerca e innovazione in ambito biomedico e sanitario si concentrano in genere su progetti collaborativi a breve termine di 3-5 anni proposti da consorzi temporanei di università e istituti di ricerca, e solo marginalmente da imprese; tuttavia, il ciclo di innovazione nei progetti farmaceutici e biomedici è lungo, all'incirca 10 anni (Scientific Panel for Health, 2018). Pertanto, il sistema di finanziamenti dell'UE tende ad attirare università e altri istituti, che hanno un bisogno cronico di finanziamenti per realizzare le proprie strategie e progetti, invece di progetti collaborativi su vasta scala che richiedono finanziamenti duraturi e stabili. Di fatto, come osserva Scientific Panel for Health (2018), la mancanza di continuità nei finanziamenti mette a repentaglio la sostenibilità dei progetti collaborativi di ricerca.

Aumentare i finanziamenti per la ricerca all'interno di un sistema frammentato e a breve termine non è la strategia migliore per affrontare i fallimenti del mercato menzionati nella presente relazione e per far sì che l'Europa sia all'avanguardia della ricerca biomedica e farmaceutica.

3. Risultati dell'indagine rivolta agli esperti

3.1 Metodi impiegati per l'indagine rivolta ai portatori di interessi esperti

Il tema dell'indagine è stato ulteriormente esplorato tramite interviste semistrutturate rivolte a esperti internazionali selezionati. La strategia dell'indagine è presentata brevemente nel prosieguo.

È essenziale sottolineare che i dati raccolti tramite ricerca qualitativa non sono riproducibili e l'attenzione è incentrata non sull'affidabilità e la generalizzabilità, ma sulla spiegazione del ragionamento dietro ai dati primari che altrimenti potrebbe essere omesso. Tuttavia, il campione è sufficientemente ampio per concludere che se il gruppo molto eterogeneo di portatori di interessi provenienti da diversi contesti socioculturali concorda sull'affermazione o l'azione da intraprendere, ciò potrebbe essere più affidabile della ricerca qualitativa tradizionale, che in genere è basata su campioni più piccoli.

3.1.1 Reclutamento dei partecipanti

3.1.1.1 Prima serie - Interviste pilota

Il processo dell'indagine è stato avviato con alcune interviste pilota effettuate dal ricercatore principale al fine di raccogliere le opinioni preliminari riguardo all'argomento dello studio da un elenco ristretto di portatori di interessi selezionati e il feedback sul questionario. Le interviste sono state utili anche per raccogliere documenti ed essere consigliati riguardo ad altre persone da intervistare.

I potenziali partecipanti alle interviste pilota sono stati selezionati d'intesa con il Comitato STOA con un metodo di campionamento a scelta ragionata. In totale, alle interviste pilota hanno partecipato 13 persone per conto di 10 diverse organizzazioni. Gli intervistati sono stati distribuiti in modo uniforme tra i gruppi di portatori di interessi (cfr. tabella 4 di seguito) partecipanti.

3.1.1.2 Seconda serie

Dopo le interviste pilota, è stata lanciata un'indagine più ampia. Sono stati identificati 124 candidati per le interviste secondo diversi criteri, compresa la reputazione internazionale e la loro posizione in organizzazioni chiave. Tra questi, 51 hanno accettato l'intervista e sono stati intervistati. Alla fine, le risposte di 43 intervistati (appartenenti a 38 diverse organizzazioni) sono state ritenute sufficientemente complete da essere analizzate. Non è stato insolito che l'intervistato fosse accompagnato da un avvocato o da un collega che non ha partecipato all'intervista. In altri casi, tuttavia, anche le opinioni del partecipante aggiuntivo sono state registrate. Sono state essenziali in presenza di divergenze di opinioni dato che, secondo Wilson et al. (2016), in questo modo si può avere una comprensione più approfondita del ragionamento della persona.

Gli intervistati sono stati distribuiti in modo uniforme tra i gruppi dei portatori di interessi (cfr. tabella 4).

Tabella 4 – Numero di esperti intervistati per gruppo di portatori di interessi

Gruppo di portatori di interessi	1ª SERIE (PILOTA) Numero di esperti intervistati	2ª SERIE Numero di esperti intervistati
Ricercatori, medici e responsabili della ricerca	3 (3)	14 (12)
Rappresentanti dell'industria farmaceutica	2 (2)	8 (8)
Esperti di salute pubblica	3 (3)	11 (11)
Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali	5 (2)	10 (7)
TOTALE	13 (10)	43 (38)

Nota: il numero delle organizzazioni a cui appartengono gli intervistati è indicato tra parentesi.
Fonte: autori

In totale, sono stati inseriti nello studio 56 partecipanti provenienti da 48 diverse organizzazioni.

3.1.2 Preparazione delle interviste

Una volta mostrato interesse a partecipare rispondendo all'invito rivoltogli, ciascun intervistato ha ricevuto la guida all'intervista ovvero le domande che sarebbero state poste durante l'intervista. In questo modo gli intervistati hanno potuto preparare le risposte in anticipo, il che ha migliorato lo svolgimento generale della sessione di interviste. Il questionario dell'intervista è stato concepito sulla base di un esame preliminare della letteratura e degli articoli di stampa disponibili, adeguandolo sulla base dei commenti trasmessi alla nostra controparte presso lo STOA, ed è stato testato con interviste pilota. Gli intervistati, inoltre, sono stati informati del fatto che le loro risposte sarebbero state registrate, pur rimanendo anonime in qualsiasi relazione e pubblicazione.

3.1.3 Tempistiche e aspetti logistici delle interviste

La maggior parte delle interviste è stata condotta tramite sistemi di videoconferenza (Skype®, Zoom®. Teams® e Google Meet®) tra gennaio e maggio 2021. Un piccolo numero di interviste è stato effettuato per iscritto, sempre dopo una telefonata per spiegare e discutere gli obiettivi. Per ridurre al minimo i bias dovuti alla varianza del rilevatore, il ricercatore principale, Prof. Massimo Florio, si è occupato di eseguire personalmente tutte le interviste pilota, con l'assistenza di almeno uno dei membri del team. La seconda serie di interviste è stata eseguita dal dott. David Anthony Procházka dell'Università di economia e commercio di Praga.

Le sessioni sono state registrate con l'ausilio del software MP3 Skype Recorder o della funzione Zoom Recorder. Tuttavia, al fine di tutelare la vita privata dei partecipanti, le registrazioni delle interviste non contenevano i nomi degli intervistati. È stato eseguito un backup del file audio file, poi conservato in un chiavetta USB dopo ciascuna intervista, per evitare la perdita di dati. Tutti i file saranno distrutti una volta concluso lo studio. Tutti questi aspetti sono stati menzionati durante l'intervista affinché i partecipanti fossero consapevoli delle modalità di trattamento dei loro dati.

3.1.4 Contenuto delle interviste

Era stato deciso che a tutti gli intervistati sarebbero state fatte le medesimo domande nello stesso ordine, per consentire confronti e ridurre al minimo il rischio di bias dovuto agli effetti di ordine. Alcune domande, tuttavia, hanno dovuto essere adattate affinché fossero compatibili con ogni singolo gruppo di portatori di interessi. Inoltre, in base alle risposte fornite dai partecipanti, potrebbero essere state poste domande aggiuntive allo scopo di chiarire ulteriormente i punti di

vista degli intervistati, mentre in alcuni casi questi ultimi hanno rifiutato di rispondere a una o più domande perché non si consideravano sufficientemente esperti in merito allo specifico argomento.

La guida all'intervista è riportata nell'allegato 1.

3.1.5 Condotta etica

In sintesi, la consultazione ha seguito la seguente condotta:

1. Il potenziale intervistato è stato avvicinato tramite un'e-mail di invito con allegata Lettera di raccomandazione dello STOA;
2. se il potenziale intervistato ha accettato l'intervista, è stato fornito il questionario e sono stati fissati la data e l'ora dell'incontro;
3. i portatori di interessi hanno accettato che la trascrizione dell'intervista fosse cancellata dopo l'analisi;
4. agli intervistati è stato assicurato quanto segue:

    a) Il loro nome non sarà menzionato in nessuna parte dello studio. Sarà condiviso solo con lo STOA e con il ricercatore principale ai fini della corretta categorizzazione all'interno della ricerca.
    b) I dati saranno immediatamente anonimizzati ai fini dell'analisi. Dopo l'esecuzione dell'analisi, il codice di anonimizzazione sarà cancellato.
    c) I dati (registrazione, trascrizioni, ecc.) saranno cancellati dopo l'esecuzione dell'analisi.

3.1.6 Analisi dei dati

Al fine di trattare le informazioni raccolte attraverso le interviste, è stata impiegata un'analisi tematica. Braun e Clark (2006) definiscono l'analisi come un metodo di identificazione, analisi e pubblicazione di modelli (argomenti) nei dati ottenuti. A tale scopo, le trascrizioni delle interviste sono state analizzate per acquisire ed esaminare tematiche comuni.

Bryman (2016) definisce un codice come un simbolo o etichetta assegnato a una sezione di testo per classificarlo o categorizzarlo. Alle domande, concetti e argomenti pertinenti della ricerca nelle trascrizioni sono assegnati codici univoci. Il processo di codificazione riduce grandi quantità di testo in piccole parti significative che sono più semplici da leggere e comprendere. Dato che si tratta di un'analisi induttiva e non di un processo lineare, il processo di codificazione richiede di andare avanti e indietro diverse volte per trovare quello che è pertinente per una data categoria di portatori di interessi. Grazie all'impiego dei codici, è stato possibile organizzare in modo utile le informazioni di diversi intervistati ed esaminarle in modo incrociato. Quando la codifica dei dati è stata completata, è stata eseguita la ricerca degli argomenti pertinenti nelle varie trascrizioni e poi sono stati di nuovo combinati.

3.2 Risultati

I risultati dell'indagine sono presentati di seguito sulla base delle tematiche principali che sono state trattate durante le interviste. Le domande complete sono riportate nei riquadri sotto ogni sottotitolo. Le risposte raccolte sono state presentate in forma aggregata al fine di garantire l'anonimato. I risultati fanno riferimento al consenso globale (cfr. riquadri di sintesi) e a ciascun gruppo di portatori di interessi, che come già detto sono:

- ricercatori, medici e responsabili della ricerca;
- rappresentanti dell'industria farmaceutica;
- esperti di salute pubblica;
- Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali.

Quando si forniscono le risposte in base ai gruppi, sono indicati solo i risultati selezionati che qualificano il punto di vista globale del gruppo o le opinioni dissenzienti, senza che occorra ripetere il consenso generale riportato nel riquadro di sintesi.

3.2.1 Questioni urgenti

Domanda 1. In che misura percepisce come questioni urgenti quanto segue?

a) Il disallineamento tra l'attività di R&S dell'industria farmaceutica e le priorità di salute pubblica;
b) i rendimenti inadeguati per i contribuenti rispetto alle risorse pubbliche fatte confluire nell'attività di R&S farmaceutica;
c) l'accesso ai medicinali e la loro accessibilità economica.

Sintesi

- In generale e all'interno di ciascuno dei quattro gruppi di portatori di interessi è emerso un forte consenso maggioritario che:
- a) il disallineamento tra l'attività di R&S dell'industria farmaceutica e le priorità di salute pubblica e
- c) l'accesso ai medicinali e la loro accessibilità economica

  sono due questioni fondamentali che devono essere affrontate da una nuova politica farmaceutica europea.

- Di fatto, la questione del disallineamento delle priorità è stato indicato come importante o molto importante da tutti gli intervistati, indipendentemente dalla categoria del portatore di interessi, con solo un'opinione dissenziente.
- La questione dell'accesso e dell'accessibilità economica dei medicinali è ritenuta importante o molto importante dalla maggior parte degli intervistati, con opinioni dissenzienti limitate.
- La questione dei rendimenti inadeguati per i contribuenti rispetto alle risorse pubbliche fatte confluire nella R&S farmaceutica (questione b) della domanda summenzionata) è considerata importante da tutti gli intervistati. Rispetto a tutte le altre questioni, tuttavia, è percepita come meno urgente nella prospettiva di una politica, con alcune opinioni diverse nel gruppo dei portatori di interessi.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Solo un intervistato ha risposto che l'accesso ai medicinali e la loro accessibilità economica è irrilevante nell'UE dato che l'accesso alla maggior parte dei medicinali è garantito, il che significa che ognuno può ottenere il medicinale di cui ha bisogno all'interno dell'UE. Questa opinione è considerata un "outlier", non sostenuta da ulteriori evidenze durante le interviste.
- Due degli intervistati hanno affermato che i contribuenti non dovrebbero considerare principalmente i rendimenti per le risorse fatte confluire, ma concentrare l'attenzione soprattutto (solo) sui benefici che essere creano, indipendentemente dai costi.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- La maggior parte degli intervistati ha rivelato di essere consapevole del disallineamento delle priorità tra gli attori privati e quelli pubblici in ambito farmaceutico. Tale constatazione è significativa e, in certa misura, inattesa, dato che l'esame della letteratura avrebbe suggerito un atteggiamento più difensivo.

- Secondo un intervistato, il disallineamento delle priorità è più una questione di ritardo di sviluppo della scienza fondamentale che di mancanza di interesse dell'industria nei confronti di determinate aree. In particolare, le malattie neurodegenerative sono state citate come esempio di area terapeutica in cui il fallimento è dovuto alla mancanza di conoscenze scientifiche. Sebbene si tratti di un'opinione outlier, in certa misura, è supportata da un ragionamento strutturato riguardo ad alcune lacune fondamentali anche nella ricerca di base.
- Alcuni intervistati hanno menzionato la natura del mercato e dei beni per giustificare i finanziamenti pubblici per la ricerca e il livello dei rendimenti per l'industria farmaceutica.
- Per quanto concerne l'accessibilità economica dei medicinali, un intervistato ha dichiarato che l'industria farmaceutica deve praticare prezzi diversi in base alla regione del mondo, ovvero prezzi più elevati nei paesi che possono permetterseli, al fine di affrontare le malattie a livello mondiale. Un altro intervistato ha sottolineato che i prezzi elevati sono anche dovuti alla pesante regolamentazione, in particolare all'interno del mercato dell'UE.

Esperti di salute pubblica

- Secondo vari intervistati, la pandemia di COVID-19 ha esposto integralmente i problemi dovuti ai disallineamenti delle priorità di investimento. Secondo questi esperti, c'è stata carenza di investimenti nella R&S sulle malattie virali da parte dell'industria, nonostante i segnali della presenza di rischi pandemici quanto meno dopo la SARS-CoV-1.
- Alcuni intervistati hanno affermato che il disallineamento fa parte della natura stessa della forma che caratterizza attualmente il sistema, dato che l'obiettivo principale dell'industria farmaceutica è creare valore per i propri azionisti.
- Mentre gli intervistati concordano in generale sul fatto che le priorità pubbliche non sono un principio guida per l'industria farmaceutica, alcuni di essi suggeriscono che in determinati casi vi può essere, in una certa misura, un allineamento degli interessi in alcuni ambiti. Ad esempio, l'attività di R&S nell'ambito del cancro è una priorità degli organismi sanitari pubblici europei, considerato l'invecchiamento della popolazione, e qui emerge una sovrapposizione tra obiettivi dell'industria e del settore pubblico, quanto meno in termini di ambito della R&S.
- Gli esperti concordano che vi sono aree terapeutiche, come le malattie rare o i medicinali pediatrici, che sono neglette in termini di R&S a causa della mancanza di redditività attesa da parte dell'industria. Pertanto non vi sono aspettative che l'industria cambi direzione senza finanziamenti o altri incentivi da parte dei governi.
- Secondo vari intervistati, la questione dell'accessibilità economica è particolarmente pertinente per i prodotti che beneficiano dello status di orfani. Quest'ultimo era stato concepito in origine per incoraggiare l'attività di R&S per le malattie rare, ma ora è spesso utilizzato per creare un'esclusiva di mercato. Il risultato è che i farmaci orfani sono molto costosi. All'altra estremità della scala, i medicinali generici sono talvolta così economici che non esiste più l'incentivo per il settore commerciale a produrli ("*Troppo economici per essere sostenibili da un punto di vista privato*"). Ciò può creare carenze e dipendenza da un unico produttore, che in genere si trova in Cina.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Solo un intervistato ha affermato che il disallineamento delle priorità non è una questione importante. Si è trattato dell'opinione atipica di una sola persona.
- Secondo alcuni intervistati, le autorità pubbliche riescono a vedere chiaramente le esigenze sanitarie, ma spesso hanno scarso potere contrattuale rispetto all'industria farmaceutica per risolvere i disallineamenti. Secondo questi intervistati, alle aziende farmaceutiche che operano nell'UE potrebbero servire rapporti più solidi e affidabili. Tali rapporti dovrebbero

offrire stabilità all'industria farmaceutica affinché investa in un'attività di R&S allineata agli obiettivi pubblici dell'UE.

3.2.2 Creazione di una nuova infrastruttura pubblica europea per i medicinali

Domanda 3. Al di là di un meccanismo di emergenza, come commenterebbe l'eventuale idea di creare un'infrastruttura pubblica europea permanente di R&S in ambito farmaceutico (ad es. basata sui modelli di CERN, EMBL, ESA o ERIC) incaricata della R&S e dell'intera catena del valore farmaceutica in aree in cui l'industria ha un interesse limitato o dove i prezzi fanno sorgere preoccupazioni di tema di accessibilità economica?

Domanda 17. Secondo Lei, perché l'UE non si è ancorata dotata di un'infrastruttura indipendente per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali?

a) Scarso interesse da parte degli Stati membri dell'UE;
b) il mandato delle istituzioni europee nel settore della salute è ancora troppo limitato;
c) mancanza di un reale interesse politico a livello delle istituzioni dell'UE fino ad ora;
d) resistenza e opposizione delle Big Pharma;
e) la maggior parte della produzione è delocalizzata e un ritorno alla produzione nell'UE appare improbabile;
f) altro (precisare).

Sintesi

- In genere, il concetto globale è considerato buono, con numerose possibilità di colmare le lacune che l'industria farmaceutica non riesce a superare. Il sostegno è molto più forte all'interno di tutti i gruppi se l'infrastruttura pubblica europea permanente è incentrata principalmente sugli antibiotici e i farmaci orfani e se la ricerca non va al di là delle lacune identificate/concordate. Aree più redditizie dovrebbero essere lasciate al settore privato, secondo alcuni intervistati.
- Emerge anche un consenso più ampio riguardo al fatto che lo scarso interesse da parte degli Stati membri dell'UE e l'assenza di un autentico interesse politico a livello delle istituzioni dell'UE costituiranno ostacoli formidabili da superare per la creazione di tale infrastruttura. La maggiore parte degli intervistati concorda anche che il mandato delle istituzioni europee nel settore della salute è attualmente troppo limitato. La resistenza e l'opposizione delle Big Pharma è considerata meno preoccupante della mancanza di sostegno da parte delle istituzioni e degli Stati membri dell'UE.
- La maggior parte degli intervistati è a conoscenza della recenti proposte della Commissione europea riguardo al ruolo rafforzato dell'EMA e dell'ECDC nonché in merito alla possibile creazione dell'HERA. Ciò premesso, la maggior parte degli intervistati vede un beneficio nell'avere una nuova infrastruttura pubblica europea permanente per l'attività di ricerca e sviluppo in ambito farmaceutico.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- In questo gruppo le opinioni non sono concordi. Benché pochi esperti appoggino pienamente l'idea nella sua forma attuale, i punti di vista della maggior parte dei "ricercatori, medici e responsabili della ricerca" variano dal puro scetticismo riguardo al successo di tale infrastruttura se incentrata sullo sviluppo dei farmaci, al sostegno limitato. Tale sostegno è subordinato al fatto che l'infrastruttura sia incentrata solo sugli antibiotici e le malattie orfane.
- Emerge un consenso prevalente riguardo al fatto che la questione è che la produzione viene delocalizzata eccessivamente e che un ritorno alla produzione nell'UE, pertanto, appare improbabile. Vi sono, tuttavia, pareri fortemente dissenzienti riguardo a tale aspetto, che

affermano che tale punto non è essenziale ai fini dell'istituzione di un'infrastruttura biomedica pubblica indipendente.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- In genere, il concetto di un'infrastruttura europea è visto come una buona idea, a condizione che a) sia assicurata la cooperazione con l'industria; e b) la nuova infrastruttura sia incentrata sulle aree che non sono redditizie per l'industria. Di fatto, per l'industria sarebbe vantaggioso avere un partner forte nell'UE di cui potersi fidare. Si tratta di un risultato importante che emerge dall'indagine, che suggerisce che l'industria potrebbe adottare una posizione più favorevole in presenza di un partenariato tra investimenti pubblici e privati.
- Uno solo intervistato del gruppo ha espresso dissenso, affermando che se la nuova infrastruttura si concentrerà anche sulle aree farmaceutiche redditizie, ciò potrebbe creare tensioni tra l'industria e l'UE e provocare un trasferimento delle operazioni al di fuori dell'Unione.

Esperti di salute pubblica

- Gli intervistati sostengono il concetto prevalentemente senza opinioni dissenzienti.
- Alcuni intervistati hanno sottolineato che l'HERA e tale nuova infrastruttura pubblica europea permanente nell'ambito dell'attività di R&S farmaceutica dovrebbero coordinare in qualche modo i loro sforzi, dato che entrambe le istituzioni sono destinate a costruire una robusta catena del valore.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali.

- Gli intervistati sostengono il concetto prevalentemente senza opinioni dissenzienti. Questo gruppo ritiene che tale nuova Infrastruttura europea permanente dovrebbe concentrare gli sforzi sul sostegno allo sviluppo di medicinali e altre tecnologie sanitarie per far fronte alle priorità sanitarie pubbliche, in particolare nelle situazioni che comportano minacce sanitarie transfrontaliere. Dovrebbe esservi una forte gestione da parte del settore pubblico, che miri a massimizzare il ritorno sugli investimenti pubblici garantendo che i prodotti finali siano ampiamente disponibili ed economicamente accessibili.
- L'eventuale resistenza e opposizione da parte delle Big Pharma alla creazione di tale infrastruttura è considerata un problema reale all'interno di questo gruppo.

3.2.3 Priorità

Domanda 4. Come elencherebbe le priorità, in una prospettiva di salute pubblica, riguardo a un'agenda e a un'infrastruttura di ricerca in ambito farmaceutico sponsorizzata dall'Europa?

a) Resistenza antimicrobica
b) Vaccini
c) Farmaci antivirali
d) Malattie neurodegenerative
e) Cancro
f) Malattie rare e farmaci orfani
g) Generici di alta qualità e a costi accessibili
h) Studi di riposizionamento dei farmaci esistenti
i) Ricerca sul controllo e la prevenzione delle malattie
j) Raccolta e accessibilità dei dati sanitari digitali
k) Medicinali personalizzati
l) Altro (precisare)

Sintesi

- Gli intervistati sono stati d'accordo quasi all'unanimità che la missione dell'infrastruttura europea dovrebbe essere incentrata sulla resistenza antimicrobica e i farmaci antivirali (in particolare, tutti gli intervistati considerano una necessità urgente e importante che l'infrastruttura proposta sia coinvolta nei farmaci per la resistenza antimicrobica).
- Le malattie neurodegenerative sono state la seconda preoccupazione più pressante, appena dietro le suddette priorità. Vi sono stati principalmente sostenitori in tutte le altre questioni nonché oppositori con opinioni più o meno contrarie. Molti intervistati, ad esempio, ritengono che la R&S sul cancro dovrebbe essere di interesse primario; tuttavia, vari esperti sottolineano che i farmaci in quest'ambito sono e saranno redditizi per l'industria farmaceutica; pertanto, non occorre che diventino una priorità per questa infrastruttura.
- Le voci che hanno ottenuto il sostegno minore sono state: generici di alta qualità e a costi accessibili e ricerca sul controllo e la prevenzione delle malattie. Un numero elevato di intervistati di tutti i gruppi ha definito queste due voci come meno importanti delle altre o non importanti, cosicché la nuova infrastruttura non dovrebbe occuparsene.
- Alcuni intervistati hanno sottolineato che la missione dovrebbe essere definita eseguendo un'analisi dettagliata dell'agenda di ricerca europea in materia di salute e un'analisi delle necessità/opportunità in ciascuna delle aree elencate nella domanda. In questo modo si consentirebbe la mappatura delle lacune esistenti in ciascuna area.
- Per quanto riguarda gli "studi di riposizionamento dei farmaci esistenti" e la "raccolta e accessibilità dei dati sanitari digitali", molti intervistati hanno sottolineato che tali questioni possono facilmente trovarsi all'intersezione e all'interno di diverse aree terapeutiche, pertanto potrebbero richiedere una struttura organizzativa diversa se inserite nella missione.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Molti intervistati di questo gruppo hanno citato non solo la resistenza antimicrobica, ma anche la priorità delle malattie infettive, in generale.
- Un intervistato ha sottolineato che i medicinali e i dispositivi per le malattie rare dovrebbero essere citati chiaramente quale parte della missione della nuova infrastruttura. Non dovrebbero restare celati nell'ambito di aree in cui l'industria ha un interesse limitato o dove i prezzi fanno sorgere preoccupazioni di accessibilità economica.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- In generale, gli intervistati sostengono il concetto di un'infrastruttura europea qualora la sua missione sia incentrata sulla ricerca nell'ambito della resistenza antimicrobica. Di fatto, secondo molti intervistati di questo gruppo, l'industria affronta costi elevati per lo sviluppo di nuovi farmaci per la resistenza antimicrobica, ma non ha quasi alcuna possibilità di immetterli sul mercato.

Esperti di salute pubblica

- La maggior parte delle possibilità elencate nella domanda è considerata una priorità importante per la nuova infrastruttura europea. Solo gli studi di riposizionamento dei farmaci esistenti hanno un sostegno inferiore all'interno del gruppo e non sono considerati altrettanto importanti.
- Vi è la forte convinzione è che l'UE debba spendere di più nelle tecnologie sanitarie per essere preparata a minacce incombenti quali la resistenza antimicrobica.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Esiste un ampio consenso riguardo al fatto che è opportuno assegnare una priorità più elevata ai trattamenti per le minacce per la salute a carattere transfrontaliero.
- I generici di alta qualità e a costi accessibili, gli studi di riposizionamento dei farmaci esistenti e la ricerca sul controllo e la prevenzione delle malattie sono considerati altrettanto importanti, ma non quanto il resto dell'elenco.

3.2.4 Fasi del ciclo di vita farmaceutico

Domanda 5. Secondo Lei, in quali fasi del ciclo farmaceutico dovrebbe essere coinvolta tale infrastruttura? Perché?

a) Applicazioni di sanità digitale e IA
b) Ricerca di base (scoperta dei farmaci)
c) Sviluppo preclinico
d) Sviluppo (sperimentazioni cliniche: fase 1, fase 2, fase 3)
e) Studi comparativi sull'efficacia e il rapporto costo/efficacia dei farmaci
f) Registrazione
g) Produzione
h) Distribuzione
i) Controlli post-immissione in commercio

Sintesi

- Le opinioni sono più divise riguardo a questa domanda che per quelle precedenti. Il dato interessante è che le differenze sono più tra i gruppi che all'interno dei gruppi, come indicato nel prosieguo.
- Tutti i gruppi condividono un consenso molto vasto riguardo alla necessità di concentrare l'attenzione sulle sperimentazioni cliniche, ma la gamma di opinioni è ampia, con il sostegno all'intero ciclo o a un ambito di intervento esteso dell'infrastruttura in ordine discendente dagli "Esperti di salute pubblica", i "Ricercatori, medici e responsabili della ricerca", le "Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali" e i "Rappresentanti dell'industria farmaceutica".

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Gli intervistati di questo gruppo tendono a preferire che l'infrastruttura ponga l'accento sulle prime cinque fasi. Le ultime fasi sono considerate parte del campo che l'infrastruttura pubblica non dovrebbe controllare, o dove è irrealistica la sua presenza, e che dovrebbe solo sponsorizzare. L'infrastruttura, tuttavia, potrebbe fornire opportunità di finanziamento.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- Gli intervistati di questo gruppo tendono a preferire che l'infrastruttura ponga l'accento sulla fase più costosa delle sperimentazioni cliniche (fase 3).
- Alcuni intervistati hanno sottolineato che l'infrastruttura dovrebbe anche sostenere le attività di distribuzione durante le crisi sanitarie.

Esperti di salute pubblica

- La maggior parte degli intervistati sostiene l'idea che la copertura dell'intera catena del valore sia l'unico modo ragionevole di procedere.
- Tuttavia, un paio di esperti hanno dichiarato che il campo d'azione dell'infrastruttura dovrebbe dipendere anche dal portafoglio di progetti/prodotti. Per alcuni prodotti (come ad es. gli antibiotici, i vaccini e, in certa misura, gli antivirali), l'infrastruttura potrebbe assumersi

la responsabilità per l'intero ciclo. In questi casi, il settore privato potrebbe svolgere un ruolo attraverso contratti in varie fasi, comprese le sperimentazioni cliniche, la produzione e la distribuzione.
- Quello che è considerato essenziale da tutti gli esperti è che la nuova infrastruttura possa guidare e controllare l'intero processo e garantire che i prodotti siano resi disponibili sul mercato.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Molti intervistati ritengono che si faccia già molta ricerca di base nelle università e nei centri di ricerca pubblici cosicché questa nuova infrastruttura europea dovrebbe attribuire la priorità ad altre fasi del processo di R&S, in particolare alle sperimentazioni cliniche.
- Per questo gruppo, il coinvolgimento della nuova infrastruttura nei controlli post-immissione in commercio (sotto forma di studi indipendenti) sarebbe pertinente. Viceversa, il coinvolgimento nelle applicazioni di sanità digitale e IA non è considerato altrettanto essenziale in ragione dei diversi quadri nazionali all'interno dell'UE.

3.2.5 Governance dei dati e impatto della digitalizzazione nel settore farmaceutico

Domanda 6. La Commissione europea, attraverso la sua strategia dei dati, sta valutando alternative alle piattaforme delle Big Tech. Ritiene che l'infrastruttura pubblica europea di ricerca biomedica in fase di studio dovrebbe svolgere un ruolo nello spazio europeo di dati sanitari (un'infrastruttura elettronica/cloud indipendente per la raccolta, la conservazione, la gestione e l'accessibilità dei dati sanitari)?

Domanda 7. Le tecnologie digitali, in particolare gli algoritmi, i Big Data e l'intelligenza artificiale (IA) stanno trasformando il settore biofarmaceutico in ogni anello della catena di produzione. In quali attività ritiene che le tecnologie digitali rivestano un'importanza strategica?

a. Ricerca e sviluppo preclinico di nuovi prodotti/terapie
b. Sperimentazioni cliniche
c. Automazione dei processi di produzione
d. Distribuzione e logistica
e. Monitoraggio dell'aderenza terapeutica e delle reazioni avverse
f. Servizi di sanità elettronica
g. Altro (precisare)

Sintesi

- Emerge un forte consenso tra i gruppi riguardo al fatto che la nuova infrastruttura europea dovrebbe svolgere un ruolo nello spazio europeo di dati sanitari (European Health Data Space, EHDP).
- Riguardo alla domanda 7, la maggior parte degli intervistati ritiene che le tecnologie digitali rivestano un'importanza strategica per tutte le attività elencate e, in particolare, nel processo di ricerca e sviluppo preclinico per i nuovi prodotti/terapie. L'uso delle tecnologie digitali nell'automazione dei processi di produzione, distribuzione e logistica, e i servizi di sanità elettronica sono stati considerati meno importanti rispetto ad altri ambiti.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Secondo questo gruppo, se la nuova infrastruttura europea non dovesse svolgere un ruolo nell'EHDS, ciò comporterebbe una minaccia all'autonomia dell'UE (i dati non dovrebbero essere trattati/conservati dalle piattaforme delle Big Tech).

- La vigilanza farmacologia è stata menzionata come un altro ambito su cui concentrare il potere dell'IA.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- La maggior parte dei rappresentanti sostiene leggermente o con vigore l'idea che la nuova infrastruttura svolga un ruolo nell'EHDS. Solo un rappresentante si è opposto con fermezza a tale ipotesi, sulla base del ragionamento che seguire tale strategia precluderebbe, con ogni probabilità, la fornitura di dati all'industria farmaceutica.
- La prospettiva di analizzare grandi quantità di Big Data (il cosiddetto "crunching"), il coinvolgimento della nuova infrastruttura europea nell'EHDS e la fornitura di dati aperti potrebbero offrire possibilità illimitate. In varie parti delle sperimentazioni cliniche ciò potrebbero costituire un'innovazione radicale, anche se i dati dei ricercatori dovranno essere condivisi con l'industria, e ciò avviene, di norma, in ritardo, se l'industria non è partner della ricerca.

Esperti di salute pubblica

- Anche quando si ritiene che alcuni applicazioni digitali o lo spazio di conservazione potrebbero essere subappaltati, un'infrastruttura di base indipendente per i dati sanitari dovrebbe far parte della nuova infrastruttura europea. La condivisione dei dati svolge un ruolo centrale nel processo di innovazione e, pertanto, i dati dovrebbero essere pienamente accessibili per i ricercatori, le istituzioni e gli Stati membri. In alcuni casi i dati esistono, ma si trovano su server diversi, non collegati, mentre in altri casi potrebbe anche esservi una duplicazione degli sforzi per raccogliere dati già esistenti di cui non si conosce la disponibilità.
- Secondo questo gruppo, l'IA e i Big Data stanno indubbiamente trasformando il settore dell'assistenza sanitaria e svolgeranno un ruolo essenziale nella ricerca e nello sviluppo dei prodotti, non necessariamente come elementi decisivi, ma come apripista di nuovi percorsi per i ricercatori e come elementi in grado di rafforzare il processo decisionale. L'orizzonte per le nuove combinazioni molecolari assistite dall'IA o per obiettivi ipotetici è infinito. Considerato il potenziale della tecnologia, gli esperti all'interno di questo gruppo pensano che valga la pena effettuare enormi investimenti nell'IA applicata al settore farmaceutico (in particolare nel contesto della nuova infrastruttura). La decisione ultima su quali attività concentrare l'IA, tuttavia, dovrebbe spettare ai ricercatori (attraverso un processo decisionale collettivo e interdisciplinare).

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Per tre volte è stato detto che l'infrastruttura dovrebbe far parte dell'EHDS e che i dati dovrebbero essere aperti. Tuttavia, non è stata data un'ulteriore spiegazione dei motivi.

3.2.6 Quadro giuridico e modello organizzativo

Domanda 8. Quale dovrebbe essere il quadro giuridico applicabile a tale infrastruttura? Secondo Lei, quale base giuridica sarebbe più adatta a consentire la partecipazione privata? Un elenco non esaustivo delle possibili opzioni comprende:

a. un trattato intergovernativo che porti a un'organizzazione internazionale come il CERN (Organizzazione europea per la ricerca nucleare) e l'EMBL (Laboratorio europeo di biologia molecolare);
b. un consorzio rientrante nel quadro giuridico dell'ERIC (Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca);
c. un'agenzia decentrata europea come l'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie);
d. un partenariati pubblico-privato a lungo termine sotto forma di iniziative tecnologiche congiunte (JTI).
e. Altro (precisare).

Domanda 9. Quale dovrebbe essere il modello organizzativo applicabile a tale infrastruttura? Dovrebbe essere un nuovo hub di laboratori integrati a livello funzionale (come il CERN) o sarebbe preferibile un cluster di organizzazioni esistenti (come l'Infrastruttura di ricerca per le biobanche e le risorse biomolecolari (BBMRI-ERIC) e la Rete europea di infrastrutture di ricerca clinica (ECRIN)), con una missione specializzata?

Sintesi

- Riguardo al modello giuridico preferito emerge un lieve consenso all'interno dei singoli gruppi e una divergenza di opinioni alquanto marcata tra i gruppi. Tutto considerato, la stragrande maggioranza è a favore di un'agenzia.
- Per quanto concerne il modello organizzativo, la convergenza di opinioni è superiore. Esiste un consenso globale tra la maggior parte degli intervistati riguardo al fatto che l'hub di laboratori integrati a livello funzionale dovrebbe essere il modo di procedere. Tutti gli intervistati concordano che esistono giù buone istituzioni con missioni specializzate in tutta Europa. È importante, di conseguenza, non "reinventare la ruota" ed evitare duplicazioni. A tale scopo, la nuova infrastruttura dovrebbe avere il potere e gli strumenti per realizzare i propri programmi obbligatori sfruttando le organizzazioni esistenti e assegnando incarichi a strutture terze.
- Si concorda anche sul fatto che il modello organizzativo dipenderà dall'ambizione del campo di applicazione, dalla volontà politica e dalle tempistiche di creazione dell'infrastruttura.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Per molti intervistati di questo gruppo, l'ERIC è il modello preferibile. La logica alla base di tale sostegno da parte della maggioranza è che un modello di questo genere è ampiamente comprovato e flessibile. Coloro che sostengono il modello ERIC pensano che un trattato intergovernativo ritarderebbe l'entrata in attività della nuova agenzia perché il processo di ratifica da parte del Parlamento europeo e di tutti gli Stati membri è relativamente lento.
- Tuttavia, un paio di intervistati ha manifestato una forte opposizione all'ERIC, considerandolo inefficace in ragione della mancanza di coerenza nella definizione del suo mandato e di una gestione o di un coordinamento inadeguati.
- Una possibile opzione alternativa citata da coloro che sostengono l'ERIC è un'agenzia decentrata.

- Un'ulteriore possibilità citata da un intervistato è l'estensione del mandato dell'EMA affinché includa il funzionamento di tale nuova infrastruttura, che segua il modello organizzativo della Banca centrale europea e la sua vigilanza bancaria che, in collaborazione con le autorità di vigilanza nazionali, è responsabile della sorveglianza delle banche europee all'interno del meccanismo di vigilanza unico. Questa opzione appare, secondo tale esperto, il modo più rapido per istituire un'infrastruttura di questo tipo, anche se potrebbe far sorgere, in futuro, conflitti di interesse tra l'EMA e l'infrastruttura proposta.
- Riguardo al modello organizzativo, alcuni intervistati hanno menzionato il fatto che la struttura della nuova infrastruttura europea dovrebbe essere scalabile.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- La maggior parte degli intervistati ha espresso una preferenza per un partenariato pubblico-privato a lungo termine sotto forma di Iniziative tecnologiche congiunte, dato che è una modalità di cooperazione comprovata tra il settore pubblico e quello privato. Nel complesso, questa è un'opinione minoritaria tra gli intervistati di tutti i gruppi.

Esperti di salute pubblica

- Il trattato intergovernativo è l'opzione preferita dalla maggior parte degli intervistati. Essi ritengono che le organizzazioni intergovernative forniscano fondamenta stabili e permanenti, il che consentirebbe una politica chiara, una pianificazione a lungo termine e la sincronizzazione dei vari processi. Inoltre, il bilancio di tale organizzazione è destinato a essere definito in modo equo (quota del PIL) e può essere utilizzato a sua discrezione. Nel quadro di tale sistema, gli Stati membri sono liberi di decidere in merito al loro livello di coinvolgimento. Un esempio fornito è quello dell'ESA, che ha programmi obbligatori condotti nel quadro del bilancio generale e del bilancio per il programma scientifico spaziale e programmi opzionali. Le organizzazioni intergovernative sono messe sullo stesso piano in ambito internazionale (personalità giuridica internazionale), facilitando la cooperazione con i soggetti non membri. D'altro canto, potrebbero esservi ancora preoccupazioni in materia di sovranità tra gli Stati membri, ma tale aspetto potrebbe essere adeguatamente affrontato all'atto delle definizione delle norme per l'adesione.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Il trattato intergovernativo che ha istituito un'organizzazione internazionale come il CERN è quello preferito dalla maggior parte degli intervistati.
- Una possibile opzione alternativa citata da alcuni intervistati è un'agenzia decentrata come l'ECDC.
- Per quanto riguarda il modello organizzativo, un solo intervistato ha espresso la propria preferenza per un cluster di organizzazioni esistenti (compresi portatori di interessi quali decisori politici, pazienti/consumatori, operatori sanitari, pagatori, ecc.) invece di un modello basato su un hub.

3.2.7 Proprietà intellettuale

Domanda 10. Quale dovrebbe essere la politica in tema di proprietà intellettuale (PI) di tale infrastruttura? Un elenco non esaustivo delle possibili opzioni comprende:

a) domande di brevetto depositate dall'infrastruttura presso l'Ufficio brevetti europeo e/o gli uffici brevetti nazionali
b) nessun brevetto
c) lasciare le domande di brevetto alle aziende farmaceutiche in un accordo di impresa comune
d) modelli alternativi di PI per i brevetti orientati alla salute pubblica (precisare)

Sintesi

- Non esiste un consenso globale tra i gruppi di portatori di interessi in merito alla politica in tema di proprietà intellettuale dell'infrastruttura. I pareri sono divisi tra i gruppi, ma anche all'intero di ciascun gruppo di esperti.
- La maggioranza degli intervistati non è favorevole a brevetti detenuti dall'infrastruttura pubblica, ma emergono opinioni fortemente dissenzienti che affermano che i brevetti gestiti nel pubblico interesse dovrebbero essere depositati dall'infrastruttura europea.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Il gruppo tende a preferire che i brevetti non siano depositati dall'infrastruttura pubblica. L'idea di fondo è che l'infrastruttura dovrebbe essere di pubblica utilità dato che probabilmente sarà finanziata con il denaro dei contribuenti. Molti intervistati di questo gruppo, pertanto, ritengono sia essenziale garantire che le conoscenze sviluppate in seno a tale infrastruttura non siano tenute da parte e che siano invece rese disponibili per ulteriori ricerche.
- Nel contempo, alcuni rappresentanti del gruppo sarebbero a favore, invece, della presentazione di domande di brevetto da parte della nuova infrastruttura per proteggere i suoi poteri di autorizzazione e tutelarsi contro lo sfruttamento dei risultati di ricerche costose.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- Alcuni rappresentanti del gruppo hanno sottolineato che in caso di impresa comune o di altre modalità di finanziamento dell'infrastruttura da parte dell'industria, quest'ultima dovrebbe detenere i brevetti creati.

Esperti di salute pubblica

- Questo gruppo tende a sostenere la domanda diretta dei brevetti da parte della nuova infrastruttura. Sono stati però sottolineati due aspetti importanti: 1) l'infrastruttura dovrebbe assumersi un impegno pubblico (forse in una definizione del mandato) riguardo all'uso della PI; e 2) l'infrastruttura dovrebbe avere una certa discrezionalità riguardo all'uso dei suoi brevetti (ovvero condizioni sull'uso del brevetto). In altre parole, all'interno dell'infrastruttura dovrebbe esservi una gestione della PI che sia al servizio del pubblico interesse (ovvero una strategia in materia di PI orientata al pubblico).
- L'approccio adottato dalla "Drugs for Neglected Diseases Initiative" (DNDi) è stato citato come esempio illustrativo da più di un esperto.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali.

- Analogamente agli intervistati del primo gruppo ("Ricercatori, medici e responsabili della ricerca"), gli esperti di questo gruppo sono a favore di una politica che eviti il deposito di brevetti relativi alle scoperte.

3.2.8 Sperimentazioni cliniche

Domanda 11. Attualmente una quota ingente dei costi per lo sviluppo dei farmaci riguarda le sperimentazioni cliniche: ritiene che un'infrastruttura pubblica che offra una piattaforma per sperimentazioni cliniche multicentriche transfrontaliere potrebbe riuscire a ridurre tali costi?

Domanda 12. Quali delle soluzioni seguenti sarebbero preferibili per eseguire sperimentazioni cliniche? Perché?

a) Un sistema di convenzioni con i sistemi sanitari pubblici;

b) l'esternalizzazione di tale attività a centri di servizi specializzati (CRO - Organizzazioni di ricerca a contratto);
c) la delega delle sperimentazioni alle aziende farmaceutiche (in un accordo di impresa comune);
d) altro (precisare).

Sintesi

- La stragrande maggioranza degli intervistati concorda sul fatto che un'infrastruttura pubblica europea che offra una piattaforma per le sperimentazioni cliniche multicentriche transfrontaliere in ambiti selezionati (cfr. sezione 3.2.4) ridurrebbe efficacemente i costi di sviluppo dei farmaci.
- In una certa misura, tale consenso replica l'indicazione generale che si tratta di una fase del ciclo dei progetti che deve essere coperta (cfr. sopra) da un'infrastruttura europea. Tuttavia, le opinioni sono divise e gli intervistati hanno esposto varie qualificazioni del sostegno.
- L'importanza di avere contratti solidi e una stretta supervisione da parte del settore pubblico riguardo alle modalità di conduzione delle sperimentazioni è stata indicata da molti rappresentanti di tutti i gruppi, con l'eccezione dell'"industria farmaceutica".

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Tutto considerato, questo gruppo è meno favorevole degli altri riguardo alla domanda 11.
- La maggior parte degli intervistati di questo gruppi sostiene la soluzione di delegare le sperimentazioni alle aziende farmaceutiche, probabilmente perché è il sistema attuale che conoscono meglio e a cui sono abituati.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- Per i rappresentanti di questo gruppo la questione principale è che la nuova infrastruttura non dovrebbe occuparsi di tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche in blocco. Secondo tutti loro, le sperimentazioni cliniche dovrebbe essere delegate alle aziende farmaceutiche mediante accordi di impresa comune. La fase 3 avrebbe probabilmente le maggiori possibilità di essere accettata dall'industria, in quanto parte della missione della nuova infrastruttura. Tuttavia, essi ritengono che l'infrastruttura non dovrebbe agire tramite una piattaforma, ma in veste di co-fondatore, consentendo all'industria di eseguire test nel pubblico interesse.
- Secondo la maggior parte degli intervistati di questi gruppi, l'industria farmaceutica dispone delle capacità e di una rete consolidata di contatti con i sistemi sanitari pubblici. Pertanto, delegare a loro le sperimentazioni cliniche sarebbe la soluzione più efficiente. L'istituzione di un sistema di convenzioni con i sistemi sanitari pubblici è stata menzionata anch'essa come possibilità, da combinare con la delega delle sperimentazioni cliniche alle aziende farmaceutiche.

Esperti di salute pubblica

- Gli intervistati di questo gruppo concordano, in genere, sul fatto che l'infrastruttura pubblica europea ridurrebbe efficacemente i costi di sviluppo dei farmaci.
- Tuttavia, non è stata espressa nessuna preferenza riguardo alla domanda 12.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali.

- Questo gruppo sceglierebbe di adottare un sistema di convenzioni con i sistemi sanitari pubblici.

- In alternativa, molti hanno menzionato l'esternalizzazione delle sperimentazioni cliniche a organizzazioni di ricerca a contratto (CRO).

3.2.9 Produzione e distribuzione

Domanda 13. Secondo Lei, che tipi di intesa potrebbero essere adottati per la produzione dei farmaci e perché?

a) Licenze ai partner industriali;
b) impianti industriali di proprietà o in locazione;
c) accordi con CDMO (Organizzazioni di sviluppo e produzione a contratto);
d) altro (precisare).

Domanda 14 Secondo Lei, che tipi di intesa potrebbero essere adottati per la distribuzione dei farmaci e perché?

a) Rete logistica di distribuzione mediante gli operatori postali;
b) rete logistica di distribuzione mediante appalti aperti a imprese private specializzate;
c) altro (precisare).

Sintesi

- Le licenze ai partner industriali sono la soluzione preferita dalla maggior parte degli intervistati in tutti i gruppi di portatori di interessi. Gli impianti industriali di proprietà o in locazione sono una possibile opzione per tutte le parti interessate, anche se sono state espresse molte riserve in merito all'attuazione e ai costi di tale opzione. Gli accordi con le CDMO sono considerati vantaggiosi per il conseguimento di maggiore flessibilità nella produzione. La proprietà è stata criticata più ampiamente per via dell'inefficienza e dei costi.
- Per quanto concerne gli accordi di distribuzione, emerge un forte consenso circa il fatto che il fattore più importante è l'affidabilità del distributore, indipendentemente dal tipo di operatore. Al momento, la distribuzione è un aspetto caratterizzato da un solido orientamento nazionale. Oltretutto, all'interno dell'UE, le catene di distribuzione (e la loro affidabilità) differiscono da Stato a Stato. Pertanto, gli Stati membri dovrebbero far parte dei processi di mappatura e offerta di soluzioni. Altri hanno citato, in generale, l'importanza di affidarsi a distributori affidabili, indipendentemente dalla loro natura (ad es. imprese private specializzate oppure operatori postali).

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Secondo la maggior parte degli intervistati, la concessione di licenze ai partner industriali è la soluzione preferita in quanto potrebbe servire anche a favorire i partner industriali europei e contribuire alla politica di reindustrializzazione dell'UE.
- Per quanto concerne la distribuzione, si è levata una voce contro gli operatori postali riguardo alla distribuzione di farmaci soggetti a prescrizione, ma gli altri intervistati non hanno manifestato obiezioni in linea di principio.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- Riguardo alla produzione, lo status quo è preferito, in quanto funzionale.
- Alcuni intervistati hanno detto che gli accordi di distribuzione dovrebbero essere lasciati ai produttori (se sono società multinazionali, spesso hanno i propri canali di distribuzione). Altri hanno citato, in generale, l'importanza di affidarsi a distributori affidabili, indipendentemente dalla loro natura (ad es. imprese private specializzate oppure operatori postali).

Esperti di salute pubblica

- All'interno di questo gruppo esiste un ampio consenso riguardo all'adozione di un approccio misto da parte dell'infrastruttura pubblica: la concessione di licenze ai partner industriali e la locazione degli impianti industriali per la produzione di farmaci. Le strutture di produzione integrate a livello funzionale potrebbero essere il fulcro (siti di produzione già esistenti o di nuova creazione). Comunque, i partner industriali potrebbero anche essere al di fuori della rete ufficiale, a condizione che rispettino le buone prassi di fabbricazione.
- Nel caso in cui la produzione sia concessa in licenza ai partner industriali o alle CDMO, molti intervistati di questo gruppo hanno sottolineato che la nuova infrastruttura dovrebbe mantenere il controllo sulla qualità, la protezione dei dati, la programmazione, i costi e la responsabilità, per evitare insidie (ad es. carenze di capacità, domanda superiore all'offerta su 16 mesi).
- In merito alla distribuzione, gli intervistati pensano generalmente che fintantoché il distributore è conforme alle buone prassi di fabbricazione dell'EMA, non importa quale tipologia di operatore svolge il compito.
- Secondo i principi di armonizzazione dell'EMA, la nuova Infrastruttura europea dovrebbe elaborare un sistema di fornitura per le emergenze (simile al modello di distribuzione del "National USPS Medical Countermeasure" proposto dall'amministrazione Obama). Quando la crisi COVID-19 ha colpito, l'EMA e gli altri partner hanno avuto difficoltà con le misure ad hoc (come la creazione, nel maggio 2020, del gruppo direttivo esecutivo dell'UE sulle carenze di farmaci dovute a gravi eventi), per effetto dell'assenza di un'idonea infrastruttura di emergenza in grado di affrontare le gravi sfide logistiche derivanti dai vincoli nella catena di approvvigionamento.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali

- Per questo gruppo di portatori di interessi, tutte e tre le possibilità previste per la produzione di farmaci hanno una buona possibilità di riuscita.
- Una domanda chiave per gli intervistati di questo gruppo è chi diventa "titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio". Se l'idea è sviluppare prodotti e quindi coinvolgere varie aziende (affinché vi sia concorrenza) per commercializzarli, allora la concessione di licenze ai partner industriali potrebbe essere l'opzione migliore. D'altro canto, se il piano è che la nuova infrastruttura commercializzi i prodotti, allora gli impianti in locazione o gli accordi con le CDMO sarebbero preferibili. Potrebbe anche dipendere dal prodotto; si potrebbero considerare vari modelli sulla base di una valutazione di impatto delle varie opzioni.
- Per quanto riguarda la distribuzione, il gruppo non ha opinioni particolari in merito alle opzioni proposte. L'unica idea condivisa è che gli Stati membri dovrebbero essere fortemente coinvolti nella decisione.

3.2.10 Finanziamenti

Domanda 16 Secondo Lei, qual è il mix adatto a finanziare l'infrastruttura?

a) Dotazione patrimoniale o iniziale fornite dalle parti fondatrici;
b) trasferimenti annuali dal bilancio degli Stati membri (con impegni pluriennali per assicurare la stabilità);
c) trasferimenti dal quadro finanziario pluriennale dell'Unione europea come avviene per tutte le agenzie decentrare dell'Unione;
d) ricavi derivanti dalle licenze di produzione dei nuovi farmaci ai sistemi sanitari nazionali;
e) prestiti della Banca europea per gli investimenti o altre istituzioni finanziarie;
f) contributi dalle aziende farmaceutiche simili a quelli corrisposti alle agenzie di regolamentazione;
g) altro (precisare).

Sintesi

- Non vi è consenso all'interno dei gruppi di portatori di interessi o tra di essi sul mix più adatto a finanziare l'infrastruttura. Non emerge alcuna scelta preferita, e ciascuna opzione ha, secondo gli esperti, pro e contro, anche se vi sono alcune opinioni condivise riguardo a determinate opzioni.
- Tutti sembrano concordare sul fatto che la nuova infrastruttura dovrebbe essere un investimento permanente; pertanto, ha bisogno di finanze stabili. In caso contrario, non avrà una reale possibilità di successo. Il messaggio chiave è: un'Infrastruttura europea per i medicinali sarebbe un intervento costoso, ma sarebbe nell'interesse a lungo termine delle nuove generazioni di cittadini dell'UE in quanto garantirà la produzione di prodotti innovativi e a costi accessibili che assicureranno la protezione dalle minacce sanitarie e risparmi per i sistemi sanitari pubblici. Pertanto, richiede un impegno a lungo termine da parte sia delle istituzioni dell'UE sia degli Stati membri.
- I trasferimenti annuali dal bilancio degli Stati membri con un impegno pluriennale sono stati spesso citati quale opzione migliore; questa opzione da sola, tuttavia, è considerata instabile e farebbe sì molto probabilmente che l'infrastruttura esaurisca i finanziamenti in tempi brevi a causa dei ritardi nei pagamenti o di modifiche nelle politiche a livello nazionale.
- I trasferimenti dal quadro finanziario pluriennale dell'Unione europea come avviene per le agenzie decentrate dell'Unione sono stati anch'essi citati più spesso rispetto ad altre possibilità, senza alcuna preferenza chiara all'interno dei gruppi o tra gruppi di portatori di interessi.
- La dotazione patrimoniale o iniziale fornite dalle parti fondatrici, i prestiti della Banca europea per gli investimenti o altre istituzioni finanziarie e i contributi delle aziende farmaceutiche (se fanno parte di un'impresa comune) sono stati anch'essi citati da alcuni intervistati quale parte di un ipotetico mix di finanziamenti.

Ricercatori, medici e responsabili della ricerca

- Non vi è consenso all'interno del gruppo. I trasferimenti dal quadro finanziario pluriennale dell'Unione europea, come avviene per tutte le agenzie decentrate dell'UE, sono stati spesso citati come prima scelta del mix; tuttavia, questa opzione da sola è considerata insufficiente.

Rappresentanti dell'industria farmaceutica

- Non vi è consenso all'interno dei gruppi. I contributi delle aziende farmaceutiche sono stati citati da alcuni intervistati quale parte di un ipotetico mix di finanziamenti se tali aziende fanno parte di alcuni progetti mediante imprese comuni.
- La domanda è stata spesso vista come una scelta che sono i decisori politici a dover fare.

Esperti di salute pubblica

- Il sentimento all'interno del gruppo è che sarebbe saggio evitare di legare i fondi dell'infrastruttura a un unico tipo di finanziamento.

Istituzioni europee e organizzazioni nazionali e internazionali.

- Qualsiasi mix sembra possibile per il gruppo nel suo insieme senza che emerga una scelta preferita netta.

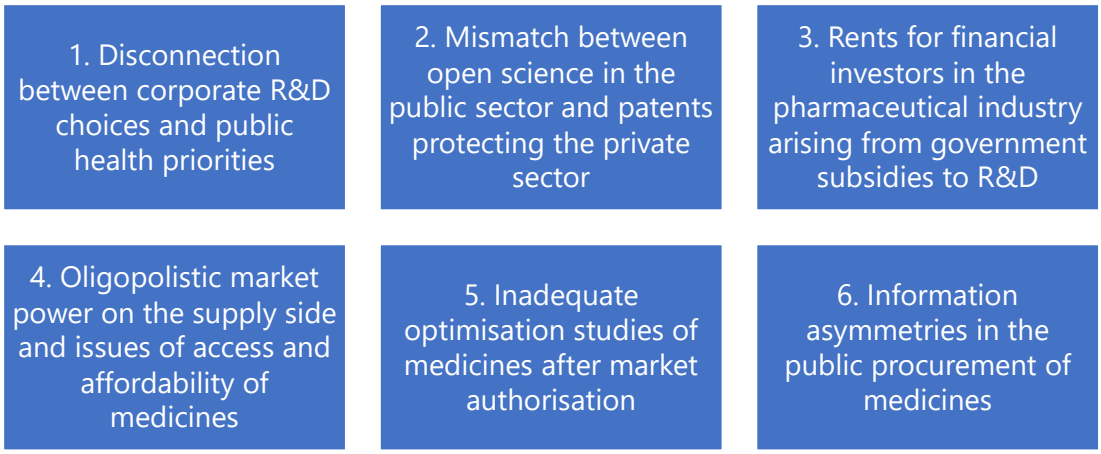
4. Discussione: il concetto di un'infrastruttura di R&S europea per i medicinali

Le sezioni precedenti della relazione hanno identificato alcuni fallimenti nei meccanismi di domanda e offerta in ambito farmaceutico, sulla base sia dell'esame della letteratura che delle conclusioni emerse dall'indagine rivolta a esperti di quattro diversi gruppi di portatori di interessi. In questa sezione, l'analisi di tali evidenze è estesa nell'ottica della politica sanitaria europea, in particolare riguardo ai medicinali. La discussione di seguito inizia con una panoramica delle preoccupazioni principali riguardo al mercato e ai fallimenti delle politiche. Si passa poi a un nuovo approccio basato sul concetto di un'infrastruttura europea per la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione nel campo dei medicinali su vasta scala e a lungo termine; successivamente sono trattati i modelli relativi ai diritti di proprietà intellettuale per tale nuova entità e, più in breve, alcune questioni selezionate riguardo all'attuazione (base giuridica, organizzazione e finanziamenti). La sezione si conclude con alcune considerazioni relative all'analisi costi-benefici sociali.

4.1 Panoramica dei fallimenti del mercato e delle politiche

Riguardo ai fallimenti del mercato e delle politiche, secondo un ampio consenso sia nella letteratura accademica internazionale che nelle risposte degli oltre 50 esperti intervistati per il presente studio, emergono varie preoccupazioni circa il funzionamento e la regolamentazione dell'industria farmaceutica. Per sintetizzare alcune delle discussioni precedenti contenute nella presente relazione, le questioni principali sono illustrate nella figura 7.

Figura 7 – Fallimenti del mercato e delle politiche in breve



Fonte: autori.

Per ciascuna di tali questioni si menziona brevemente perché è pertinente, perché gli attuali rimedi regolamentari sono spesso inadeguati e perché è opportuno prendere in considerazione un nuovo approccio strategico basato sull'infrastruttura pubblica. La nuova concezione suggerita dallo studio riguarda la creazione di un'unica infrastruttura di R&S e organizzazione paneuropea per la fornitura di medicinali in alcune aree critiche, sulla base della scienza biomedica di frontiera, con una missione generale di salute pubblica e una visione e finanziamenti a lungo termine.

Più specificamente, tale infrastruttura dovrebbe:

- avere la missione esclusiva di soddisfare l'interesse dei cittadini europei a disporre, in ogni circostanza, di un'offerta di medicinali sicuri, efficaci, innovativi e a costi accessibili negli ambiti interessati dai fallimenti del mercato e da altre questioni preoccupanti;
- avere una strategia globale, lungimirante e a lungo termine nonché una leadership dedicata, sostenuta dal consenso delle comunità scientifiche e delle autorità sanitarie;
- essere proprietaria dei risultati dei progetti di R&S che sostiene, interamente o in casi specifici con partenariati pubblico-privato, e gestire i propri diritti di proprietà intellettuale e qualsiasi altro diritto di proprietà sulle innovazioni esclusivamente nel pubblico interesse;
- essere in larga misura aperta alle collaborazioni, in partenariato con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con le aziende farmaceutiche, anche al di fuori dell'UE ove occorra, sulla base di intese contrattuali chiare e trasparenti.

Per concisione, il concetto sarà indicato nel resto della relazione come Infrastruttura europea di ricerca e sviluppo per i medicinali o, ancora più in breve, Infrastruttura europea per i medicinali.

Per chiarire le questioni strategiche in gioco, la discussione di ogni fallimento del mercato è stata collegata di seguito sia a uno strumento strategico tradizionale sia alle logiche che sottendono un nuovo approccio basato sul concetto dell'Infrastruttura europea di ricerca.

4.1.1 Scollamento tra le priorità di R&S delle imprese e quelle di salute pubblica

Nella presente relazione si è detto che la produttività della R&S si sta riducendo, per un insieme complesso di motivi al crocevia tra questioni economiche, giuridiche e scientifiche. La preoccupazione più importante in una prospettiva di salute pubblica è lo scollamento tra le priorità di R&S delle imprese e le esigenze più pressanti per il benessere umano, come nuovi vaccini, nuovi antibiotici e antivirali e, in generale, la diagnosi e il trattamento di malattie infettive emergenti, medicinali efficaci e a costi accessibili in determinati ambiti dell'oncologia, il trattamento delle malattie neurodegenerative e altre sfide legate all'invecchiamento, nonché i farmaci orfani per patologie identificate con sempre maggiore frequenza grazie alla biologia molecolare. Si tratta di un elenco puramente indicativo, si veda l'ulteriore trattazione di seguito.

I governi hanno spesso preso in considerazione contributi per la R&S delle imprese al fine di arginare tale scollamento. La politica è attualmente utilizzata generosamente dai governi mediante vari regimi di sovvenzioni. La pandemia di COVID-19 ha rivelato con quanta rapidità l'industria risponda a contributi elevati dei governi incentrati su una minaccia specifica. Purtroppo non vi sono prove del fatto che tale politica sia efficiente ed efficace nel lungo periodo al di là dell'emergenza attuale. Mentre i governi e le agenzie internazionali hanno identificato da tempo le priorità più importanti per la ricerca farmaceutica e reso disponibili grandi quantità di denaro dei contribuenti, non vi sono evidenze che la composizione del portafoglio di R&S delle aziende farmaceutiche sia influenzato a livello strutturale da tali generosi contributi diretti o indiretti. La pandemia attuale mostra una risposta rapida, ma la quantità di denaro pubblico utilizzata (in particolare da parte del governo statunitense, ma anche dalla Cina e da alcuni paesi europei) è stata senza precedenti, le prospettive di mercato globali così ampie, le autorizzazioni all'immissione in commercio così rapide, che questo approccio emergenziale non può essere considerato il percorso principale con cui i governi influenzeranno la R&S delle imprese nei prossimi decenni.

Di qui l'opportunità di esplorare un approccio diverso sostenuto da diversi esperti intervistati e dall'esame della letteratura sull'infrastruttura di ricerca: la creazione di un'infrastruttura di R&S e innovazione in cui l'allineamento delle missioni (trattato ulteriormente nel prosieguo) e le priorità a lungo termine del sistema sanitario pubblico nell'Unione europea dovrebbero essere stabilite in primo luogo fin dalla progettazione.

4.1.2 Disallineamento tra scienza aperta e sistemi dei brevetti

L'attuale modello di business dell'industria farmaceutica fa largo affidamento sul "monopolio legale" offerto dal deposito di un brevetto o di una famiglia di brevetti presso gli uffici brevetti. Tale processo, a sua volta, motiva solitamente i passaggi ulteriori che portano all'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di istituzioni pubbliche quali l'EMA, l'FDA statunitense e altre agenzie. In tale prospettiva, anche se pesantemente regolamentata dalle autorità pubbliche e, come detto in precedenza, pesantemente finanziata con denaro pubblico, l'industria farmaceutica si basa su accordi in materia di proprietà intellettuale che, secondo vari esperti di salute pubblica e alcune analisi accademiche prese in esame dagli autori, offrono incentivi agli investitori e servono bene gli interessi privati, ma non rispecchiano adeguatamente il carattere cumulativo della conoscenza. Di fatto, mentre le università e gli istituti di ricerca senza scopo di lucro adottano con sempre maggiore frequenza un modello di scienza aperta, consentendo alle imprese di accedere gratuitamente alle conoscenze a monte, i regimi giuridici esistenti non tutelano adeguatamente l'interesse pubblico all'atto delle concessione di un brevetto o di un'autorizzazione all'immissione in commercio a un'azienda. Lo stesso vale quando i brevetti depositati da un'entità pubblica sono concessi in licenza gratuitamente o a basso costo a imprese private.

Lo scopo tradizionale perseguito dalla normativa in materia di brevetti è controbilanciare gli incentivi privati del monopolio legale con un obbligo di rendere pubbliche le informazioni sulle invenzioni nei fascicolo dei brevetti. Tale divulgazione creerebbe, in linea di principio, un'esternalità positiva, dato che il valore sociale di un brevetto sarebbe superiore al suo valore privato, in quanto terzi beneficerebbero di tali informazioni pubbliche in due modi: in primo luogo, perché potrebbero realizzare ulteriori invenzioni sulla base delle conoscenze esistenti racchiuse nel brevetto, e in secondo luogo perché, alla scadenza del brevetto, le conoscenze pertinenti sono già di pubblico dominio. Sfortunatamente tale meccanismo di divulgazione ha un ambito limitato, in quanto i segreti commerciali restano de facto non divulgati, per non parlare delle informazioni sui costi effettivi di R&S e di produzione.

Il dibattito sui vaccini anti COVID-19 ha rivelato che anche se i brevetti sono stati sospesi, secondo la risoluzione del Parlamento europeo (10 giugno 2021), i loro proprietari non avrebbero effettuato il "trasferimento delle deep tech" a terzi. Ad ogni modo, l'industria ha respinto con fermezza qualsiasi tentativo di procedere anche a una sospensione temporanea dei brevetti relativi alla COVID-19, nonostante talune disposizioni giuridiche dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio dell'Organizzazione mondiale del commercio. Negli Stati Uniti, le disposizioni della legge Bayh-Dole (1980) per i brevetti sostenuti con fondi pubblici (i cosiddetti "march-in right") relative a un intervento diretto del governo quando i prezzi o altre condizioni di mercato risultano "irragionevoli" sono state invocate, ma mai applicate. Inoltre, nella legislazione o nella pratica reale degli Stati membri, non vi sono prove di quadri strategici sistematici per gestire la questione di come proteggere l'interesse pubblico quando una combinazione di scienza aperta a monte, contributi pubblici per la R&S, brevetti e autorizzazioni all'immissione in commercio porta a problemi quali prezzi proibitivi, scarsità di medicinali in alcuni settori e strategie aziendali non competitive. Appare improbabile che qualche riforma legislativa possa affrontare efficacemente tali elementi strutturali dell'industria.

Di conseguenza, nel prosieguo sono trattate nel dettaglio diverse strategie che una nuova Infrastruttura europea per i medicinali potrebbe adottare per tutelare, nel pubblico interesse, la proprietà intellettuale delle invenzioni, con modalità sostanzialmente diverse dal modello attuale prevalente nell'industria farmaceutica. La presente relazione non si spinge fino a proporre riforme di vasta portata in quest'ambito, ma suggerisce che la nuova entità dovrebbe sperimentare un nuovo modello di diritti di proprietà intellettuale.

4.1.3 Rendite dalle sovvenzioni pubbliche

Si è detto che l'industria assorbe attualmente flussi mastodontici di denaro dei contribuenti. Per ogni nuovo medicinale (in media), il costo reale della R&S è sostenuto direttamente e indirettamente da una combinazione di sovvenzioni del settore pubblico alla ricerca biomedica a monte o direttamente alle imprese. Il flusso di denaro dei contribuenti all'industria può coprire, in particolare per le aziende stabilite negli USA tramite l'NIH e altre sovvenzioni, fino al 50 % dei costi di R&S (Light e Warburton, 2011). Le evidenze relative ai contributi pubblici all'industria relativamente all'Europa (compresi Regno Unito e Svizzera) non sono sistematiche, ma se si guarda ai trasferimenti dei governi a università e istituti di ricerca pubblici e ai loro collegamenti con l'industria, il flusso indiretto di denaro dei contribuenti a sostegno di medicinali innovativi è lungi dall'essere trascurabile.

Non è presente un controllo pubblico sistematico del costo e dei benefici sociali di tale meccanismo di contributi. Nel contempo, appare ovvio come esso comporti rendite che in ultima istanza confluiscono nel valore per gli azionisti delle aziende farmaceutiche. La storia dei vaccini anti COVID-19, sostenuti da decenni di ricerche precedenti negli istituti senza scopo di lucro e nelle università, e successivamente da contributi di emergenza erogati dai governi (circa 20 miliardi di dollari per la sola "Operation Warp Speed", cfr. Baker e Koons, 2020) seguiti da un'improvvisa impennata del valore delle azioni di alcune aziende, illustra perfettamente l'asimmetria delle rendite per i contribuenti e per gli investitori.

Contro i contributi dei governi all'industria, la tassazione degli extra profitti o delle rendite da monopolio non costituisce una politica correttiva efficace. Offrire contributi per la R&S e poi tassare i profitti derivanti da farmaci brevettati e autorizzati sembra essere una politica alquanto contraddittoria, dato che i profitti sono l'incentivo centrale per le imprese. È inoltre improbabile che una politica fiscale più aggressiva principalmente sulle società multinazionali sia efficace. Vari governi cercano di arginare gli utili in eccesso dell'industria farmaceutica attuando alcuni controlli sui prezzi, che possono funzionare o meno, ma tale strumento appare scarsamente efficace nel contenimento dei prezzi dei nuovi medicinali, principalmente a causa della mancanza di informazioni affidabili sui costi a disposizione delle autorità di regolamentazione (cfr. di seguito).

Parte dell'inefficienza dell'attuale sistema di contributi pubblici diretti e indiretti all'industria verrebbe eliminata se esistesse un'infrastruttura pubblica per la R&S e la fornitura di nuovi medicinali in alcuni ambiti. Come già detto, la principale inefficienza di qualsiasi meccanismo di contributi è che per consentire al beneficiario di cambiare il proprio comportamento, segnatamente investire in alcuni ambiti di R&S, i contribuenti creano, di fatto, rendite che si vanno ad aggiungere alla normale remunerazione del capitale investito. Questo non sarebbe un problema se il destinatario dei finanziamenti pubblici fosse un'entità trasparente senza scopo di lucro. Laffont e Tirole (1993) mostrano l'inefficienza intrinseca di tale meccanismo nel contesto più ampio della regolamentazione pubblica e degli appalti in presenza di asimmetria informativa. Un'altra fonte di inefficienza nel sistema, inoltre, è la frammentazione delle sovvenzioni per la ricerca, che sarebbe parzialmente corretta dalla creazione di un'infrastruttura internazionale su vasta scala.

4.1.4 Potere di mercato e politica in materia di concorrenza

Come documentato in precedenza, l'industria farmaceutica ha una struttura intrinsecamente oligopolistica. Essa funziona, in concreto, come un insieme di monopoli legali o di fatto per la maggior parte dei medicinali, con le inevitabili implicazioni del potere di mercato: i bilanci di R&S delle imprese sono caratterizzati, in ultima istanza, da un bilanciamento dei rischi e dei benefici per gli investitori finanziari; i prezzi, in particolare per i nuovi medicinali, sono associati ad ampi margini a fronte di costi poco trasparenti; le frequenti fusioni e acquisizioni portano a un'ulteriore concentrazione del mercato; la scelta della produzione e la catena del valore sono ottimizzate per far ottenere rendite alle principali società multinazionali.

Il Consiglio europeo (17 giugno 2016) ha chiesto alla Commissione di studiare approfonditamente le questioni:

> *il Consiglio ha incaricato la Commissione di preparare una relazione sulle preoccupazioni espresse recentemente che "l'accesso dei pazienti a medicinali essenziali innovativi e a prezzi contenuti sia messo a rischio da una combinazione di i) prezzi molto elevati e insostenibili; ii) ritiri dal mercato o altre strategie aziendali da parte delle società farmaceutiche; e iii) limitato potere contrattuale delle autorità nazionali nei confronti di dette società farmaceutiche; Il Parlamento europeo ha espresso dubbi analoghi nella propria risoluzione sulle opzioni a disposizione dell'UE per migliorare l'accesso ai medicinali."*

Di fatto, dal 2009, sono state adottate 29 decisioni da parte di autorità nazionali competenti in materia di concorrenza e dalla Commissione europea, con multe per un totale di oltre 1 miliardo di euro. Sono state fatte indagini su vari altri casi, oltre 100 in un decennio, senza alcuna decisione (CE, 2019).

Le decisioni in materia di anti-trust da parte di un'autorità pubblica non sono sconosciute nell'industria farmaceutica (Hull and Clancy, 2021). Nell'UE, tuttavia, tali decisioni sono state meno di tre all'anno nei 28 Stati membri e hanno avuto un campo di applicazione piuttosto limitato rispetto ad altri settori.

Il motivo di tale ruolo relativamente minore della politica in materia di concorrenza nell'industria farmaceutica è da ricercarsi probabilmente nel potenziale conflitto tra diverse politiche pubbliche. Da un lato, le autorità per la concorrenza vorrebbero vedere un mercato più aperto. Dall'altro, il potere monopolistico deriva da politiche di innovazione quali la concessione di diritti di proprietà intellettuale esclusivi tramite i brevetti e le autorizzazioni all'immissione in commercio. La letteratura, inoltre, riconosce ampiamente le economie di scopo nell'industria poiché solo una minima parte dei progetti di R&S si conclude con un esito positivo. Pertanto, un portafoglio di progetti gestito con l'approccio di una grande impresa è probabilmente più efficiente di una struttura frammentata dal lato dell'offerta.

Il monopolio legale, le economie di scopo e, probabilmente, le economie di scala in determinate operazioni, comprese la produzione e la distribuzione, conducono naturalmente a un mercato oligopolistico. Appare pertanto difficile che le autorità di regolamentazione ordinino la scissione di società o blocchino M&A se i vantaggi ultimi di tale politica per i pazienti sono poco chiari. La correzione di profitti eccessivi attraverso imposte sulle società è anch'essa difficile, dato che alcuni decisori politici considerano tali profitti il premio per un potere monopolistico legittimo. In ogni caso, la tassazione del reddito o della ricchezza delle società multinazionali è notoriamente elusiva.

La letteratura economica consolidata riguardo ai mercati oligopolistici regolamentati (De Fraja e Delbono 1990; Matsumura e Kanda 2005; Willner et al. 2018) afferma che la massimizzazione del benessere sociale può trarre beneficio dalla coesistenza tra attori privati e attori senza scopo di lucro. Il motivo è che il comportamento di massimizzazione dei profitti dei primi sarà influenzato dai secondi. La collusione oligopolistica, inoltre, è più difficile quando operatori economici con obiettivi diversi, compreso un massimizzatore del benessere sociale, svolgono un ruolo in tale ambito.

4.1.5 Studi inadeguati sull'ottimizzazione dei trattamenti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio

Mentre le imprese hanno tutti gli incentivi a investire denaro nella preparazione delle sperimentazioni cliniche e di altri studi a sostegno delle loro domande di autorizzazione all'immissione in commercio, ovviamente non hanno alcun incentivo (Lacombe *et al*., 2019) a eseguire sperimentazioni cliniche comparative e studi in condizioni reali per accertare se un farmaco sia più efficace di uno alternativo, se il profilo costi-benefici sociali sia ottimale, se il

riposizionamento di un altro farmaco sarebbe vantaggioso, onde valutare gli effetti a lungo termine sui pazienti con dati statistici adeguati.

Le autorità di regolamentazione possono cercare di convincere le imprese a eseguire tali studi a lungo termine oppure possono provare a commissionare gli studi a terzi. La prima politica può avere successo o meno, perché come già detto, le imprese nutrono un interesse limitato nei confronti di confronti sistematici post-autorizzazione tra medicinali, compresi quelli dei concorrenti. Al momento, studi di questo genere sono stati eseguiti in modo non sistematico e su base volontaria nella fase post-approvazione da alcune entità non commerciali (PE, 2020a). Per contro, la nuova Infrastruttura europea di ricerca fornirebbe tali studi in modo indipendente e trasparente, colmando una lacuna importante nella ricerca applicata.

4.1.6 Asimmetrie informative negli appalti pubblici di medicinali

Mentre una quota considerevole del mercato dei medicinali, soprattutto in Europa, ha come pagatore ultimo un soggetto pubblico (ospedali, autorità sanitarie pubbliche, ecc.), le aziende farmaceutiche non hanno alcun interesse a condividere informazioni sulla struttura dei costi della R&S o sul costo di produzione e distribuzione dei medicinali. Pertanto, la maggior parte delle autorità pubbliche dispone di dati limitati per accertare se i loro contratti pubblici di fornitura, compresa la resilienza a lungo termine della capacità produttiva in un paese, siano efficienti. Alla fine, esse fanno affidamento sulle informazioni limitate comunicate dalle imprese stesse e su pochissimi studi indipendenti. Secondo la letteratura, in alcuni paesi sono anche presenti problemi di trasparenza e rischi di corruzione (Transparency International, 2016).

Vari esperti ritengono che gli appalti pubblici, in senso lato, siano un ambito in cui il miglioramento è ancora possibile, con l'adozione di diversi modelli di appalto (Mur *et al*., 2017). Tale questione è in larga misura in mano ai legislatori, ai governi e alle autorità di regolamentazione di ciascun paese, seppure con differenze molto marcate all'interno dell'UE.

Un vantaggio essenziale derivante dall'istituzione di un'infrastruttura farmaceutica europea è che porterebbe alla luce i costi reali della R&S per le innovazioni biomediche e, in particolare, per quelle farmaceutiche. Si tratta di un ambito caratterizzato da una notevole opacità, dato che le aziende non hanno alcun interesse a rendere pubblici i dettagli del costo delle diverse fasi dei loro sforzi di ricerca, compresi i costi dei contratti con le organizzazioni esterne che gestiscono le sperimentazioni cliniche, la produzione e la distribuzione.

Infine, il portafoglio di prodotti farmaceutici innovativi di proprietà della nuova entità e debitamente approvato dall'EMA e da altre agenzie sarebbe a disposizione, in primo luogo, del sistema sanitario pubblico dei paesi partecipanti, ed eventualmente di terzi, nel quadro di strategie senza scopo di lucro. Alla trasparenza dei costi nella fase di R&S farebbe seguito la concessione di licenze o la conclusione di altri accordi di fornitura in modo trasparente, con possibili vantaggi legati all'ottenimento di informazioni da attori pubblici.

Dopo aver indicato in sintesi i principali fallimenti del mercato e delle politiche relativamente all'industria farmaceutica, nonché i vantaggi di un nuovo approccio che porti a un'infrastruttura europea su larga scala per la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione, si passerà ora a una trattazione più dettagliata di tale nuovo concetto.

4.2 Il concetto dell'Infrastruttura europea per i medicinali: missioni essenziali

Il resto di questa sezione tratta la missione e le caratteristiche chiave (nonché questioni selezionate relative all'attuazione) dell'Infrastruttura europea per i medicinali: un'organizzazione che internalizza una missione generale di salute pubblica, conducendo attività di ricerca e innovazione

e fornendo innovazioni farmaceutiche e biomediche correlate tramite strutture, risorse e servizi dedicati a disposizione della comunità scientifica, in un quadro di autonomia di bilancio.

È utile ricordare la definizione di infrastruttura di ricerca che è il fulcro della proposta illustrata nel presente studio. Secondo la Commissione europea (2017):

> *Le infrastrutture di ricerca sono strutture, risorse e servizi che sono usati dalle comunità di ricerca per condurre ricerca e promuovere l'innovazione nei rispettivi settori. Se del caso, esse possono essere utilizzate al di là della ricerca, ad esempio per scopi educativi o di servizio pubblico. Esse comprendono: attrezzature scientifiche di primaria importanza (o gruppi di strumenti); risorse basate sulla conoscenza quali collezioni, archivi o dati scientifici, infrastrutture in rete quali sistemi di dati e calcolo e reti di comunicazione. Tali infrastrutture possono essere "ubicate in un unico sito", "virtuali" o "distribuite". Offrendo servizi di ricerca di alta qualità agli utenti di diversi paesi, attirando i giovani verso la scienza e collegando in rete le strutture, le infrastrutture di ricerca aiutano a strutturare la comunità scientifica e svolgono un ruolo essenziale nella realizzazione di un ambiente di ricerca e innovazione efficiente.*

Perché un approccio che prevede un'infrastruttura pubblica sarebbe adatto in questo contesto? Le infrastrutture di ricerca, sviluppo e innovazione si trovano alla frontiera della produzione di conoscenza in diversi ambiti e hanno tratti distintivi rispetto agli istituti accademici tradizionali e all'attività di R&S delle imprese.

Secondo Florio (2019), negli ultimi decenni l'organizzazione della ricerca scientifica si è evoluta gradualmente nel modello di IR in ragione di due determinanti principali:

- il riconoscimento da parte della comunità scientifica dell'efficacia ed efficienza di creare piattaforme aperte comuni, condivise da una pluralità di team al di là dei confini nazionali e
- gli avanzamenti in materia di tecnologie dell'informazione e della comunicazione.

Florio (2019) ha anche stilizzato i seguenti ingredienti principali del paradigma delle IR: l'identificazione dal basso verso l'alto delle priorità da parte della comunità scientifica, avallate piuttosto che proposte dai governi stessi; coalizioni internazionali di finanziatori; accessibilità flessibile a risorse comuni da parte di molteplici utenti; gestione concorrente; creazione di incubatori di capitale umano; hub tecnologici con esternalità di conoscenza; generatori di Big Data; adozione di modelli di scienza aperta; coinvolgimento pubblico tramite azioni di divulgazione.

Riquadro 4. Collaborazione EURIPID

È stata chiesta la creazione di un Consiglio europeo per la ricerca sulla salute (European Council for Health Research, EuCHR), un organismo indipendente multidisciplinare e multilaterale di scienziati biomedici eccellenti, che avrebbe il mandato di istituire programmi di ricerca sostenibili a lungo termine sula base della probabilità di tradurre gli esiti in risultati innovativi che miglioreranno la salute dei cittadini. A quanto risulta agli autori, finora la proposta non si è concretizzata.

Fonte: elaborazione degli autori sulla base di https://www.escardio.org/static-file/Escardio/EU-Affairs/health-research-concept-paper.pdf

In tale ottica, la tabella di marcia 2018 del Forum strategico europeo per le infrastrutture di ricerca (European Strategy Forum of Research Infrastructures, ESFRI) menziona che alcune delle infrastrutture esistenti, quali BBMRI ERIC, EATRIS ERIC, ECRIN ERIC, ELIXIR, ERINHA (cfr. allegato III) e altre potrebbero collegarsi tra di loro al fine di fornire una pipeline per lo sviluppo dei farmaci. Nella tabella di marcia dell'ESFRI si afferma, ad esempio, che la sfida della resistenza antimicrobica e delle pandemie richiede uno sforzo integrato da parte di varie comunità scientifiche e strumenti. Pertanto, secondo l'ESFRI, sarà fondamentale combinare piattaforme tecnologiche di alto livello con competenze specialistiche, che riuniscano ospedali, centri di ricerca e il settore privato in una rete integrata che offrirà un punto di accesso unico per lo

sviluppo dei medicinali di nuova generazione. Alcuni esempi di sforzo collaborativo ai fini di un approccio orientato a missioni specifiche sono messi in evidenza dalla recente dichiarazione congiunta di BBMRI, EATRIC, ECRIC ed ELIXIR per contribuire alla "Mission on Cancer" di Orizzonte Europa (BBMRI ERIC, 2020), o dall'"Alliance of Medical Research Infrastructures for a COVID-19 Fast Response Service". Più in generale, la necessità di un nuovo organismo paneuropeo per la ricerca in ambito sanitario era già stata suggerita dall'"Alliance for Biomedical Research in Europe", una federazione di associazioni professionali che copre, tuttavia, un campo molto più esteso (cfr. riquadro), mentre l'Infrastruttura europea per i medicinali concentrerebbe gli sforzi specificamente sulla ricerca e sviluppo dei medicinali.

Il concetto dell'Infrastruttura europea per i medicinali è trattato tenendo a mente tale quadro ampio che definisce le infrastrutture di ricerca di frontiera. Si possono identificare quattro missioni essenziali, trattate di seguito.

4.2.1 Missione 1: Creare un portafoglio di progetti innovativi di R&S nel settore farmaceutico

L'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe essere concepita come un'infrastruttura orientata a missioni specifiche. Per quanto riguarda la sua missione primaria, tale Infrastruttura dovrebbe mirare a garantire che negli ambiti in cui sono presenti fallimenti del mercato, gli investimenti in attività di R&S diano forma alla capacità farmaceutica dell'Europa e continuino a fornire benefici ai cittadini dell'Europa e del mondo. A tale scopo, l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe realizzare un portafoglio di missioni e progetti orientati allo scopo in aree farmaceutiche selezionate e nei campi biomedici correlati (compresa la ricerca fondamentale e preclinica) in un arco temporale di trent'anni (2050), allo scopo di guardare alle esigenze della nuova generazione di cittadini europei.

Tale portafoglio dovrebbe essere creato selezionando missioni e progetti di importanza critica per la salute umana del XXI secolo sulla base di un'agenda di priorità definite mediante consenso dalla comunità scientifica e dai sistemi sanitari pubblici dei paesi partecipanti. Il portafoglio dovrebbe esaminare e attingere dagli orientamenti e studi di varie istituzioni europee, dell'OMS e di altri organismi internazionali che identificano periodicamente le aree terapeutiche maggiormente bisognose di sostegno. Le reali priorità dell'Infrastruttura europea per i medicinali possono emergere solo da un processo periodico attento di consultazione dal basso verso l'alto nello stile tipico delle infrastrutture di ricerca, riconsiderando le raccomandazioni avanzate da singoli esperti, organismi di governo e organizzazioni pubbliche dal punto di vista di un investitore pubblico. La direzione generale RTD della Commissione europea ha posto in essere varie volte tali meccanismi di consultazione riguardo ai suoi programmi faro.

La scelta delle priorità in tema di salute pubblica richiede lungimiranza. Allo stesso tempo, dato che le cose possono cambiare rapidamente alle frontiere della ricerca farmaceutica e biomedica, l'agenda delle priorità dovrebbe essere un programma continuativo (rolling plan) da aggiornare sulla base di un ciclo di valutazioni. Esistono numerosi contributi in grado di orientare la definizione concreta di un portafoglio di progetti. Riguardo alle esigenze insoddisfatte, nel 2015 l'EMA ha condotto uno studio (cfr. Papaluca et al., 2015) per individuare gli ambiti lacunosi presenti nelle pipeline farmaceutiche, ovvero le condizioni mediche per cui un trattamento non esiste né è in fase di sviluppo clinico, sulla base dei dati a disposizione dell'EMA. Combinando i dati provenienti da diverse banche dati internazionali, lo studio ha concluso che le aree principali caratterizzate da lacune erano l'oncologia, le malattie infettive e alcune patologie psichiatriche. Per quanto concerne l'oncologia e le malattie infettive, lo studio sottolinea che, nonostante si trovino apparentemente nell'hub degli investimenti in attività di R&S dell'industria farmaceutica, esse continuano a essere aree a elevata domanda di trattamenti, strumenti di prevenzione e di diagnostica intelligente, in

particolare negli ambiti dei tumori più rari e pediatrici nonché della resistenza antibiotica e delle malattie virali.

Riguardo ai disturbi psichiatrici, lo studio riconosce che in seguito a ripetuti investimenti e fallimenti nello sviluppo dei farmaci, esiste un'esigenza crescente di affrontare tali patologie attraverso finanziamenti per la ricerca di base. Lo studio sottolinea anche la presenza di un segnale chiaro che sebbene un gran numero di patologie collegate alla gravidanza, congenite, perinatali e neonatali sia comune, tali condizioni restano "orfane" di un trattamento adeguato. È opportuno sottolineare che il carico di malattia sulla società non è stato tenuto in considerazione nello studio, ma si può presumere che sia molto alto.

L'associazione tra il numero di studi randomizzati controllati pubblicati e il carico globale di malattia, quale stimato dallo studio "Global Burden of Disease", è oggetto di un altro studio pubblicato nel 2015 (Emdin et al., 2015), che ha riscontrato un'associazione debole nelle varie aree patologiche tra carico di malattia e quantità di studi randomizzati, a indicare che talune malattie sono scarsamente studiate relativamente alla morbidità e mortalità loro attribuibili.

In linea di principio, l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe attribuire la priorità ad aree terapeutiche:

- non sufficientemente prese in considerazione dal settore privato o
- dove il settore privato pratica prezzi esorbitanti o
- dove esistono carenze o l'approvvigionamento non è sicuro.

In tale ottica, le evidenze raccolte attraverso l'esame della letteratura e tramite interviste a esperti convengono sul fatto che i progetti strategici a lungo termine sui farmaci antimicrobici e antivirali dovrebbero essere il fulcro della missione prioritaria dell'Infrastruttura europea per i medicinali, insieme ad aree di ricerca specifiche riguardo ai vaccini, ai farmaci orfani, ai trattamenti per le malattie neurodegenerative e ad alcuni tipi di cancro. La raccolta di dati sanitari digitali correlati è un'altra possibile priorità menzionata di frequente dagli esperti intervistati, anche se non vi è consenso riguardo a come integrare la raccolta e la conservazione dei dati e l'accesso agli stessi nel concetto dell'Infrastruttura europea per i medicinali.

Riquadro 5 Resistenza antimicrobica

Secondo l'OCSE (2019), circa il 20 % delle infezioni nell'UE è attualmente dovuto a patogeni resistenti agli antibiotici e la percentuale è doppia in paesi come la Romania e la Grecia. Lo studio "Review on Antimicrobial Resistance" condotto dal governo britannico ipotizza che entro il 2050 le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti all'anno a livello mondiale, rispetto agli 8,2 milioni di morti per cancro e agli 1,5 milioni di decessi provocati dal diabete attualmente. Da diversi anni, l'UE sostiene progetti al riguardo[1]. Nel 2017, la Commissione europea ha adottato un nuovo piano di azione contro la resistenza agli antibiotici.

Una precedente decisione della Commissione (n. 1082/2013/UE su gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero) inseriva già la resistenza antimicrobica (AMR) nell'elenco delle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero. Tra le varie iniziative attualmente in atto si può menzionare una piattaforma di ricerca collaborativa (JPIAMR) che coordinata i finanziamenti nazionali ed europei a sostegno della ricerca e di attività transnazionali sulla questione della resistenza agli antibiotici. Dal 2011, la piattaforma JPIAMR ha sostenuto 99 progetti e 1221 ricercatori, con finanziamenti pari a circa 80 milioni di euro.

La nuova Strategia farmaceutica comprende varie iniziative faro in materia di AMR, tra cui la fornitura di incentivi "pull" innovativi, l'esame della legislazione in ambito farmaceutico per introdurre misure atte a limitare e ottimizzare l'uso di medicinali antimicrobici e la promozione di investimenti e il coordinamento della R&S, della produzione, della distribuzione e dell'uso di nuovi antibiotici nel quadro della nuova HERA.

Nota: [1] https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/research-projects-studies_it

La presente relazione non tratta ulteriormente i dettagli relativi all'agenda di R&S. L'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe definire tale tabella di marcia strategica consultando in modo trasparente tutti i portatori di interessi pertinenti, comprese le comunità scientifiche, le autorità sanitarie pubbliche, le associazioni dei pazienti e l'industria farmaceutica.

Come osservazione finale, è opportuno sottolineare che le missioni dovrebbero essere orientate sia alla domanda (sulla base dell'identificazione delle esigenze dei sistemi sanitari pubblici) sia alle tecnologie e sfruttare appieno le banche dati sanitarie. Il mix di tecnologie disponibili, pertanto, contribuisce a dare forma alle opportunità di ricerca.

4.2.2 Missione 2: Studi sull'ottimizzazione dei trattamenti

L'esigenza di ottimizzare i trattamenti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio è un problema che sta diventando sempre più urgente (PE, 2020a). Come menzionato nella sezione precedente, a quanto pare l'industria non è particolarmente interessata ad assumersi la responsabilità di tali studi. In alcuni casi, i loro risultati comporterebbero una rivalutazione critica di farmaci redditizi nel portafoglio delle aziende.

Alcuni studi sull'ottimizzazione possono esaminare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine mettendo a confronto trattamenti concorrenti, compresi i generici, e considerazioni legate al rapporto costo/efficacia (ad esempio in termini di anni di vita guadagnati aggiustati per qualità o parametri simili di costo/efficacia).

Molto spesso anche la ricerca accademica è poco interessata a tali studi, in primo luogo perché non sono finanziati dall'industria, che è un importante co-finanziatore della ricerca accademica, in particolare per le costose sperimentazioni cliniche su vasta scala o gli studi osservazionali e, in secondo luogo, per la percezione che i risultati di studi sui medicinali esistenti (compresi gli studi sulle replicazioni) non portino alla pubblicazione sulle riviste più importanti (per un vasto studio sull'ottimizzazione dei trattamenti cfr. PE, 2020a).

Per concludere riguardo a questa missione, l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe condurre studi clinici relativi a farmaci già autorizzati quali:

- Sperimentazioni comparative sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci esistenti. Come già detto, per ovvi motivi, nella maggior parte dei casi, le aziende farmaceutiche non finanziano studi clinici comparativi di questo tipo, che potrebbero essere molto importanti in un'ottica di salute pubblica. L'EMA e la maggior parte delle agenzie dei farmaci non sembrano avere il mandato per ordinare alle aziende o a terzi di eseguire sperimentazioni cliniche comparative sull'efficacia post autorizzazione; di conseguenza, quest'ambito resta fortemente frammentato (cfr. Vella Bonanno et al., 2019; CE, 2018) e sottoindagato.
- Studi sulla sicurezza a lungo termine. Le stesse considerazioni valgono per gli studi sistematici sulla sicurezza, che sono diversi dalla farmacovigilanza, la quale è allertata quando alcuni effetti avversi sono resi noti da pazienti, medici o farmacisti.
- Un altro ambito di azione potrebbe riguardare gli studi per il riposizionamento dei farmaci. Questi studi servono ad accertare se i farmaci i cui brevetti sono già scaduti e che sono stati approvati dalle agenzie per i medicinali e le autorità sanitarie per determinati usi specifici possano essere impiegati per trattare altre malattie.

4.2.3 Missione 3: Miglioramento della sicurezza e dell'accessibilità economica dei farmaci generici in Europa

Un'altra missione per l'Infrastruttura europea per i medicinali potrebbe riguardare lo sviluppo (eventualmente affidato a CDMO selezionate) di generici i cui prezzi sono ingiustificatamente elevati o di una qualità difficilmente verificabile in quanto prodotti al di fuori dell'UE. Secondo i risultati dell'indagine, questa missione non è una priorità per la nuova infrastruttura, ma la letteratura suggerisce che la questione merita un approfondimento. Di fatto, potrebbe esservi un ruolo per un'agenzia centralizzata per gli appalti pubblici, come suggerito da Mennini et al. (2017) e come realizzato in parte dai paesi che partecipano all'iniziativa Beneluxa. Quest'ultima mira a garantire un accesso sostenibile ai medicinali e un loro uso adeguato nei paesi partecipanti: Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo, Austria e Irlanda. I partecipanti collaborano a valutazioni delle tecnologie sanitarie, horizon scanning, scambi di informazioni strategiche e negoziati sui prezzi/rimborsi.

4.2.4 In conclusione

Per riassumere quanto esposto finora, l'Infrastruttura europea per i medicinali, nella sua configurazione più ambiziosa, dovrebbe essere un'infrastruttura RSI e un'"organizzazione di fornitura" (non un'organizzazione che si occupi solo dii finanziamenti o di coordinamento) che collabori in modo sinergico con la neo costituita HERA e con altre agenzie e istituti europei. Le principali responsabilità dell'Infrastruttura europea per i medicinali sarebbero:

- elaborazione e attuazione di un portafoglio europeo a lungo termine di missioni orientate allo scopo (come, ad esempio, su futuri farmaci e vaccini contro i coronavirus e altre malattie infettive);
- elaborazione e attuazione di progetti di R&S nell'ambito di ciascuna missione;
- coordinamento e attuazione di progetti di R&S in collaborazione con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con aziende farmaceutiche selezionate;
- assicurare che i nuovi farmaci, vaccini e altre innovazioni biomediche siano infine realizzati e resi disponibili per i sistemi sanitari nazionali, previa autorizzazione dell'EMA;
- garantire l'efficacia, la sicurezza e l'efficienza di medicinali selezionati tramite studi di ottimizzazione;
- garantire la sicurezza e l'accessibilità economica a lungo termine dei medicinali esistenti (coordinando i suoi sforzi di preparazione con l'HERA, l'ECDC e altri organismi dell'UE e internazionali, compresa l'OMS).

Un aspetto fondamentale per tale infrastruttura europea di R&S è l'adozione di una strategia adeguata in materia di PI nel pubblico interesse. In ragione della sua importanza, questo aspetto è trattato nella sezione successiva.

4.3 L'Infrastruttura europea per i medicinali quale promotrice di nuovi approcci nei confronti della proprietà intellettuale delle innovazioni farmaceutiche

Un aspetto essenziale del concetto dell'Infrastruttura europea per i medicinali è che le nuove conoscenze in materia di innovazioni farmaceutiche sono generate a vantaggio di tutti i cittadini europei ed eventualmente come bene pubblico globale. Pertanto, al centro del concetto vi è una gestione adeguata della PI delle innovazioni derivanti dal lavoro dell'Infrastruttura europea per i medicinali.

Sono disponibili varie opzioni per promuovere l'accessibilità a trattamenti a costi accessibili e salvavita, che vanno dalla tradizionale forma di protezione dell'innovazione tramite DPI all'accessibilità libera all'innovazione. Sono tuttavia disponibili varie opzioni intermedie, attraverso quella che si può definire una gestione flessibile e responsabile della PI (Access to Medicine Foundation, 2021) che consente un uso della PI orientato al pubblico interesse.

Un aspetto importante da considerare riguarda l'attenzione rivolta alla ricerca e sviluppo e il coinvolgimento dell'infrastruttura nel ciclo di vita dei prodotti farmaceutici. Nella maggior parte dei casi, nell'industria farmaceutica aziende esterne si occupano della registrazione, produzione e commercializzazione solo se i DPI tutelano la tecnologia che viene loro trasferita. Inoltre, se aziende esterne svolgono le fasi di produzione e commercializzazione, i brevetti potrebbero essere un'alternativa a clausole contrattuali che chiariscono che l'Infrastruttura europea per i medicinali ha realizzato l'innovazione e che l'azienda esterna non potrebbe richiederne il brevetto.

Per i suddetti motivi, si raccomanda un approccio flessibile caratterizzato da quadri diversi per la gestione della PI. Il mix di approcci riguardo ai DPI che l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe adottare dipende da varie caratteristiche della sua concezione e dovrebbe essere abbastanza flessibile da gestire diverse tipologie di progetti, considerata la portata delle tre missioni summenzionate. Le caratteristiche dei diversi quadri possibili sono illustrate di seguito.

4.3.1 Approccio orientato alle entrate

In casi specifici, la nuova infrastruttura potrebbe decidere di concedere in licenza o vendere i suoi DPI a terzi a prezzi di mercato. Questa scelta potrebbe riguardare una parte della sua PI e si potrebbero considerare diverse forme di gestione della PI a seconda del beneficiario: una gestione della PI orientata alle entrate potrebbe essere adottata unitamente alle forme flessibili di gestione dei DPI descritte nel paragrafo successivo.

Per commercializzare la sua tecnologia, la nuova infrastruttura potrebbe affidarsi a tipici accordi bilaterali o potrebbe delegare centrali di coordinamento (clearing house) di vendere la sua PI con maggiore efficacia rispetto a un intervento autonomo. Il vantaggio di una gestione dei DPI orientata al profitto è la possibilità di finanziare l'attività di R&S attraverso i proventi delle rendite della PI. Inoltre, i brevetti rafforzano la capacità di garantire il controllo sul processo di sviluppo e di negoziare con i partner. In particolare, la protezione offerta dai brevetti potrebbe essere essenziale nella capacità di trasferire innovazioni ai settori privati per l'ulteriore sviluppo e commercializzazione (Stevens et al., 2016).

I brevetti potrebbe essere necessari anche per garantire l'accessibilità del prodotto finale (Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2018). Per questo motivo, i brevetti sono depositati non solo dalle

aziende farmaceutiche, che perseguono uno scopo lucrativo, ma talvolta anche da organizzazioni orientate all'accesso, che considerano l'innovazione farmaceutica un bene pubblico, o da agenzie nazionali. Ad esempio, quando ciò serve a meglio realizzare la propria missione di accessibilità, la Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) ricorre ai brevetti per proteggere le proprie innovazioni e intraprende azioni legali per garantirne l'applicazione. I DPI sono l'approccio standard per l'NIH statunitense, dato che consentono a tale organizzazione di trasferire la propria tecnologia al settore privato per l'ulteriore sviluppo e commercializzazione. Il deposito di brevetti dei risultati delle ricerche è adottato anche da alcuni partenariati pubblico-privato (è definito "partnership-focused" (incentrato sui partenariati) da Stevens et al. (2016)).

4.3.2 Gestione socialmente responsabile della proprietà intellettuale

Anche proteggendo le sue innovazioni con i DPI, l'Infrastruttura europea per i medicinali può comunque stimolare l'ulteriore innovazione attraverso la condivisione delle sue risorse di conoscenze, come i dati, la tecnologia, i composti o le librerie di molecole, con ricercatori terzi qualificati che lavorano a temi specifici. Ciò può avvenire attraverso negoziati bilaterali o utilizzando specifiche piattaforme di condivisione della PI. Tra queste piattaforme, WIPO Re:Search (cfr. riquadro) ha istituito il maggior numero di collaborazioni, anche se nessuna delle iniziative ha ancora portato alla realizzazione di un prodotto (WIPO Re:Search, 2017).

Riquadro 6. WIPO

L'obiettivo dello strumento WIPO Re:Search, che nasce da un partenariato pubblico-privato globale tra la WIPO e BIO Ventures for Global Health, è sostenere la R&S nelle prime fasi e favorire i partenariati tra i membri. Attraverso le competenze della WIPO in materia di proprietà intellettuale e il suo rapporto di lunga data con gli inventori, questo strumento consente ai suoi membri, che appartengono sia al settore privato sia a quello pubblico, di creare nuovi mercati nel campo della R&S per risorse sottoutilizzate (Krattiger et al., 2018). I membri fornitori condividono le loro risorse di PI esenti da royalty con altri membri qualificati che lavorano a nuove soluzioni per le malattie tropicali neglette, la malaria e la tubercolosi (che sono mercati non redditizi); i membri utenti possono sfruttare tali risorse per far fronte alle esigenze di salute pubblica (in termini di R&S o produzione) collegate a tali malattie nei paesi meno sviluppati. I membri utenti possono così beneficiare di costi di sviluppo e di transazione ridotti e risparmiare tempo. Molte istituzioni accademiche, organizzazioni senza scopo di lucro e ONG apportano il loro contributo allo strumento fornendo risorse di PI, ma ogni membro potrebbe essere sia un fornitore sia un utente.

Fonte: autori.

Un altro modo per condividere le risorse di PI e i rischi dei progetti di R&S è tramite la partecipazione a partenariati di R&S con governi e partner privati e filantropici. Nell'ambito della R&S nel settore farmaceutico esistono sostanzialmente due tipi di partenariato: quelli per lo sviluppo di prodotti, il cui obiettivo è approntare nuove soluzioni farmaceutiche, e i partenariati precompetitivi incentrati sui modelli di ricerca, la creazione di banche dati e l'identificazione dei target relativi alle malattie (de Vrueh & Crommelin, 2017).

Il numero di partenariati ha registrato un netto aumento (Lim, 2014) (de Vrueh & Crommelin, 2017) e nel 2018 quasi un terzo dei progetti di R&S è stato sviluppato in partenariato. Poco più di un quarto di questi coinvolgeva organizzazioni esplicitamente orientate all'accesso, con una missione di salute pubblica di accessibilità economica dei farmaci, come l'iniziativa "Medicines for Malaria Venture"; la DNDi; l'Iniziativa per i farmaci innovativi, un partenariato pubblico-privato dell'UE; il COVID-19 Therapeutics Accelerator, lanciato da Bill & Melinda Gates Foundation, Wellcome e Mastercard; il Global Antibiotic Research & Development Partnership (Access to Medicine Foundation, 2018).

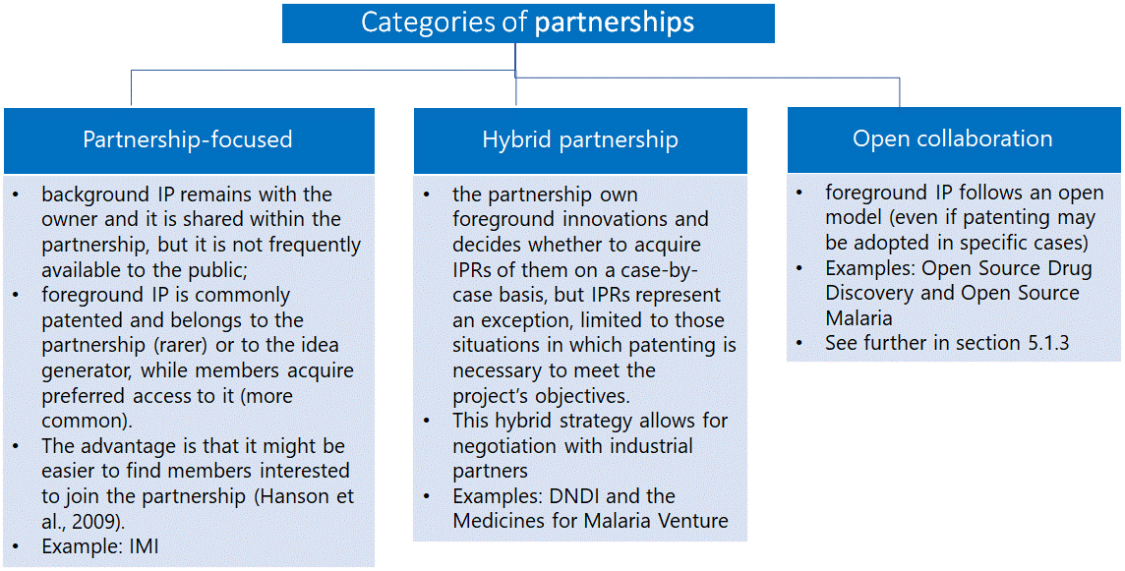
In collaborazione con partner pubblici e privati, le organizzazioni orientate all'accesso sviluppano nuovi trattamenti di cui si ha urgente necessità e ne garantiscono l'accessibilità economica e la disponibilità. Anche se l'organizzazione non sempre ha la capacità o l'infrastruttura per intraprendere progetti di sviluppo iniziale internamente, di solito ogni fase del processo di R&S è gestita dall'organizzazione, che agisce da facilitatrice coordinando le attività dei partner e assegnando le risorse. L'obiettivo è lo sviluppo di farmaci da utilizzare come beni pubblici.

Quando i partner condividono le loro risorse di PI ("secondo piano" (Innovative Medicines Initiative, 2007)) e, in particolare, i brevetti, con un'organizzazione orientata all'accesso, sono tenuti a gestirli in modo da non impedire un accesso equo e a costi accessibili ai prodotti del progetto di ricerca ("primo piano" (Innovative Medicines Initiative, 2007)) o da evitare di ostacolare la prosecuzione della ricerca da parte dell'iniziativa, dei suoi partner o di altri ricercatori. Il partner resta il proprietario della propria risorsa di PI e l'organizzazione negozia con il proprietario del brevetto una licenza (esclusiva, ad esempio, nel caso di Medicines for Malaria Venture, non esclusiva nel caso di DNDi o di Innovative Medicines Initiative), che può prevedere il pagamento di royalty ragionevoli. Ciò vale per tutte le risorse di PI nel caso di Innovative Medicines Initiative, mentre si applica solo ai composti più avanzati nello sviluppo per la DNDi. La licenza è trasferibile ad altri partner nel caso di Medicines for Malaria Venture o di DNDi, mentre nel caso dell'IMI, l'accesso alle risorse condivise dai partecipanti è concesso ad altri partecipanti solo nel contesto del progetto (senza pagamento di royalty) o dell'uso del risultato del progetto di ricerca (a condizioni ragionevoli o senza pagamento di royalty) (Innovative Medicines Initiative, 2007).

Il successo del partenariato dipende da accordi chiari, definiti all'avvio del progetto, in merito alla PI relativa all'esito del progetto (Stevens et al. 2016). Nel caso di Innovative Medicines Initiative, il risultato del progetto di ricerca appartiene ai partecipanti che lo hanno generato, i quali concedono i diritti di accesso a terzi su base non esclusiva e secondo termini equi e ragionevoli (Innovative Medicines Initiative, 2007). Analogamente, ogni partenariato sviluppato con il sostegno della WIPO è disciplinato da un proprio accordo specifico, e i risultati del partenariato appartengono ai suoi membri. Da questi ci si attende comunque che forniscano licenze senza il pagamento di royalty per qualsiasi prodotto sviluppato tramite WIPO Re: Search che sia utilizzato e venduto nei paesi meno sviluppati, e che concedano l'accessibilità in tutti i paesi in via di sviluppo, oltre a mettere a disposizione degli altri membri di WIPO Re:Search le nuove invenzioni (WIPO Re:Search, 2017). Nel caso della DNDi, invece, i risultati della ricerca possono appartenere all'iniziativa stessa. In questo caso, i partner dovrebbero impegnarsi a non proteggerli, mentre l'iniziativa decide se acquisire i DPI caso per caso; il deposito di brevetti, tuttavia, è l'eccezione e non la regola, e l'organizzazione non finanzia la propria ricerca e le proprie operazioni con i proventi delle rendite della PI (Drugs for Neglected Diseases initiative, 2018).

In base alla gestione della PI di primo e secondo piano, Stevens et al. (2016) classificano i partenariati pubblico-privato in tre categorie (cfr. figura 8).

Figura 8 – Tipi di partenariato



Fonte: autori.

Infine, le infrastrutture aperte rappresentano un altro modo per condividere le risorse di PI e le strutture, e per favorire le collaborazione. GlaxoSmithKline, ad esempio, ha istituito il Cantos Open Lab in Spagna, che consente a scienziati in visita provenienti da università, organizzazioni no profit e altri istituti di ricerca di lavorare a propri progetti importanti per i paesi in via di sviluppo utilizzando le infrastrutture e le competenze dell'azienda. Per alcuni progetti, l'azienda ha anche fornito i propri brevetti. I risultati della ricerca del progetto sono resi disponibili nei paesi in via di sviluppo senza pagamento di royalty (Access to Medicines Foundation, 2012).

Se la produzione è esternalizzata, per mantenere il controllo sulle informazioni garantito dai brevetti e facilitare l'accesso ai medicinali brevettati a prezzi accessibili, l'Infrastruttura europea per i medicinali può ricorrere a rinunce ai brevetti o a licenze volontarie non esclusive:

- nel caso delle rinunce ai brevetti o delle dichiarazioni di non rivendicazione, il titolare del brevetto si impegna a non far valere il brevetto a determinate condizioni o in alcuni paesi. Ciò ha riguardato alcuni medicinali, che sono stati testati come trattamento per la COVID-19, durante la pandemia.
- Con una licenza volontaria non esclusiva, il titolare del brevetto concede volontariamente a più produttori l'autorizzazione a sviluppare e produrre versioni generiche del farmaco, consentendo la produzione di farmaci meno costosi a condizioni che agevolano l'accesso (cfr. esempi nel riquadro 7). L'accordo di licenza con i produttori di generici può includere uno o più paesi in cui il farmaco generico può essere venduto. Come sottolineato da Friedman et al. (2003), esistono maggiori probabilità che le aziende farmaceutiche concedano licenze volontarie a prezzi bassi o nulli per i mercati meno redditizi.

Le licenze volontarie non esclusive possono essere concesse direttamente ai produttori, attraverso

Riquadro 7. Esempi di licenze volontarie non esclusive

Nel 2016, sette aziende farmaceutiche hanno fatto ricorso a licenze volontarie non esclusive per consentire versioni generiche dei loro prodotti: tutte queste licenze sono state concesse per prodotti relativi a malattie trasmissibili (HIV o epatite C) (Access to Medicine Foundation, 2018); di recente, sono state concesse altre licenze volontarie non esclusive per la tubercolosi e la COVID-19. Nel 2020, 22 composti appartenenti a sette aziende farmaceutiche erano coperti da dichiarazioni di non rivendicazione o licenze non esclusive; tutti questi accordi coinvolgevano paesi a basso e medio reddito, con numeri decisamente superiori per quelli a basso reddito (Access to Medicine Foundation, 2021).

Fonte: autori.

licenze bilaterali, o gestite tramite ONG o organizzazioni internazionali, come l'OMS, che organizzano un pool di brevetti. Si tratta di un portafoglio di brevetti detenuti da vari soggetti, ma che riguardano l'uso di una stessa tecnologia (OCSE, 2011). I pool di brevetti sono un concetto relativamente nuovo nell'ambito della salute pubblica, dove sono stati applicati di recente per affrontare alcune delle sfide di accesso nei paesi a reddito basso e medio (Burrone, 2018; Galasso e Schankerman, 2020). A differenza dei pool di brevetti che caratterizzano altre industrie, quelli nell'ambito della salute pubblica sono senza scopo di lucro; il loro obiettivo principale è umanitario, ovvero garantire l'accessibilità dei farmaci, oltre alla riduzione del problema del cosiddetto "royalty stacking" (accumulo delle royalty) e dei costi delle transazioni (Merges & Mattioli, 2017); non prevedono accordi multilaterali tra i proprietari dei brevetti (Van Zimmeren et al., 2011).

Il Medicines Patent Pool, un'organizzazione sostenuta dalle Nazioni Unite che opera nel campo della salute pubblica istituita nel 2010 rappresenta il primo caso di pool di brevetti effettivo nell'ambito della salute pubblica. Mentre attualmente il mandato del Medicines Patent Pool riguarda il trattamento dell'HIV, della tubercolosi e dell'epatite C (queste due ultime malattie sono state inserite nel mandato nel 2015) e si occupa principalmente di farmaci a base di molecole piccole invece che di prodotti bioterapeutici, nel 2016 l'OMS, la Lancet Commission on Essential Medicines Policies e altri portatori di interessi hanno chiesto un ampliamento del mandato (Wirtz, et al., 2017).

Attraverso i pool, i licenzianti risparmiano sui costi di negoziazione, mentre i licenziatari guadagnano grazie a possibili economie di scala relative ai costi per le ricerche e risparmiano sui costi di negoziazione. Le licenze negoziate con il pool, inoltre, contengono le condizioni maggiormente favorevoli all'accesso (Access to Medicine Foundation, 2021). La concessione in licenza di gruppi di brevetti (i cd. patent bundle) da parte dei pool di brevetti è anch'essa particolarmente utile per lo sviluppo e la commercializzazione di un (nuovo) prodotto nei casi in cui i differenti brevetti appartengano a organizzazioni diverse (Van Zimmeren et al., 2011; Van Overwalle, 2009).

Sebbene vi possano essere varie sfide per i pool di brevetti relativi alle scienze biologiche rispetto ai pool di brevetti in altri settori (OCSE, 2011), vari paper che hanno analizzato il Medicines Patent Pool hanno evidenziato risultati positivi. Il valore attuale netto dei risparmi diretti generati dalle licenze per medicinali antiretrovirali brevettati negoziate dal Medicines Patent Pool entro il 2028 è stato stimato in 2,3 miliardi di dollari, con un rapporto costi-benefici stimato di 1:43 (Juneja et al., 2017). Il pool ha anche facilitato lo sviluppo di nuove formulazioni di farmaci, diversamente da quanto avvenuto quando i pool di brevetti sono stati introdotti in altri settori, dove l'innovazione è diminuita (Lampe & Moser, 2016). L'accessibilità dei farmaci è anch'essa migliorata grazie alla maggiore concorrenza dei produttori di farmaci generici, in parte per effetto della riduzione dell'asimmetria informativa riguardo all'estensione geografica dei brevetti (Martinelli et al., 2020). Con l'ausilio dei dati sulle licenze e sulle vendite di farmaci essenziali per l'HIV, la tubercolosi e l'epatite C per il periodo 2005-2018, Galasso e Schankerman (2020) mostrano che si verifica una

crescita immediata e considerevole della concessione di licenze per i prodotti il cui brevetto fa parte del Medicines Patent Pool nei paesi aderenti all'accordo; l'effetto sugli ingressi e sulle vendite effettivi è tuttavia molto più piccolo. Di fatto, mentre i licenziatari reagiscono con un numero maggiore di lanci, quantità superiori e prezzi inferiori (cfr. anche Wang, 2020), è meno probabile che i licenzianti entrino nel mercato, verosimilmente allungando il tempo necessario per il lancio del prodotto sul mercato. Pertanto, se l'originator non ha registrato il prodotto nel paese, tale ostacolo ricade sui produttori di generici. È importante sottolineare, inoltre, che i mercati più piccoli possono anche costituire un deterrente all'ingresso dei produttori di generici (Access to Medicine Foundation, 2021).

4.3.3 Accesso aperto e libero alle innovazioni

Nel contesto del settore farmaceutico è importante distinguere tra innovazione aperta e innovazioni disponibili liberamente:

- in un'iniziativa di innovazione aperta, solo il problema di ricerca è di pubblico dominio, mentre le possibili soluzioni non lo sono (Balasegaram, et al., 2017).
- Nel caso delle innovazioni liberamente accessibili, i ricercatori possono accedere alle scoperte e agli strumenti di ricerca, e hanno un accesso indipendente ad essi.

In alcuni casi, per raggiungere un'innovazione liberamente accessibile può essere necessario fare ricorso ai DPI, non per escludere gli altri, ma come meccanismo per mantenere le conoscenze libere e consentirne l'utilizzo. Nel campo della tecnologia informatica, ad esempio, la comunità Linux ha acquisito i brevetti nel campo tecnico pertinente e ha brevettato le proprie invenzioni quando si è reso necessario per evitare che altri ricercassero la tutela brevettuale.

Nel settore farmaceutico, le innovazioni ottenute con lo sviluppo parallelo senza scopo di lucro dei farmaci sono liberamente disponibili. In questo caso, i governi identificano e comunicano problematiche specifiche correlate alla R&S, di solito negli ambiti in cui l'industria non è propensa a investire, e si chiede agli istituti pubblici di far fronte alle esigenze, attraverso coalizioni e collaborazioni. Generalmente le innovazioni che ne derivano non sono tutelate (Direzione generale delle Politiche interne, 2016).

I risultati di alcuni partenariati pubblico-privato, inoltre, seguono un modello aperto (questi partenariati sono definiti "collaborazioni aperte" da Stevens et al., 2016). In molte collaborazioni aperte, l'accesso ai risultati della ricerca e il loro utilizzo sono limitati da alcuni paletti, come l'accettazione di determinati accordi. Gli utenti, ad esempio, possono migliorare, modificare o utilizzare i risultati della ricerca per finalità commerciali e non commerciali. In ogni caso, tali conoscenze successive devono essere riportate nel partenariato ed essere accessibili in modo aperto a tutti i partner, come nel caso di Open Source Drug Discovery (Sugumaran, 2012), e, se tutelate da brevetto, quest'ultimo non può bloccare le attività del partenariato. Al contrario, in altri casi, come nell'Open Source Malaria, gli utenti possono migliorare, modificare o utilizzare per finalità commerciali e non commerciali la PI condivisa con la comunità e brevettarla senza alcun dovere riguardo al progetto stesso.

Mentre l'Open Source Drug Discovery è un esempio di partenariato open source, lo Structural Genomics Consortium lo è di uno ad accesso aperto (Stevens et al., 2016). Il primo utilizza i DPI per garantire il libero accesso alle innovazioni, con innovazioni brevettate che sono concesse in licenza in modo non esclusivo (Sugumaran, 2012), mentre il secondo si affida alle norme sociali ed è pertanto caratterizzato da costi inferiori, dato che non deve farsi carico dei costi della tutela brevettuale (OCSE, 2011). In particolare, lo Structural Genomics Consortium non cerca di brevettare i risultati delle sue ricerche né consente ai suoi affiliati di farlo. Allo stesso modo, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, un'organizzazione no profit italiana, non ricerca la tutela brevettuale per le sue innovazioni. A differenza dello Structural Genomics Consortium, che è incentrato

principalmente sulla R&S nelle prime fasi, l'Istituto è coinvolto nelle diversi fasi del processo di ricerca, comprese le sperimentazioni cliniche.

In genere, si adotta un modello aperto quando i risultati del progetto riguardano banche dati, modelli, strumenti di ricerca e tecnologie di piattaforma (risorse di PI che contribuiscono allo sviluppo del farmaco, ma il cui campo di applicazione non è chiaro), ma non un farmaco in sé. Di fatto, per queste risorse di PI il costo del deposito dei brevetti rappresenta un ostacolo evidente (Stevens et al., 2016). Un'eccezione è data dai farmaci per le malattie neglette, caratterizzati da un mercato di piccole dimensioni (Sugumaran, 2012). L'Agora Open Science Trust, ad esempio, ha l'obiettivo di creare nuovi farmaci economicamente accessibili per esigenze terapeutiche insoddisfatte tramite la scienza aperta. L'Agora comprende società interamente controllate che coordinano i progetti di scoperta dei farmaci in specifiche aree terapeutiche, concentrandosi sulle risorse delle fasi avanzate. I partecipanti ai progetti e le società controllate non possiedono le invenzioni di primo piano, evitando in tal modo agende di ricerca orientate al profitto. I risultati delle ricerche non sono brevettati, ma beneficiano di un'esclusiva di mercato concessa ai farmaci orfani in molti paesi, compresi USA, Giappone, Europa e Australia, e dell'esclusiva normativa dei dati. Tali esclusive forniscono ai partner commerciali gli incentivi per produrre e distribuire i prodotti. Come ricordato in precedenza, la maggior parte delle innovazioni da parte della DNDi non è tutelata da DPI e l'organizzazione non finanzia le proprie ricerche e operazioni tramite i proventi delle rendite della PI. Un aspetto interessante è che anche l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, le cui aree di ricerca includono le malattie neglette, pur non limitandosi ad esse, ha adottato un modello aperto.

Balasegaram et al. (2017) fornisce una panoramica dei potenziali vantaggi di soluzioni liberamente accessibili. Murray et al. (2016) stima l'effetto positivo che le innovazioni aperte hanno nello stimolare l'ingresso di nuovi ricercatori, l'ulteriore R&S, una varietà di attività successive di R&S nonché nuovi risultati. Essi utilizzano un esperimento naturale costituito da accordi NIH per fornire un accesso aperto a metodi per creare topi con particolari caratteristiche.

4.4 Questioni selezionate relative all'attuazione

Nel prosieguo si tratteranno brevemente alcune questioni relative all'attuazione: la base giuridica per la nuova entità, la struttura organizzativa e i meccanismi di finanziamento. Ulteriori dettagli riguardo a tali questioni relative all'attuazione sono forniti nell'allegato IV, mentre dovrebbero seguire studi dettagliati dopo il raggiungimento di un consenso sulle principali opzioni strategiche.

4.4.1 Base giuridica

In linea di principio si potrebbero adottare diverse opzioni riguardo alla base giuridica per istituire un'infrastruttura europea di R&S nel settore farmaceutico: il diritto nazionale, il diritto internazionale o il diritto comunitario dell'UE. La scelta della base giuridica ha implicazioni a lungo termine ai fini del funzionamento e della gestione dell'infrastruttura. La seguente tabella 5 riassume i tre tipi di base giuridica, con alcuni esempi di infrastrutture di ricerca e altre organizzazioni scientifiche.

Tabella 5 – Forme giuridiche

Giurisdizione	Modello
Diritto nazionale	• Modello societario. Alcuni esempi: • "Societé civile" francese per l'Impianto europeo di radiazione di sincrotone (ESRF) • "Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH)" tedesca per lo "European X-Ray Free Electron Laser Project" • "Limited liability Company (Ltd)" britannica per la Diamond Light Source • Fondazione disciplinata dal diritto nazionale. Esempio: Osservatorio Pierre Auger • Associazione di infrastrutture nazionali o regionali indipendenti
Diritto internazionale	• Organizzazione internazionale/intergovernativa. Esempi: CERN, EMBL, ESO, ESA.
Diritto comunitario dell'UE	• Impresa comune ai sensi del trattato CE. Esempi: Galileo, IMI • Gruppo europeo di interesse economico. Esempio: Partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici • Consorzi per un'infrastruttura europea di ricerca (ERIC). Esempi: ECRIN ERIC, EATRIS ERIC, BBMRI ERIC, Fonte di spallazione europea ERIC, CERIC ERIC

Fonte: elaborazione degli autori sulla base di OCSE (2010) e CE (2008).

La tabella 6 mostra alcuni vantaggi e svantaggi di ciascun modello giuridico, sulla base dell'esame della letteratura e delle interviste realizzate per questo studio.

Indipendentemente dalla sua forma giuridica, l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe avere personalità giuridica e tutti i requisiti per richiedere in modo indipendente o tramite la propria organizzazione controllata i brevetti e l'autorizzazione all'immissione in commercio per introdurre farmaci sul mercato e per qualsiasi contratto con terzi come le aziende farmaceutiche, le CRO, le CDMO o i fornitori di tecnologie e prodotti.

Tabella 6 – Modelli di basi giuridiche

Opzione	Vantaggio	Svantaggio
#1 Impresa	• Facile da costituire perché fa parte del quadro giuridico del paese in cui è situata l'infrastruttura di ricerca. • Gestione, governance e responsabilità chiare. Si evitano anche i costi elevati degli istituti intergovernativi. • Flessibilità in termini di partenariato (pubblico, privato, europeo, non europeo) e di politica del personale. • Adatta all'uso industriale.	• Le forme giuridiche delle imprese sono specifiche di ciascun paese (alcuni paesi non hanno neppure tali forme giuridiche). • I partner di paesi diversi sono restii ad accettare una normativa straniera. • Non rispecchia chiaramente lo spirito di un progetto realmente europeo che dovrebbe corrispondere a un'Infrastruttura europea di ricerca.
#2 Trattato intergovernativo per l'istituzione di un'organizzazione internazionale	• Trattato solido e completo (missione, funzione e struttura) che vincola il partner a lungo termine su fondamenta stabili. • Gestione e governance chiare. • Retribuzioni attraenti, privilegi e immunità per il personale. Vantaggi come le esenzioni fiscali (IVA e imposte sulle retribuzioni). • Possibile cooperazione con Stati non UE.	• Procedure negoziali lunghe e pesanti per raggiungere un accordo formale tra Stati membri • Difficoltà a modificare/cambiare tali accordi. • Gli attori privati non possono far parte di un trattato internazionale.
#3 ERIC	• Forma giuridica "pronta all'uso" che garantisce il riconoscimento e l'efficacia immediati in tutti gli Stati membri. • Non occorrono procedure parlamentari potenzialmente lunghe e complesse. • Riconosciuta dal paese che ne ospita la sede come organizzazione internazionale ai fini delle direttive concernenti l'imposta sul valore aggiunto, le accise e gli appalti pubblici.	• Gli attori privati non possono far parte di un ERIC né come membri né come osservatori. • Dovrebbe assolvere le proprie funzioni principali senza scopo di lucro. Non è adatto a gestire la ricerca industriale.
#4 Partenariati pubblico-privato a lungo termine sotto forma di iniziative tecnologiche congiunte (JTI).	• Gestione e governance chiare. • Norme finanziarie solide ed efficaci garantiscono la gestione efficace dei principali programmi che uniscono fonti di finanziamento pubbliche e private. • Adatta all'uso industriale.	• Richiede l'iniziativa da parte della Commissione europea, lunghi negoziati a livello di Consiglio che richiedono un coinvolgimento comunitario molto forte. • Difficoltà di adesione per i paesi non europei. • Spesso considerato al pari degli organi comunitari quando la Comunità deve contribuire.
#5 Agenzia europea decentrata	• Strettamente connessa alle istituzioni dell'UE. • Può avere i poteri per adottare decisioni vincolanti.	• La creazione necessita di misure legislative a livello di Unione. • Non impiegata per gestire e realizzare attività di ricerca direttamente.

4.4.2 Struttura organizzativa

In linea di principio, si potrebbero adottare varie opzioni organizzative per le infrastrutture di ricerca, come suggerito dalla letteratura esistente (Hallosten, 2020; Sumathipala, 2014; Henrich e Gradl, 2013; Pérez-Llantada, 2012). Queste vanno da un'infrastruttura del tutto nuova a una rete virtuale di organizzazioni esistenti. Tuttavia, sono disponibili alcune opzioni intermedie. Ad esempio, potrebbe esservi un hub centrale che coordini una serie di laboratori/istituti esistenti. Ai fini della scelta dell'opzione organizzativa migliore si dovrebbero tenere in considerazione due aspetti principali. Innanzi tutto, la base giuridica dell'organizzazione. Il secondo aspetto da considerare riguarda l'attenzione rivolta alla ricerca e il coinvolgimento dell'organizzazione nel ciclo di vita dei prodotti farmaceutici.

La tabella 7 mostra le diverse strutture con esempi selezionati. In un contesto come quello europeo, ricco di centri di ricerca di eccellenza, presumibilmente il modello organizzativo più adatto potrebbe essere un organismo policentrico con un hub centrale (identificato in una delle infrastrutture esistenti) a cui siano collegati laboratori decentrati, ma connessi. Un modello di riferimento a tale riguardo è quello dell'EMBL. L'EMBL opera da sei siti in tutta Europa. L'hub principale si trova a Heidelberg, in Germania, e dispone di otto strutture centrali che coprono i seguenti ambiti: microscopia ottica avanzata; biologica chimica; microscopia elettronica; citometria a flusso; genomica; metabolomica; proteomica di espressione e purificazione delle proteine. Le unità decentrate sono cinque (lo European Bioinformatics Institute in Hinxton, Regno Unito; due unità relative alla ricerca e ai servizi per la biologia strutturale a Grenoble, Francia, e ad Amburgo, Germania; l'unità di epigenetica e neurobiologia a Roma, Italia; e l'unità di biologia dei tessuti e modellazione delle malattie a Barcellona, Spagna), ospitate in infrastrutture esistenti. Una possibilità è che l'infrastruttura esistente e la missione dell'EMBL siano ampliate per ospitare o diventare la nuova Infrastruttura europea per i medicinali.

Tabella 7 – Modelli organizzativi

Modello	Definizione	Vantaggi	Svantaggi
Nuova infrastruttura a sito unico	• L'infrastruttura di ricerca a sito unico è una struttura già adottata con l'ESFRI, in particolare negli ambiti delle scienze e dell'ingegneria per l'energia e la fisica (ESFRI, 2018). • In sostanza, una nuova infrastruttura di ricerca a sito unico si riferisce a una struttura unica di nuova costituzione con una specifica ubicazione geografica (ESFRI, 2019, 2018).	• Più facile da gestire, dato che ha una specifica ubicazione geografica e dispone di strutture esclusive.	• Richiede la definizione e la progettazione di un'organizzazione completamente nuova, insieme alle strutture e ai laboratori richiesti, ma anche l'identificazione di una specifica ubicazione geografica nei paesi europei. • La costruzione di tale infrastruttura di ricerca ha costi elevati in termini di investimenti fisici, risorse umane e struttura organizzativa se si vuole far sì che l'infrastruttura di ricerca funzioni in modo efficace ed efficiente.
Hub di laboratori integrati a livello funzionale	• Questo modello trae ispirazione dal concetto di "infrastruttura distribuita di ricerca", già esistente nel panorama europeo oltre che in quello internazionale (ESFRI, 2019, 2018; OCSE, 2014). • Un'IR distribuita è un'associazione multinazionale di entità separate a livello geografico che svolgono insieme attività di ricerca e prestano servizi supplementari agli utenti (OCSE, 2014). • Un'IR distribuita è costituita da un hub centrale e da altre strutture e laboratori nazionali che fungono da nodi nazionali (Schneider et al., 2019; ESFRI, 2019, 2018). • L'hub centrale può essere costituito ex novo oppure tale funzione può essere attribuita a un'IR esistente.	• Questa struttura è ampiamente attuata in ambito sanitario (cfr. ad es. EATRIS, ECRIN, BBMRI). • I nodi nazionali sono rappresentati, in genere, da IR, laboratori o strutture già esistenti che dedicano parte del loro tempo complessivo di funzionamento alle attività della rete. In questo modo si contengono i costi. • Il rafforzamento della collaborazione tra laboratori e strutture nazionali che forniscono servizi diversi, ma complementari, può ridurre la frammentazione e creare sinergie tra i paesi europei coinvolti, aumentando in tal modo la competitività della ricerca europea (Larsson et al., 2018; Van Ommen et al., 2015).	• Il coinvolgimento di vari laboratori e infrastrutture nazionali esistenti potrebbe rendere difficoltosa l'identificazione di una missione condivisa che si allinei pienamente all'agenda strategica di ciascuna organizzazione nonché agli investimenti strategici a livello di paese. • Considerata la natura distribuita di tale modello, è opportuno definire e condividere meccanismi di coordinamento e una politica di accesso specifici con tutti i paesi membri.

		• La collaborazione tra laboratori, strutture e infrastrutture esistenti incrementa la ricerca collaborativa e la prestazione di servizi e, in ultima istanza, facilita la condivisione delle conoscenze, delle competenze complementari, della tecnologia e dei dati.	
Rete virtuale/digitale di organizzazioni esistenti	• Questo modello trae ispirazione dall'idea di infrastruttura di ricerca virtuale (o digitale) secondo la quale il servizio è prestato in forma elettronica, attraverso uno specifico ambiente digitale. • Nello specifico, le infrastrutture di ricerca virtuali si dedicano principalmente a fornire spazi interattivi che agevolano la collaborazione tra vari ricercatori, e/o archivi comuni per la condivisione di grandi quantità di dati.	• In genere collegano IR, laboratori o strutture già esistenti che dedicano parte del loro tempo complessivo di funzionamento alle attività della rete. In questo modo si contengono i costi.	• La differenza principale rispetto al modello dell'hub è in che questo genere di opzione, gli istituti di ricerca restano indipendenti gli uni dagli altri e condividono solo dati e risultati delle ricerche tramite un'infrastruttura digitale comune. Pertanto, e considerata la futura possibile missione dell'Infrastruttura europea per i medicinali, questa opzione non sembra adatta.

Fonte: autori.

4.4.3 Bilancio

Un'organizzazione con le funzioni descritte nella sezione 4.2 dovrebbe disporre di risorse finanziare considerevoli e stabili. Tutti gli intervistati concordano su questo punto. L'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe avere un bilancio annuale sufficiente a lanciare un portafoglio considerevole di progetti di R&S in 20-30 anni. Se si prende come parametro di riferimento il costo di R&S per farmaco di circa 1 miliardo di euro per progetto (cfr. sezione 2.2.3), l'ordine di grandezza del bilancio annuale dell'Infrastruttura europea per i medicinali è di diversi miliardi. Per fissare il limite inferiore è possibile utilizzare come riferimento il bilancio annuale del programma di ricerca intra muros (Intramural Research Program) dell'NIH, che ammonta all'incirca a 4 miliardi di dollari all'anno (pari a circa 3,5 miliardi di euro). Per fissare il limite superiore, è possibile prendere come riferimento il bilancio dell'ESA per il 2021, che ammonta a 6,49 miliardi di euro (cfr. sito ESA). In altre parole, l'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe avere almeno un bilancio annuale pari a circa lo 0,025 % del PIL dell'UE (pre-COVID, il PIL annuale dell'UE, non includendo più il Regno Unito, era di circa 14.000 miliardi di euro nominali) o proporzionalmente inferiore qualora partecipino anche paesi terzi come la Svizzera, il Regno Unito, la Norvegia e altri. Ciò corrisponderebbe a qualcosa come 8 euro pro capite all'anno. Ciononostante, 3,5 miliardi di euro sono una stima bassa rispetto all'Operation Warp Speed avviata dal governo statunitense per facilitare e accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini, terapie e strumenti diagnostici per la COVID-19. Il programma è stato finanziato inizialmente con 10 miliardi di dollari. Successivamente, a ottobre 2020, i finanziamenti sono stati incrementati a circa 18 miliardi di dollari (Lancet Commission on COVID-19 Vaccines and Therapeutics Task Force Members, 2021; Baker e Koons, 2020). Tale cifra corrisponde a circa 54 dollari pro capite in un solo anno.

La tabella 8 illustra i potenziali flussi di risorse presi in considerazione nel contesto del presente studio.

Tabella 8 – Fondi di finanziamento

	Tematica
Contributo dei membri	› Trasferimenti annuali dal bilancio degli Stati membri; › Impegno di trasferimento pluriennale da parte degli Stati membri per garantire la stabilità; › Dotazione patrimoniale o iniziale fornite dalle parti fondatrici.
Contributo dal bilancio dell'UE	› Trasferimenti dal Quadro finanziario pluriennale (7 anni) dell'UE; › Sovvenzioni, ovvero finanziamenti legati a progetti, provenienti dai fondi per la ricerca delle istituzioni europee, che sono concesse sulla base di un processo di selezione.
Contributo delle agenzie per la cooperazione dell'UE, organizzazioni filantropiche e fondi privati;	› Sovvenzioni, ovvero finanziamenti sulla base di progetti, provenienti dalle agenzie per la cooperazione dell'UE o da organizzazioni filantropiche o fondi privati che finanziano la ricerca, che sono concessi sulla base di un processo di selezione. › Donazioni da organizzazioni filantropiche, enti di beneficenza, fondi privati.
Ricavi	› Ricavi derivanti dalle licenze di produzione dei nuovi farmaci ai sistemi sanitari nazionali; › Tariffe o pagamenti per servizi dalle aziende farmaceutiche simili a quelli corrisposti alle agenzie di regolamentazione.
Strumenti finanziari	› Prestiti della Banca europea per gli investimenti o altre istituzioni finanziarie.

Fonte: autori.

Ognuna di queste opzioni presa singolarmente presenta vincoli specifici, e la soluzione più opportuna consiste nell'affidarsi a un mix di fonti di finanziamento. Di fatto, le IR combinano, in genere, diverse fonti di finanziamento attraverso un modello di finanziamento globale unico (Ramiri Handbook, 2018).

Il modello di finanziamento dipende in qualche modo dalla base giuridica e dal modello organizzativo adottato. La quota principale del bilancio di tutte le IR europee con lo status di organizzazione internazionale proviene da contributi dei loro Stati membri. Invece, per la maggior parte delle agenzie decentrate dell'UE, i fondi provengono principalmente dal bilancio dell'Unione e da almeno un'altra fonte di finanziamenti, che può essere (PE, 2018):

- Tariffe o pagamenti per servizi. Nel caso dell'EMA, ad esempio, le aziende pagano tariffe per l'autorizzazione dei nuovi medicinali.
- Contributi volontari versati dagli Stati membri.
- Una combinazione di tariffe e contributi volontari da parte degli Stati membri. È questo il caso, ad esempio, dell'ECDC.
- Contributi dei paesi terzi partecipanti.

4.4.4 Considerazioni relative ai costi e ai benefici sociali

Indipendentemente da come sarà finanziata l'Infrastruttura europea per i medicinali, vale la pena soffermarsi sui suoi costi e benefici. Come beneficio sociale, il ritorno principale dell'Infrastruttura verrebbe dal minore impatto economico di gravi patologie. Per quantificare tale beneficio è possibile fare riferimento al costo evitato di future epidemie e pandemie, dato che esistono pochi dubbi riguardo al possibile ripetersi di pandemie (Fan et al., 2018). GPMB (2019) riferisce i costi stimati di alcuni eventi del passato e le previsioni relative a ipotetiche pandemie (cfr. tabella 9):

Tabella 9 – Costo di epidemie del passato

Evento	Perdita	Fonte
Epidemia di SARS del 2003	Oltre 40 miliardi di dollari	Lee J-W, McKibbin WJ. (2004).
Ebola in Africa occidentale 2014-2016	53 miliardi di dollari	Fan et al. (2015). Huber et al. (2018).
Pandemia di influenza H1N1 del 2009	45-55 miliardi di dollari	Resolve to Save Lives, A Disease Threat Anywhere is a Disease Threat Everywhere, scheda informativa n. 3, 2019.
Pandemia mondiale di influenza simile alla Spagnola	3.000 miliardi di dollari o 4,8 % del PIL mondiale	Banca mondiale (2014)
Pandemia di influenza moderatamente virulenta	2,2% del PIL mondiale	Banca mondiale (2014)

Fonte: elaborazione degli autori sulla base GPMB (2019) e fonti citate.

Se si guarda alla pandemia di COVID-19, la previsione della Banca mondiale (2014) probabilmente pecca per difetto. Secondo la stessa Banca mondiale, la contrazione globale del PIL nel 2020 è del 5,2 % e di circa il 7 % nelle economie avanzate (Banca mondiale, 2020). La Coalizione per l'innovazione in materia di preparazione alle epidemie (CEPI) fornisce una previsione simile nel proprio sito, dove ha affermato che la COVID-19 potrebbe costare all'economia globale 4.100 miliardi di dollari, ovvero quasi il 5 % del PIL mondiale. L'analisi del Centro comune di ricerca, con l'ausilio dei dati della previsione economica della Commissione della primavera 2020 e del modello

RHOMOLO, mostra che l'impatto sul PIL delle regioni dell'UE è in media del -6,44 %. Il tasso di recupero delle economie è incerto, ma a quanto pare saranno necessari almeno due anni. Levy Yeyati e Filippini (2021) hanno cercato di fornire una stima della perdita di produzione in una finestra temporale di 10 anni. Accumulando le differenze tra il PIL reale realizzato nel 2020 e quello stimato appena prima della pandemia, e tra le proiezioni pre- e post-COVID per il periodo 2021-2030, hanno calcolato una perdita pari al 53 % del PIL mondiale nel 2019 (ovvero circa 46.000 miliardi di dollari in un periodo di 10 anni). Un calcolo esaustivo del costo economico della pandemia non può ignorare il valore dell'eccedenza di decessi provocata dalla pandemia (ovvero il costo umano)[2]. Tuttavia, per semplicità, si ignorerà il valore economico delle morti evitate e si concentrerà l'analisi sulla perdita di PIL evitata. Si è fissata prudenzialmente la perdita economica attesa[3] di una nuova pandemia moderata o grave allo 0,3 % del PIL annuale dell'UE, come suggerito da Fan et al. (2018). Quindi, un investimento annuale di 4 miliardi di euro, ovvero lo 0,03 % del PIL dell'UE, nell'Infrastruttura europea per i medicinali per la R&S di vaccini, farmaci e qualsiasi altra contromisura per prevenire o gestire un episodio pandemico sarebbe giustificato in quanto una sorta di assicurazione sociale per rischi evitati pari allo 0,3 % del PIL annuale dell'UE. Al di là dei costi evitati della pandemia, esistono altre malattie sulle quali è improbabile che l'industria investa in futuro, evitando in tal modo miglioramenti della salute che non sono tenuti in considerazione in questo calcolo a grandi linee dei costi-benefici.

Da un punto di vista economico, l'impatto socioeconomico dell'Infrastruttura europea per i medicinali potrebbe essere calcolato anche sulla base del quadro di analisi costi-benefici fornito da Florio (2019). Il concetto centrale dell'analisi costi-benefici è che l'impatto socioeconomico di un'infrastruttura è rappresentato dalla differenza nel tempo tra i benefici per diversi operatori e i costi di produzione di tali benefici, il tutto espresso in un'unità di conto appropriata come il denaro (cfr. Boardman et al., 2018). Tuttavia, i prezzi nel contesto dell'analisi costi-benefici non sono necessariamente prezzi di mercato, perché per molti beni, tali prezzi non esistono o non forniscono informazioni riguardo agli effetti sul benessere sociale (cfr. Florio, 2014; Boardman et al., 2018). Pertanto, l'analisi costi-benefici non dovrebbe essere confusa con l'analisi finanziaria di un progetto. Una differenza essenziale tra le valutazioni finanziarie (usate principalmente nel settore privato) e l'analisi costi-benefici (impiegata nel settore pubblico) risiede nella prospettiva. L'analisi costi-benefici cerca di tenere in considerazione tutti i costi e i benefici per la società nel suo complesso. Per questo motivo, tale analisi è spesso indicata come analisi dei costi-benefici sociali.

Come per l'altra IR, i costi dell'Infrastruttura europea per i medicinali comprenderebbero l'investimento iniziale per la creazione dell'Infrastruttura, i costi dei reinvestimenti periodici e i costi operativi annuali. Questi ultimi due sono spalmati sull'intero ciclo di vita dell'Infrastruttura. Dal lato benefici, l'Infrastruttura europea per i medicinali porterebbe a benefici in termini di salute legati alla ridotta mortalità o morbidità dei pazienti che possono beneficiare di farmaci innovativi, a risparmi in termini di costi per i sistemi sanitari, a ricadute positive in termini di creazione di conoscenza e apprendimento tecnologico e di altro genere e a ricadute positive per le imprese partecipanti a contratti di appalto con l'Infrastruttura europea per i medicinali per la produzione di farmaci innovativi. Naturalmente il calcolo esatto del beneficio netto rispetto allo scenario "nessun intervento" sarebbe possibile solo una volta determinati la concezione, la missione e il funzionamento dell'Infrastruttura.

[2] Seguendo una letteratura consolidata (cfr., ad esempio, OCSE, 2012; Kniesner e Viscusi, 2019) il calcolo del valore dell'eccedenza di decessi provocata dalla pandemia si basa sul concetto del valore di una vita statistica (VOSL), definito come il valore che la società ritiene dovrebbe essere speso per evitare la morte di un individuo indefinito.

[3] La perdita attesa unisce sia il rischio di pandemia moderata o grave sia le perdite causate da tale evento, qualora si verificasse. Fan (2018) ha indicato che un esercizio di modellazione per il settore assicurativo ha concluso che il rischio annuale di una pandemia di influenza di una gravità pari a quella del 1918 si colloca tra lo 0,5 % e l'1,0 %.

5. Opzioni strategiche

In questa sezione conclusiva dello studio, è presentata una serie di quattro opzioni strategiche basate su evidenze. Alla luce di quanto trattato nella sezione 4.1, tutte le opzioni identificate comportano l'istituzione di una nuova organizzazione paneuropea modellata sulle caratteristiche essenziali del modello dell'infrastruttura di R&S. Una lezione impartita dall'attuale pandemia di COVID-19 è che le sfide in materia di salute, comprese quelle legate alla mancanza di vaccini e medicinali innovativi quando occorrono, sono in gran parte di natura transfrontaliera. Ciò non esclude i ruoli essenziali che gli Stati membri svolgono in materia di politica sanitaria. Ad ogni modo, il consenso preponderante della letteratura e degli esperti intervistati è che un'infrastruttura di R&S per i medicinali dovrebbe avere almeno una dimensione operativa nell'intera UE.

Prima di affrontare le opzioni strategiche, sarebbe utile fornire una breve panoramica delle differenze tra l'Infrastruttura europea per i medicinali proposta e la neo istituita HERA. Come emerge dalla tabella 10, l'Infrastruttura europea per i medicinali è intesa come complementare all'HERA. Mentre l'HERA potrebbe agire, secondo la decisione della Commissione europea (C(2021) 6712 final) e la sua comunicazione COM(2021) 576 final, come facilitatrice di progetti strategici di R&S relativi a vaccini e medicinali per le malattie infettive riunendo capacità e creando una piattaforma dell'UE a lungo termine e su vasta scala per le sperimentazioni cliniche multicentriche, non avrà la responsabilità, le risorse e le capacità per realizzare direttamente un portafoglio di progetti di R&S in ambito farmaceutico (e nei campi biomedici correlati). La gestione di tale portafoglio è precisamente la missione principale dell'Infrastruttura europea per i medicinali.

Tabella 10 – Panoramica comparativa

	Infrastruttura europea per i medicinali	HERA
Missione e compiti	› Elaborare e attuare un portafoglio europeo di progetti di R&S a lungo temine in collaborazione con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e, se necessario, con aziende farmaceutiche selezionate; › Garantire che i farmaci innovativi sviluppati siano infine realizzati e resi disponibili per i sistemi sanitari nazionali; › Garantire l'efficacia, la sicurezza e l'efficienza di medicinali selezionati tramite studi di ottimizzazione; › Garantire la sicurezza e l'accessibilità economica di farmaci generici selezionati, se del caso.	Uno dei compiti dell'HERA sarà promuovere la ricerca riguardo a patogeni fondamentali ed emergenti e incentivare la ricerca avanzata, l'innovazione e lo sviluppo di tecnologie e contromisure pertinenti, compresi i vaccini. Per svolgere tale compito si dovrà: › Creare un'agenda comune per la ricerca e innovazione strategica dell'UE per la preparazione alle pandemie; › Riunire le capacità di ricerca per la preparazione alle pandemie frammentate in tutta l'UE; › Creare una piattaforma dell'UE a lungo termine e su vasta scala per sperimentazioni cliniche multicentriche e corrispondenti piattaforme di dati.
Bilancio	› 4 miliardi di dollari all'anno per 30 anni. › Come riferimento: il bilancio annuale del programma di ricerca intra muros dell'NIH è di circa 4 miliardi di dollari all'anno.	› 6 miliardi di euro per 6 anni (un miliardo all'anno); › Inoltre, ci si attende che molti programmi dell'UE contribuiscano direttamente e indirettamente alla preparazione alle emergenze sanitarie con un bilancio stimato di 24 milioni di euro; › In caso di un'emergenza di sanità pubblica a livello dell'Unione, al fine di garantire la necessaria flessibilità e rapidità di attuazione, il Consiglio potrebbe anche attivare finanziamenti

		attraverso lo strumento per il sostegno di emergenza.
Paesi partecipanti	› Tutti i paesi europei potenzialmente interessati, compresi, ad esempio, Norvegia, Regno Unito e Svizzera; › il ruolo dei diversi paesi dipende dal modello giuridico adottato.	› L'HERA è stabilita nella Commissione europea come risorsa condivisa per gli Stati membri e per l'UE.

Fonte: elaborazione degli autori basata sulla decisione C(2021) 6712 final della Commissione e sulla comunicazione COM(2021) 576 final della Commissione.

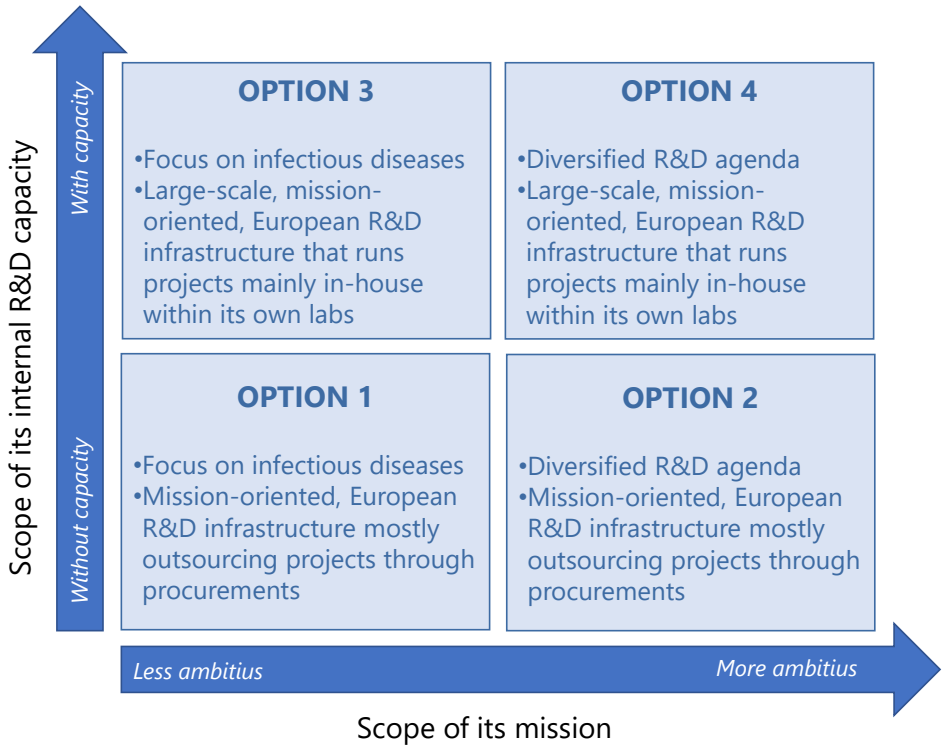
Sono due le dimensioni che definiscono le opzioni strategiche relative all'Infrastruttura europea per i medicinali: la portata della sua missione da un lato e la capacità interna di R&S dall'altro. L'insieme delle opzioni derivanti dalla combinazione di tali dimensioni è presentata di seguito, insieme a una trattazione dei pro e dei contro di ciascuna opzione.

In sintesi:

- La *missione* dell'Infrastruttura europea per i medicinali dovrebbe essere rigorosamente incentrata su un obiettivo prioritario di R&S, come i medicinali e i vaccini per le malattie infettive o, in alterativa,
- la missione dovrebbe essere più vasta e includere un portafoglio di ambiti di R&S in varie aree non adeguatamente coperte dall'industria.
- Il *ruolo* dovrebbe essere principalmente quello di un'infrastruttura europea di R&S per nuovi medicinali, che esternalizzi prevalentemente i progetti di R&S a laboratori esterni nel quadro di meccanismi di appalto o, in alternativa,
- un'infrastruttura europea di R&S per i medicinali su vasta scala e orientata a una missione, che conduca progetti di R&S soprattutto internamente nei propri laboratori, in combinazione con risorse esterne.

Pertanto la matrice di combinazioni definisce quattro opzioni strategiche (cfr. figura 9 di seguito).

Figura 9 – Opzioni strategiche



Fonte: autori.

In aggiunta a uno "scenario di riferimento", le opzioni illustrate sopra con i loro vantaggi e svantaggi sono trattate nel prosieguo.

Opzione strategica 0. Si tratta dello scenario di riferimento. In tale scenario, i fallimenti del mercato e delle politiche identificati nel presente studio potrebbero essere affrontati in maniera limitata nell'UE attraverso l'istituzione dell'HERA e il ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), come proposto dalla Commissione europea. Tale scenario costituisce un progresso rispetto alla situazione pre-COVID-19 in quanto:

- affronterà le vulnerabilità e le dipendenze strategiche all'interno dell'Unione per quanto riguarda lo sviluppo, la produzione, l'acquisizione, la costituzione di scorte e la distribuzione di contromisure mediche; e
- fornirà un coordinamento rafforzato nell'ambito della sicurezza sanitaria all'interno dell'Unione, riunendo gli Stati membri, l'industria e i portatori di interessi pertinenti in uno sforzo comune.

Tale opzione, tuttavia, resta ancorata all'attuale sistema di finanziamenti pubblici per la ricerca farmaceutica.

Secondo la comunicazione della Commissione europea (COM(2021) 576 final), i compiti dell'HERA in materia di R&S di contromisure mediche includono:

- la creazione di un'agenda strategica comune dell'UE in tema di ricerca e innovazione per la preparazione alle pandemie, che aiuti a orientare i finanziamenti sia nazionali sia dell'UE, e che sia collegata all'importante progetto di comune interesse europeo Salute in programma, che include lo sviluppo di nuove generazioni di contromisure mediche o di tecnologie di produzione all'avanguardia;
- la creazione di una piattaforma dell'UE a lungo termine e su vasta scala per sperimentazioni cliniche multicentriche e corrispondenti piattaforme di dati.

Tuttavia, a quanto pare, l'HERA, per quanto concerne la proposta avanzata nella COM(2021) 576 final, non sarà responsabile dell'attuazione di una pipeline sostenibile di progetti strategici di R&S nel settore farmaceutico, realizzandoli dalla ricerca di base all'autorizzazione all'immissione in commercio. Di fatto, l'HERA non avrà la massa critica in termini di bilancio, propria capacità di ricerca e personale scientifico necessaria a spostare strutturalmente le scelte di R&S delle aziende farmaceutiche verso le priorità della sanità pubblica, a parte un ambito di intervento limitato legato a possibili emergenze. In questo scenario, la definizione delle priorità e lo stanziamento di fondi UE per le attività di R&S in ambito farmaceutico continuerebbe a seguire un approccio basato sulle sovvenzioni, che rischia di disperdere le risorse tra una miriade di progetti relativamente piccoli e di assegnarle alle organizzazioni e aziende farmaceutiche esistenti, ciascuna con i propri programmi, senza una chiara addizionalità.

Opzione strategica 1. La prima opzione, la più vincolata, prevede la creazione di un'Infrastruttura europea per la R&S in ambito farmaceutico nel pubblico interesse, basata sul proprio programma specificamente nel campo con la massima priorità: R&S riguardo a vaccini e medicinali per le malattie infettive/trasmissibili e accordi per la loro fornitura. Questo nuovo organismo avrà una propria governance (con competenze scientifiche e manageriali di alto livello) e il proprio bilancio, e un nucleo, anche se relativamente limitato, di laboratori interni di R&S. Essa opererebbe essenzialmente con contratti di R&S con terzi selezionati. Tali contratti non sono considerati contributi o sovvenzioni a tali terzi, ma contratti d'appalto pubblici di fornitura: la responsabilità ultima per i diritti di proprietà intellettuale di eventuali scoperte e i meccanismi di fornitura dei nuovi medicinali spetterebbe alla nuova Infrastruttura europea per i medicinali.

Questa opzione mira a garantire un approccio coordinato dell'UE nell'affrontare i fallimenti delle proprie politiche e del mercato individuati nel settore delle malattie infettive. La logica è di promuovere un programma coordinato di grandi progetti in settori in cui i privati non investono a sufficienza, ma in cui i problemi potrebbero essere affrontati collaborando e mobilitando una massa critica di risorse. In altre parole, il nuovo organismo avrà il compito di promuovere le missioni identificate nella sezione 4.2 limitatamente all'area della malattie infettive tramite un modello di R&S delegata.

La nuova organizzazione dovrebbe identificare l'agenda di progetti di R&S nel campo delle malattie infettive di concerto con i pertinenti portatori di interessi quali EMA, ECDC, HERA, ERC, CEI o EMBL e altri organismi di ricerca biomedica onde evitare sovrapposizioni. Il nuovo organismo sarebbe principalmente responsabile per l'attuazione di tale agenda e la fornitura dei nuovi medicinali: esso opererà tramite appalti pubblici con il mondo accademico, gli istituti di R&S esistenti e le aziende farmaceutiche.

A differenza di molte altre iniziative europee, questa opzione non comporterà la creazione di un'agenzia esecutiva o di un ente finanziatore che assegni fondi tramite gare d'appalto a numerosi progetti di piccole dimensione non strettamente collegati all'ampio piano di ricerca. Si tratta piuttosto di creare un'organizzazione di pianificazione, gestione e fornitura che definisca il proprio portafoglio a lungo termine di progetti di R&S e stipuli contratti con terzi per attuarli.

Vantaggi:

- soluzione più leggera in termini di investimenti fissi e assunzione di personale rispetto alle opzioni 3 e 4;
- crea un portafoglio di progetti a lungo termine e migliora il coordinamento degli organismi nel campo delle malattie infettive.

Svantaggi:

- potrebbe sovrapporsi in una certa misura all'HERA;
- ha un accesso limitato a informazioni essenziali derivanti dalla propria capacità di R&S;
- si affida principalmente alla capacità di attuazione di attori esterni.

Opzione strategica 2. La seconda opzione è simile alla precedente, ma con una missione più ampia. Nel quadro di tale opzione, l'ambito dell'Infrastruttura europea per i medicinali includerebbe altri campi in cui gli investimenti sia del settore pubblico che di quello privato sono scarsi come, ancora una volta, i vaccini e i medicinali per le malattie infettive, ma anche, ad esempio, medicinali relativi a patologie neurodegenerative, malattie rare, alcuni tipi di cancro e condizioni genetiche. Tale Infrastruttura lavorerà sulla base di missioni definite da concetti, tecnologie e piattaforme di R&S "orizzontale".

Il modello di business creato all'interno di tale opzione è lo stesso del precedente, ma più ambizioso in termini di portata.

Vantaggi:

- soluzione più leggera in termini di investimenti fissi e assunzione di personale;
- crea un portafoglio di progetti a lungo termine e migliora il coordinamento degli organismi nei campi coperti in modo inadeguato dall'industria.

Svantaggi:

- Gli stessi indicati sopra.

Opzione strategica 3: La terza opzione riguarda la creazione di un'Infrastruttura europea per i medicinali su vasta scala e orientata a una missione, incentrata sulle malattie infettive e che copra la maggior parte del ciclo dalla ricerca di base alla fornitura di nuovi medicinali.

Rifacendosi all'esperienza di istituzioni federali statunitensi quali la BARDA e il NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), la nuova organizzazione, pur potendo ricorrere a contratti di appalto con terzi (come per le opzioni 1 e 2), avrebbe un numero considerevole di laboratori propri e di personale scientifico assunto per gestire i progetti di R&S internamente.

Pur svolgendo l'attività di ricerca al proprio interno, la nuova organizzazione sarebbe aperta a collaborazione di R&S sui vaccini e le terapie per malattie derivanti da virus e altri patogeni, compresa la ricerca sui patogeni resistenti agli antibiotici esistenti, in partenariato con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con aziende farmaceutiche selezionate (quelle realmente disposte a investire in quest'area), anche al di fuori dell'UE, ove necessario. Tali collaborazioni si baseranno su accordi contrattuali chiari e trasparenti, compresa, nell'interesse pubblico, la PI di scoperte che dovrebbe essere concessa all'Infrastruttura europea per i medicinali e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Vantaggi:

- crea un portafoglio di progetti a lungo termine e migliora il coordinamento degli organismi nel campo delle malattie infettive;
- si basa sul modello riuscito delle istituzioni federali statunitensi;
- si affida principalmente a propri laboratori e a conoscenze create internamente;

- è proprietaria dei risultati dei progetti di R&S che realizza, interamente o in casi specifici con partenariati pubblico-privato, e gestisce i propri diritti di proprietà intellettuale e qualsiasi altro diritto di proprietà sulle innovazioni esclusivamente nel pubblico interesse.

Svantaggi:

- richiede un bilancio maggiore rispetto alle opzioni 1 e 2;
- comporta un impegno a lungo termine in progetti rischiosi e richiede un'alta dirigenza adeguata;
- necessita di un processo più solido di creazione di coalizioni tra i decisori politici e le comunità scientifiche.

Opzione strategica 4. La quarta opzione, che è la più ambiziosa in termini di ambito di applicazione, è simile alla precedente in quanto riguarda la creazione di un'Infrastruttura europea per i medicinali su vasta scala e orientata a una missione, ma con un'attenzione particolare nei confronti di un'agenda di R&S più ampia.

Il modello di business creato all'interno di tale opzione è lo stesso dell'opzione precedente (opzione 3), ma non si limita alle malattie infettive e dovrebbe adottare un'agenda di R&S più ampia (analogamente all'opzione 2). Quest'ultima dovrebbe essere incentrata sulle aree in cui l'industria non investe a sufficienza, sulla base delle priorità stabilite dalle comunità scientifiche e dalle autorità preposte alla politica sanitaria.

La storia della scoperta di medicinali, vaccini e altre innovazioni biotecnologiche (anche per la diagnostica e i materiali) indica che, in diversi settori, i progressi scientifici nascono da nuove idee e tecnologie con ambiti e risultati inattesi. Un esempio significativo è quello dei vaccini a mRNA per la COVID-19, basati sui progressi scientifici e tecnologici della biologia molecolare, inizialmente intesi come sostegno a un'ampia gamma di nuovi approcci terapeutici che comportano la produzione di determinate proteine. In questa prospettiva, le terapie per il cancro e le malattie neurodegenerative non sono completamente diverse dalle terapie o dai vaccini per le malattie infettive. È solo un esempio del motivo per cui la comunità scientifica preferirebbe una missione più flessibile di R&S per l'infrastruttura proposta, come previsto nelle opzioni 2 e 4.

Questa opzione creerebbe l'infrastruttura pubblica di R&S più importante al mondo, su una scala paragonabile alla ricerca intra muros dell'NIH sponsorizzato dal governo federale degli Stati Uniti, ma che supererebbe in termini di meccanismi di proprietà e di realizzazione di medicinali innovativi e tecnologie correlate. Farebbe assumere saldamente all'Europa il ruolo di principale attore globale nel settore della R&S per i medicinali, con benefici diretti per i pazienti, i sistemi sanitari pubblici e i ricercatori all'inizio della carriera, e anche con potenziali vantaggi per l'industria farmaceutica europea in termini di un possibile partenariato riguardo a progetti specifici.

Vantaggi:

- crea un portafoglio di propri progetti a lungo termine e migliora il coordinamento degli organismi nei campi coperti in modo inadeguato dall'industria;
- si basa sul modello riuscito delle istituzioni federali statunitensi, ma si spinge oltre;
- si affida principalmente a laboratori propri;
- promuove la scienza e i dati aperti, ma è proprietaria dei risultati dei progetti di R&S che sostiene, interamente o in casi specifici con partenariati pubblico-privato, e gestisce i propri DPI e qualsiasi altro diritto di proprietà sulle innovazioni esclusivamente nel pubblico interesse.

Svantaggi:

- richiede un bilancio maggiore rispetto alle opzioni precedenti;

- comporta un impegno a lungo termine riguardo a progetti in ambiti più rischiosi rispetto all'opzione precedente;
- necessita di un processo più solido di creazione di coalizioni tra i decisori politici e le comunità scientifiche.

Come suggerito nella sezione 4.4.3, si potrebbe prendere a riferimento il bilancio annuale di infrastrutture di ricerca su vasta come il programma di ricerca intra muros dell'NIH e l'ESA, semplicemente per fornire un'indicazione molto approssimativa e provvisoria del costo e dei risultati delle diverse opzioni. Il bilancio annuale dell'Infrastruttura europea per i medicinali nel quadro delle opzioni 1 e 2 potrebbe essere fissato allo stesso livello di quello del programma di ricerca intra muros dell'NIH, che ammonta a circa 3,5 miliardi di euro. Invece, il bilancio annuale per le opzioni 3 e 4, che sono più ambiziose, potrebbe essere fissato allo stesso livello di quello dell'ESA per il 2021, che ammonta a quasi 6,5 miliardi di euro (compresi i contributi a missioni specifiche da parte di alcuni partecipanti).

Considerati questi bilanci annuali, tenuto conto delle spese generali e dei costi di capitale e prendendo come parametro di riferimento il costo di R&S per farmaco di circa 1 miliardo di euro a progetto (cfr. sezione 2.2.3), ci si può attenere che l'Infrastruttura europea per i medicinali possa fornire dal 2023 al 2050 un totale di:

- 80/100 medicinali/tecnologie innovativi nel quadro dell'opzione 1 o 2;
- 130/150 medicinali/tecnologie innovativi nel quadro dell'opzione 3 o 4.

Il bilancio potrebbe aumentare ulteriormente se Stati membri non UE aderissero all'Infrastruttura europea per i medicinali, ad esempio con dotazioni supplementari specifiche per una missione sostenuta da diverse coalizioni di governi, come nell'attuale funzionamento dell'ESA.

6. Conclusioni

Le opzioni strategiche indicate sopra sono proposte come base di discussione per colmare una lacuna nelle attuali intese per la R&S in campo farmaceutico nell'interesse pubblico. Sebbene vi possano essere variazioni riguardo a tali opzioni, esse riassumono i messaggi emersi da un vasto esame della letteratura e da un'indagine condotta presso esperti. I dettagli attuativi sono lasciati a ulteriori studi (anche se alcune questioni sono state trattate).

Da questo studio emergono quattro messaggi chiari:

- il disallineamento delle priorità tra l'agenda di salute pubblica e l'attività di R&S delle aziende è una problematica strutturale che non può essere corretta in modo efficace ed efficiente dall'offerta da parte dei governi, nei prossimi decenni, di elevati contributi pubblici all'industria.
- L'UE dispone di vaste capacità di ricerca biomedica in generale e di innovazione farmaceutica in particolare. Tuttavia, queste capacità sono frammentate e non raggiungono la massa critica necessaria a fronteggiare future minacce per la salute in campi dove l'industria non investe a sufficienza.
- Senza un nuovo attore con una missione pubblica europea nella R&S e nell'innovazione in ambito biomedico e farmaceutico, l'UE continuerà ad accusare un ritardo rispetto ad altri soggetti, in particolare gli Stati Uniti, i quali hanno rafforzato le proprie agenzie sanitarie federali in termini di bilancio e di campo di intervento e sostengono con vigore le aziende farmaceutiche situate negli USA.
- L'UE può ispirarsi al modello particolarmente riuscito dell'infrastruttura di ricerca su vasta scala, che si è dimostrata una soluzione originale alla frammentazione della R&S in diversi campi, dalla fisica allo spazio. Un'Infrastruttura europea per i medicinali può diventare un attore di primo piano a livello mondiale, se sostenuta da un impegno strategico a lungo termine.

Sebbene, come spiegato in precedenza, l'istituzione dell'HERA e il ruolo rafforzato dell'EMA e dell'ECDC costituiscano un progresso rispetto alla situazione pre-COVID-19, uno scenario di questo genere non è concepito per affrontare i fallimenti del mercato e delle politiche che interessano il sistema di R&S in ambito farmaceutico.

Di fatto, anche se l'HERA potrebbe fungere da facilitatrice di progetti strategici di R&S relativi a vaccini e medicinali per le malattie infettive riunendo capacità e creando una piattaforma dell'UE a lungo termine e su vasta scala per le sperimentazioni cliniche multicentriche, non avrà la massa critica necessaria a spostare le scelte di R&S delle aziende farmaceutiche e di altri attori vero le priorità di salute pubblica, a parte un ambito di intervento limitato. Quest'ultimo cambiamento è precisamente la missione principale dell'Infrastruttura europea per i medicinali.

Le quattro opzioni prese in considerazione nel presente studio e, in particolare, quella più ambiziosa (opzione 4), mirano a realizzare un cambiamento strutturale del panorama della R&S in ambito farmaceutico in Europa, al fine di colmare gradualmente il divario, in particolare, con le istituzioni biomediche sponsorizzate dal governo federale statunitense, e di creare nell'UE l'ecosistema più avanzato al mondo nel campo della ricerca biomedica.

7. Allegati

Allegato I – Guida all'intervista

1. **IN CHE MISURA PERCEPISCE COME QUESTIONI URGENTI QUANTO SEGUE?**

	Molto importante	Abbastanza importante	Importante	Poco importante	Per niente importante
a. Il disallineamento tra l'attività di R&S dell'industria farmaceutica e le priorità di salute pubblica					
b. I rendimenti inadeguati per i contribuenti rispetto alle risorse pubbliche fatte confluire nell'attività di R&S farmaceutica					
c. L'accesso ai medicinali e la loro accessibilità economica					

2. In risposta alla pandemia di coronavirus, la Commissione europea ha proposto: un ruolo rafforzato per l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e per il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC).
    a. di istituire l'HERA, un'autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie.

    Inoltre, il Parlamento europeo ha commissionato il presente studio per valutare la possibilità di creare un'infrastruttura pubblica europea permanente nel campo della ricerca biomedica (ad es. basata sui modelli di CERN (Organizzazione europea per la ricerca nucleare), EMBL (Laboratorio europeo di biologia molecolare), ESA (Agenzia spaziale europea), o ERIC (Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca[4])), incaricata della R&S e dell'intera catena del valore farmaceutica in aree in cui l'industria a un interesse limitato o dove i prezzi fanno sorgere preoccupazioni di tema di accessibilità economica. **COME COMMENTEREBBE QUESTE PROPOSTE**?

Supponiamo di dover realizzare tale infrastruttura con un bilancio adeguato (a titolo di confronto: la BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) statunitense ha un bilancio annuale di 1,6 miliardi di dollari, il bilancio dell'NIH (National Institutes of Health) statunitense per il 2020 per la ricerca intra muros ammonta a circa 8,3 miliardi di dollari su un bilancio totale di 41,7 miliardi di dollari, lo stanziamento complessivo di Orizzonte 2020 per "Salute, evoluzione demografica e benessere" è stato di circa 7,5 miliardi di dollari per il periodo 2014-2020). Potrebbe trattare i seguenti argomenti:

3. **MISSIONE:** Come elencherebbe le priorità in una prospettiva di salute pubblica riguardo a un'agenda e a un'infrastruttura di ricerca in ambito biomedico sponsorizzata dall'Europa?

	Molto importante	Abbastanza importante	Importante	Poco importante	Per niente importante
a. Resistenza antimicrobica					
b. Vaccini					

[4] Il Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca è una forma giuridica specifica che facilita la costituzione e il funzionamento delle infrastrutture di ricerca con un interesse europeo. L'ERIC consente l'istituzione e il funzionamento di infrastrutture di ricerca nuove o esistenti senza scopo di lucro.

c. Farmaci antivirali					
d. Malattie neurodegenerative					
e. Cancro					
f. Malattie rare e farmaci orfani					
g. Generici di alta qualità e a costi accessibili					
h. Studi di riposizionamento dei farmaci esistenti					
i. Ricerca sul controllo e la prevenzione delle malattie					
j. Raccolta e accessibilità dei dati sanitari digitali					
k. Medicinali personalizzati					
l. Altro (precisare)					

4. **COINVOLGIMENTO NEL CICLO DI VITA DEI PRODOTTI FARMACEUTICI**: Secondo Lei, in quali fasi del ciclo farmaceutico dovrebbe essere coinvolta tale infrastruttura? Potrebbe commentare le 2 risposte con il punteggio più alto e più basso?

	Pienamente d'accordo	D'accordo	Né d'accordo in disaccordo	2 - In isaccordo	- Per niente d'accordo
a. Applicazioni di sanità digitale e IA					
b. Ricerca di base (scoperta dei farmaci)					
c. Sviluppo preclinico					
d. Sviluppo (sperimentazioni cliniche: fase 1, fase 2, fase 3)					
e. Studi comparativi sull'efficacia e il rapporto costo/efficacia dei farmaci					
f. Autorizzazione all'immissione in commercio					
g. Produzione					
h. Distribuzione					
i. Controlli post-immissione in commercio.					

5. **GOVERNANCE DEI DATI:** La Commissione europea, attraverso la sua strategia dei dati[5], sta valutando alternative ai servizi cloud offerti dalle piattaforme delle Big Tech. Ritiene che l'infrastruttura pubblica europea di ricerca biomedica in fase di studio dovrebbe svolgere un ruolo nello spazio europeo di dati

[5] https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_it

sanitari[6] (un'infrastruttura elettronica/cloud indipendente per la raccolta, la conservazione, la gestione e l'accessibilità dei dati sanitari)?

6. **L'IMPATTO DELLA DIGITALIZZAZIONE NEL SETTORE FARMACEUTICO:** Le tecnologie digitali, in particolare gli algoritmi, i Big Data e l'intelligenza artificiale stanno trasformando il settore biofarmaceutico in ogni anello della catena di produzione. In quali attività ritiene che le tecnologie digitali rivestano un'importanza strategica?

	Molto importante	Abbastanza importante	Importante	Poco importante	Per niente importante
a. Ricerca e sviluppo preclinico di nuovi prodotti/terapie					
b. Sperimentazioni cliniche					
c. Automazione dei processi di produzione					
d. Distribuzione e logistica					
e. Monitoraggio dell'aderenza terapeutica e delle reazioni avverse					
f. Servizi di sanità elettronica					
g. Altro (precisare)					

7. **BASE GIURIDICA**: Quale dovrebbe essere il quadro giuridico applicabile a tale infrastruttura? Secondo Lei, quale base giuridica sarebbe più adatta a consentire la partecipazione privata? Un elenco non esaustivo delle possibili opzioni comprende:
   a. un trattato intergovernativo che porti a un'organizzazione internazionale come il CERN (Organizzazione europea per la ricerca nucleare) e l'EMBL (Laboratorio europeo di biologia molecolare). Caratteristiche principali:
      - un'organizzazione internazionale è un'entità giuridica avente personalità giuridica internazionale ai sensi del diritto internazionale (ovvero è un soggetto di diritto internazionale)
      - Parte di un trattato internazionale può essere uno Stato, un'agenzia statale o un'organizzazione internazionale. Le organizzazioni internazionali o qualsiasi altro soggetto di diritto internazionale possono concludere accordi internazionali conformemente al loro trattato istitutivo e, nel caso dell'UE, tale aspetto è ora codificato dall'articolo 47 TUE.
      - La definizione di un trattato è soggetta alla Convenzione di Vienna sul diritto dei trattati (1969).
   b. Un consorzio rientrante nel quadro giuridico dell'ERIC (Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca). Caratteristiche principali:
      - Un ERIC è un'entità giuridica con personalità giuridica e piena capacità giuridica riconosciuta in tutti gli Stati membri dell'UE. L'ERIC può essere istituito solo per infrastrutture di ricerca di alto profilo con una dimensione europea.
      - Un ERIC assolve le proprie funzioni principali senza scopo di lucro. Può tuttavia svolgere attività economiche limitate strettamente connesse alla sua funzione, a condizione che siano strettamente collegate alla sua funzione principale e che non la ostacolino.
      - I membri d un ERIC possono essere solo Stati e organizzazioni intergovernative.
      - Un ERIC è riconosciuto dal paese che ne ospita la sede come organismo o organizzazione internazionale ai fini delle direttive concernenti l'imposta sul valore aggiunto (IVA), le accise e gli appalti pubblici.

[6] La creazione di uno spazio europeo di dati è una delle priorità della Commissione 2019-2025, compreso il settore sanitario. Uno spazio comune europeo di dati sanitari promuoverà il miglioramento degli scambi e dell'accesso a diverse tipologie di dati sanitari (cartelle cliniche elettroniche, dati genomici, dati dei registri dei pazienti, ecc.), non solo per coadiuvare la prestazione dell'assistenza sanitaria (il cosiddetto uso primario dei dati), ma anche per la ricerca sanitaria e la definizione delle politiche sanitarie (il cosiddetto uso secondario dei dati). Cfr.: https://ec.europa.eu/health/ehealth/dataspace_it

c. Un'agenzia decentrata europea come l'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie). Caratteristiche principali:
   - un'agenzia decentrata ha la propria personalità giuridica e un certo grado di autonomia amministrativa e finanziaria, e ha funzioni chiaramente specificate.
   - Al momento non esiste una base giuridica generale per creare agenzie dell'UE. Il punto di vista attualmente prevalente è che le agenzie dell'UE possano essere create sulla base dell'articolo pertinente del trattato che fornisce la base giuridica in un ambito strategico specifico. La creazione di agenzie deve avere una base giuridica adatta a tali scopi, mentre anche i poteri conferiti a tali agenzie dal legislatore dell'UE sono limitati.
   - Le agenzie dell'UE sono soggette a meccanismi di responsabilità ex ante ed ex post istituiti mediante impostazione comune (2012).
   - Le agenzie sono soggette al discarico del bilancio da parte del Parlamento europeo, tranne quando sono interamente autofinanziate.

d. Un partenariati pubblico-privato a lungo termine sotto forma di iniziative tecnologiche congiunte (JTI). Caratteristiche principali:
   - Le JTI sostengono la ricerca cooperativa in tutta Europa in ambiti di importanza cruciale per la ricerca industriale, dove esistono obiettivi tecnologici ed economici comuni chiaramente identificati.
   - Le JTI sono istituite sulla base dell'articolo 187 del TFUE, che consente alla Commissione di costituire imprese comuni necessarie "alla migliore esecuzione dei programmi di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione comunitari". Tali imprese comuni possono essere attuate mediante un regolamento del Consiglio d'intesa con gli Stati membri.
   - Le parti di una JTI comprendono la Commissione europea, associazioni di settore non a scopo di lucro e, in alcuni casi, Stati membri/associati.
   - La Commissione e gli Stati membri che fanno parte delle imprese comuni impegnano annualmente fondi del loro bilancio per la ricerca. L'industria impegna contributi in natura di pari valore e finanzia il 50 % o più del costo complessivo dei progetti di ricerca.

e. Altro (precisare)

8. **ORGANIZZAZIONE**: Quale dovrebbe essere il modello organizzativo applicabile a tale infrastruttura? Dovrebbe essere un nuovo hub di laboratori integrati a livello funzionale (come il CERN) o sarebbe preferibile un cluster di organizzazioni esistenti (come l'Infrastruttura di ricerca per le biobanche e le risorse biomolecolari (BBMRI-ERIC) e la Rete europeadi infrastrutture di ricerca clinica (ECRIN)), con una missione specializzata?

9. **PROPRIETÀ INTELLETTUALE (PI)**: Quale dovrebbe essere la politica in tema di PI di tale infrastruttura? Un elenco non esaustivo delle possibili opzioni comprende:
   a. domande di brevetto depositate dall'infrastruttura presso l'Ufficio brevetti europeo e/o gli uffici brevetti nazionali
   b. nessun brevetto
   c. lasciare le domande di brevetto alle aziende farmaceutiche in un accordo di impresa comune
   d. modelli alternativi di PI per i brevetti orientati alla salute pubblica (precisare).

10. **Sperimentazioni cliniche**: Se nella domanda 4 Lei si è detto/a d'accordo che tale infrastruttura dovrebbe essere coinvolta nelle sperimentazioni cliniche, quale delle seguenti soluzioni sarebbe preferibile? Perché?
    a. Un sistema di convenzioni con i sistemi sanitari pubblici;
    b. l'esternalizzazione di tale attività a centri di servizi specializzati (CRO - Organizzazioni di ricerca a contratto);
    c. la delega delle sperimentazioni alle aziende farmaceutiche (in un accordo di impresa comune);
    d. altro (precisare).

11. **PRODUZIONE:** Secondo Lei, che tipi di intesa (cfr. elenco seguente) potrebbero essere adottati per la produzione dei farmaci e perché?
    a. Licenze ai partner industriali;

b. impianti industriali di proprietà o in locazione;
c. accordi con CDMO (Organizzazioni di sviluppo e produzione a contratto);
d. altro (precisare).

12. **DISTRIBUZIONE**: Secondo Lei, che tipi di intesa (cfr. elenco seguente) potrebbero essere adottati per la distribuzione dei medicinali e perché?
    a. Rete logistica di distribuzione mediante gli operatori postali;
    b. Rete logistica di distribuzione mediante appalti aperti a imprese private specializzate;
    c. altro (precisare).

13. **FINANZIAMENTI**: Secondo Lei, qual è il mix adatto a finanziare l'infrastruttura?
    a. Dotazione patrimoniale o iniziale fornite dalle parti fondatrici;
    b. Trasferimenti annuali dal bilancio degli Stati membri;
    c. Impegno di trasferimento pluriennale da parte degli Stati membri per garantire la stabilità;
    d. Trasferimenti dal quadro finanziario pluriennale (7 anni) dell'Unione europea come avviene per tutte le agenzie decentrare dell'Unione.[7]
    e. Ricavi derivanti dalle licenze di produzione dei nuovi farmaci ai sistemi sanitari nazionali;
    f. Prestiti della Banca europea per gli investimenti o altre istituzioni finanziarie;
    g. Contributi dalle aziende farmaceutiche simili a quelli corrisposti alle agenzie di regolamentazione;
    h. Altro (precisare).

14. **POSSIBILI CRITICHE:** Secondo Lei, perché l'UE non si è ancorata dotata di un'infrastruttura indipendente per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali?

	Pienamente d'accordo	D'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	In disaccordo	Per niente d'accordo
a. Scarso interesse da parte degli Stati membri dell'UE					
b. Il mandato delle istituzioni europee nel settore della salute è ancora troppo limitato					
c. Mancanza di un reale interesse politico a livello delle istituzioni dell'UE fino ad ora					
d. Resistenza e opposizione delle Big Pharma					
e. La maggior parte della produzione è delocalizzata e un ritorno alla produzione nell'UE appare improbabile					
f. Altro (precisare)					

15. **Ha raccomandazioni personali** che il Parlamento europeo e le istituzioni dell'UE in generale dovrebbero tenere in considerazione per rafforzare la ricerca biomedica in un'ottica di salute pubblica?

[7] Nella stragrande maggioranza dei casi, le agenzie hanno almeno un'altra fonte di finanziamenti in aggiunta al bilancio dell'UE.

Allegato II – Filoni di attività della nuova strategia farmaceutica per l'Europa

Tabella 11 – Filoni di attività della nuova strategia farmaceutica per l'Europa

Filone	Obiettivi specifici	Analisi delle esigenze	Iniziativa/ faro
A favore dei pazienti: soddisfare le esigenze mediche insoddisfatte e garantire l'accessibilità economica dei medicinali	Assegnare la priorità alle esigenze mediche insoddisfatte	Gli investimenti in R&S non sono necessariamente incentrati sulle principali esigenze insoddisfatte, in ragione dell'assenza di un interesse commerciale o delle limitazioni della scienza. Mancano ancora, ad esempio, trattamenti per malattie importanti come le patologie neurodegenerative e i tumori pediatrici.[8] Mancato sviluppo di nuovi antimicrobici, trattamenti o vaccini per le minacce sanitarie emergenti[9]	Iniziative faro sulle esigenze insoddisfatte › Proporre una revisione della legislazione sui medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare al fine di migliorare il panorama terapeutico e rispondere alle esigenze insoddisfatte mediante incentivi più mirati – 2022. › Facilitare la collaborazione nell'ambito delle esigenze insoddisfatte e la produzione di evidenze nelle riunioni congiunte dei comitati/delle reti di regolatori esistenti, degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) e dei soggetti pagatori. Lavorare con il Parlamento europeo e il Consiglio per l'adozione del regolamento relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie – 2021. Iniziative faro relative alla resistenza antimicrobica › Fornire incentivi pull per i nuovi antimicrobici – data obiettivo 2021. › Promuovere gli investimenti e coordinare la ricerca, lo sviluppo, la fabbricazione, la diffusione e l'uso di nuovi antibiotici nell'ambito della nuova HERA, prima di avviare le operazioni preparatorie dell'autorità relative all'AMR – 2021. › Valutare, nel riesame della legislazione farmaceutica, l'introduzione di misure volte a limitare e ottimizzare l'uso dei medicinali antimicrobici – 2022
	Garantire l'accesso dei pazienti ai medicinali	L'acceso dei pazienti ai medicinali è influenzato dal fatto che le aziende non sono obbligate a commercializzare un medicinale in tutti i paesi dell'UE; per vari motivi[10] possono decidere di non	Iniziative faro sull'accesso ai medicinali › Proporre una revisione del sistema di incentivi e obblighi della legislazione farmaceutica tenendo conto del rapporto con i diritti di

[8] Fonti: valutazione congiunta del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (SWD(2020) 163 final).

[9] Comprese quelle simili alla pandemia attuale, come il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2 2 (SARS-CoV-2) o la sindrome respiratoria medio-orientale (MERS).

[10] Come, ad esempio, le politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, l'entità della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali, che fanno sì che risultino svantaggiati soprattutto i mercati più piccoli e meno ricchi.

		commercializzare i loro medicinali in uno o più paesi o di ritirarli dagli stessi.	proprietà intellettuale, al fine di sostenere l'innovazione, l'accesso e l'accessibilità economica dei medicinali in tutta l'UE – 2022. › Procedere a un riesame della legislazione farmaceutica per tenere conto delle considerazioni relative alla concorrenza di mercato e migliorare in tal modo l'accesso ai medicinali generici e biosimilari, comprese l'intercambiabilità e l'esenzione di tipo "Bolar" – 2022.
	Garantire l'accessibilità economica dei medicinali per i pazienti e la sostenibilità finanziaria e di bilancio dei sistemi sanitari.	Si registra una mancanza di trasparenza (in particolare in merito ai costi di R&S) e di consenso sui principi di calcolo dei costi. La spesa farmaceutica in ambito ospedaliero, che sta registrando una rapida crescita, è dichiarata in modo incompleto a livello dell'UE. Le dotazioni per la spesa farmaceutica rappresentano il 20-30 % delle spese ospedaliere e crescono più rapidamente della spesa al dettaglio[11].	Iniziative faro in materia di accessibilità economica › Proporre una revisione della legislazione farmaceutica affrontando gli aspetti che ostacolano il funzionamento competitivo dei mercati e tenere conto degli effetti di mercato che incidono sull'accessibilità economica – 2022. › Sviluppare la cooperazione nell'ambito di un gruppo di autorità competenti, sulla base dell'apprendimento reciproco e dello scambio di migliori prassi sulle politiche in materia di prezzi, pagamenti e appalti, al fine di migliorare l'accessibilità economica e l'efficacia in termini di costi dei medicinali e la sostenibilità del sistema sanitario – 2021-2024.
Sostenere un'industria farmaceutica europea competitiva e innovativa.	Offrire un ambiente fertile all'industria europea.	Imprese affermate ricorrono sempre di più all'esternalizzazione di alcune funzioni e concentrano gli investimenti su un numero limitato di aree terapeutiche, disinvestendo in altre. Esistono differenze nell'applicazione dei brevetti e dei certificati protettivi complementari negli Stati membri. Al fine di sostenere l'innovazione, il settore e le autorità di regolamentazione devono poter accedere ai dati attraverso una solida infrastruttura di dati a livello UE. Un sistema interconnesso che consenta l'accesso a dati sanitari comparabili e interoperabili provenienti da tutta l'UE darebbe origine a un vero e proprio effetto moltiplicatore in termini di ricerca, regolamentazione e produzione di evidenze.	Iniziative faro in materia di competitività › Ottimizzare il sistema dei certificati protettivi complementari, come previsto nel piano d'azione sulla proprietà intellettuale – 2022. › Proposta legislativa relativa a uno spazio europeo dei dati sanitari, che consenta di migliorare l'assistenza sanitaria, la ricerca sanitaria, l'innovazione e le decisioni basate su evidenze – 2021. › Istituire entro il 2025 un'infrastruttura interoperabile di accesso ai dati per lo spazio europeo dei dati sanitari, al fine di agevolare l'analisi transfrontaliera sicura dei dati sanitari; fase di test nel 2021 attraverso un progetto pilota con la partecipazione dell'EMA e delle autorità nazionali – 2021-2025. › Sostenere i partenariati pubblico-privato e pubblico-pubblico a livello finanziario e tecnico, ad esempio attraverso la "Innovative Health Initiative", con particolare attenzione alle PMI, al mondo accademico e alle organizzazioni senza scopo di lucro, e tramite i partenariati per la trasformazione dei sistemi sanitari – 2021.

[11] Commissione europea, "State of health in the EU: companion report 2019" (ISBN 978-92-76-10194-9).

	Favorire l'innovazione e la trasformazione digitale	La fabbricazione di medicinali più personalizzati "al letto del paziente" potrebbe rappresentare una tendenza futura. Occorrono approcci innovativi allo sviluppo, all'approvazione e alla sorveglianza post-autorizzazione dei vaccini così come al riposizionamento dei medicinali. I medicinali, le tecnologie mediche e la sanità digitale diventano sempre più parte integrante delle opzioni terapeutiche globali.	Iniziative faro in materia di innovazione › Proporre una revisione della normativa in ambito farmaceutico per adattarla ai prodotti di punta, agli sviluppi scientifici e alla trasformazioni tecnologica, e fornire incentivi su misura per l'innovazione – 2022. › Rafforzare il dialogo tra le autorità di regolamentazione e le altre autorità competenti nel settore dei medicinali e dei dispositivi medici per intensificare la cooperazione sulla produzione di evidenze nei rispettivi campi – 2021. › Sostenere progetti collaborativi che riuniscano i portatori di interessi al fine di portare avanti l'uso del calcolo ad alte prestazioni e dell'intelligenza artificiale in combinazione con i dati sanitari dell'UE per l'innovazione farmaceutica – 2021-2022. › Istituire un accesso federato sicuro a 10 milioni di genomi a livello transfrontaliero per la ricerca, l'innovazione e le applicazioni cliniche, compresa la medicina personalizzata – 2025.
	Un sistema normativo solido e flessibile	Due esempi di aree in cui è necessaria una semplificazione sono la gestione delle variazioni nelle autorizzazioni all'immissione in commercio e la valutazione dei fascicoli di qualità relativi ai principi attivi.	Iniziative faro sull'efficienza normativa › Proporre una revisione della legislazione farmaceutica per semplificare e razionalizzare le procedure di approvazione e garantire flessibilità per l'adeguamento tempestivo delle prescrizioni tecniche agli sviluppi scientifici e tecnologici - 2022. › Proporre una revisione del quadro delle variazioni per i medicinali, modificando la legislazione e gli orientamenti, affinché la gestione del ciclo di vita dei medicinali sia più efficiente e adatta alla digitalizzazione – 2021-2023.
Rafforzare la resilienza: catene di approvvigionamento diversificate e sicure; farmaci sostenibili dal punto di vista ambientale; meccanismi di preparazione e risposta alle crisi.	Garantire la fornitura di medicinali in tutta l'UE ed evitare carenze	Sono sempre più frequenti carenze di prodotti presenti sul mercato da molti anni e ampiamente utilizzati. I motivi sono complessi e includono le strategie di commercializzazione, il commercio parallelo, la scarsità di principi attivi farmaceutici e di materie prima, la debolezza degli obblighi di servizio pubblico, le quote di approvvigionamento o le questioni legate alla fissazione dei prezzi e al rimborso. Già prima della pandemia di COVID-19 vi erano preoccupazioni circa la resilienza delle catene di produzione farmaceutica e sia il Parlamento	Iniziative faro sull'autonomia strategica aperta › Proporre una revisione della legislazione farmaceutica per migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e affrontare le carenze attraverso misure specifiche, tra cui obblighi più rigorosi in materia di fornitura e trasparenza, un sistema di notifica anticipata delle carenze e dei ritiri, maggiore trasparenza delle scorte e un coordinamento e meccanismi dell'UE più incisivi per monitorare, gestire ed evitare le carenze – 2022. › Dare seguito alla richiesta del Consiglio europeo di un'autonomia strategica aperta e avviare un dialogo strutturato con e tra gli attori della catena di valore della fabbricazione farmaceutica e le autorità pubbliche, per individuare le vulnerabilità nella catena di approvvigionamento globale di medicinali critici, materie prime farmaceutiche, prodotti intermedi e principi attivi farmaceutici al fine di formulare opzioni

		europeo che gli Stati membri hanno invitato la Commissione ad affrontare la questione[12].	strategiche e proporre azioni volte a rafforzare la continuità e la sicurezza dell'approvvigionamento nell'UE – 2021. › Valutare azioni volte a garantire una maggiore trasparenza da parte dell'industria relativamente alle catene di approvvigionamento, attraverso un processo volontario – 2021.
	Medicinali di elevata qualità, sicuri e sostenibili dal punto di vista ambientale	La recente esperienza con l'imprevista presenza di impurità di nitrosammine in alcuni medicinali[13] ha messo in luce l'importanza di un sistema solido di individuazione dei problemi di qualità e di gestione della conformità. Vi sono ancora molti sprechi legati ai medicinali inutilizzati.	Iniziative faro in materia di qualità e sostenibilità ambientale › Proporre una revisione delle disposizioni in materia di fabbricazione e approvvigionamento contenute nella legislazione farmaceutica al fine di migliorare la trasparenza e rafforzare la supervisione della catena di approvvigionamento nonché chiarire le attribuzioni di responsabilità per garantire la sostenibilità ambientale complessiva, salvaguardare la qualità dei medicinali e assicurare la preparazione alle nuove tecnologie di fabbricazione – 2022. › Proporre una revisione della legislazione farmaceutica per rafforzare le prescrizioni in materia di valutazione del rischio ambientale e le condizioni d'uso dei medicinali e tracciare un bilancio dei risultati della ricerca nel quadro dell'iniziativa sui medicinali innovativi – 2022.
	Rafforzare i meccanismi europei di risposta alle crisi sanitarie	La natura e la rapidità della risposta alla COVID-19 dimostrano la necessità di un approccio più strutturale alla preparazione, ma mettono anche in luce carenze nella capacità del settore di rispondere e prepararsi rapidamente alle situazioni di emergenza sanitaria	Iniziativa faro sui meccanismi europei di risposta alle crisi sanitarie › Proposta relativa a un'Autorità dell'UE per la risposta alle emergenze sanitarie – 2021.
Garantire una voce forte dell'UE a livello mondiale	/	In termini di scambi mondiali, il settore farmaceutico è economicamente strategico per l'UE.	Iniziativa faro sulla cooperazione internazionale › Lavorare a livello mondiale, con l'EMA e con la rete di autorità nazionali di regolamentazione, nei consessi internazionali e mediante la cooperazione bilaterale per promuovere una convergenza normativa al fine di garantire l'accesso a medicinali sicuri, efficaci, di elevata qualità e a prezzi accessibili a livello mondiale - in corso.

Fonte: elaborazione degli autori sulla base del documento COM (2020) 761 final.

[12] Risoluzione del Parlamento europeo del 17 settembre 2020 sulla penuria di medicinali – come affrontare un problema emergente (2020/2071(INI)) e conclusioni del Consiglio europeo del 2 ottobre 2020 (EUCO 13/20).

[13] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities

Allegato III – Informazioni essenziali dell'IR Salute ESFRI

Tabella 12 – Informazioni essenziali dell'IR Salute ESFRI

IR	Tipo e base giuridica	Descrizione sintetica	Paesi coinvolti	Sede centrale	Avvio delle operazioni	Costi stimati (milioni di euro)[1]
BBMRI Infrastruttura di ricerca per le biobanche e le risorse biomolecolari[14]	Distribuita; ERIC	È la più grande biobanca al mondo di campioni umani e dati clinici e di ricerca associati, e collega oltre 500 biobanche di 19 paesi	19 paesi – 17 membri e 3 osservatori, e un'organizzazione internazionale[15]	BBMRI ERIC Graz (AT)	2014	CAPEX: 195 OPEX: 3,5/anno
EATRIS Infrastruttura europea di ricerca per la medicina traslazionale[16]	Distribuita; ERIC	Fornisce uno sportello unico per l'accesso alle competenze combinate e alle tecnologie di punta, necessarie a sviluppare nuovi prodotti per la medicina traslazionale, dalla validazione dei target alle prime sperimentazioni cliniche.	100 istituti leader in 13 paesi – 12 membri e 1 osservatore[17]	EATRIS ERIC Amsterdam (NL)	2013	CAPEX: 500 OPEX: 2,5/anno
ECRIN Rete europea di infrastrutture di ricerca clinica[18]	Distribuita; ERIC	Sostiene la pianificazione, l'istituzione e la gestione operativa della ricerca clinica multinazionale in Europa, fornendo l'accesso ai pazienti e alle competenze mediche in tutta Europa. L'ECRIN è attualmente attiva in vari progetti finanziati dalla Commissione europea relativi alla pandemia di COVID-19, compresi due grandi progetti europei relativi a piattaforme adattive per le sperimentazioni cliniche (RECOVER e EU-RESPONSE), e presto contribuirà	8 membri e 1 osservatore[19]	ECRIN ERIC Parigi (FR)	2014	CAPEX: 5 OPEX: 5/anno

[14] http://www.bbmri-eric.eu

[15] Membri: AT, BE, BG, CZ, EE, FI, DE, GR, IT, LT, ML, NL, NO, PL, SE, UK. Osservatori: IARC/OMS, CY, TR, CH

[16] https://eatris.eu/

[17] Paesi membri: NL, CZ, EE, ES, FI, FR, IT, LU, NO, PT, SE, SI, BG. Osservatore: LV.

[18] http://www.ecrin.org

[19] Membri: FR, DE, HU, IT, NO, ES, PT, CZ, IE) e paese osservatore (CH, SK, PL).

		anche a VACCELERATE tramite lo sviluppo di strumenti per la gestione armonizzata dei dati e la condivisione dei dati, nonché lo sviluppo di protocolli master.				
ELIXIR Distributed infrastructure for life-science information[20]	Distribuita; Accordo di consorzio ELIXIR	Coordina e sviluppa risorse nell'ambito delle scienze biologiche in tutta Europa, affinché i ricercatori possano trovare, analizzare e condividere dati più facilmente, scambiare competenze e attuare le migliori prassi, oltre ad acquisire maggiori conoscenze sul funzionamento degli organismi viventi.	20 paesi e l'EMBL sono membri. Inoltre, è presente un paese osservatore	Wellcome Genome Campus, Hinxton (UK)	2014	CAPEX: 195 OPEX: 95/anno
ERINHA Infrastruttura di ricerca europea sugli agenti altamente patogeni	Distribuita; AISBL[21]	Comprende la ricerca di base sull'isolamento/caratterizzazione dei patogeni, la patogenesi delle malattie umane provocate da microorganismi pericolosi. Consente alla ricerca traslazionale di sviluppare nuove contromisure, tra cui strumenti diagnostici, terapie e profilassi, e alla ricerca applicata di migliorare le conoscenze, le competenze e la base di evidenze riguardo alle pratiche di lavoro di alto contenimento.	Paesi membri: FR, HU, PT, SE	ERINHA AISBL Bruxelles (BE) ed ERINHA CCU Parigi (FR)	2018	CAPEX: 5,8 OPEX: 0,7/anno
EU-OPENSCREEN Infrastruttura europea delle piattaforme aperte di screening per la biochimica[22]	Distribuita; ERIC	Permette agli scienziati di utilizzare metodi di screening per i composti al fine di validare nuovi target terapeutici e sostenere studi meccanicistici di base che si occupano di interrogativi fondamentali nell'ambito della fisiologia cellulare con l'ausilio dei metodi della biologia chimica	Paesi membri: DE, CZ, DK, ES, FI, LV, NO, PL	EU-OPENSCREEN ERIC Berlino (DE)	2019	CAPEX: 82,3 OPEX: 1,2/anno
EURO-BIOIMAGING Infrastruttura europea di ricerca per le	Distribuita; ERIC	Fornisce un accesso fisico aperto su vasta scala a tecnologie immaginografiche all'avanguardia a scienziati che si occupano di scienze biologiche	11 paesi e l'EMBL	Euro-BioImaging Hub	2019	CAPEX: 90 OPEX: 1,6/anno

[20] https://elixir-europe.org/

[21] L'AISBL (Association Internationale Sans But Lucratif) è stata istituita tramite decreto reale belga ed è finanziata con le quote di adesione.

[22] https://www.eu-openscreen.eu/

tecnologie immaginografiche nelle scienze biologiche e biomediche[23]		attraverso 25 strutture immaginografiche note a livello internazionale denominate Nodi.		Turku (FI)		
INFRAFRONTIER Infrastruttura europea di ricerca per la generazione, la fenotipizzazione, l'archiviazione e la distribuzione di modelli murini di malattie[24]	Distribuita; GmbH	Offrendo l'accesso a una raccolta unica di modelli murini e a strumenti di ricerca e dati associati, nonché a tecnologie all'avanguardia per lo sviluppo di modelli murini e analisi dei fenotipi, l'infrastruttura consente di studiare gli effetti sistemici delle alterazioni genetiche, per scoprire il ruolo della funzione genica nella salute e nelle malattie umane.	23 partner scientifici da 15 paesi europei e da Canada e Israele	INFRAFRONTIER GmbH Monaco (DE)	2013	CAPEX: 180 OPEX: 80/anno
INSTRUCT ERIC Infrastruttura sulla biologia strutturale integrata[25]	Distribuita; ERIC	Fornisce l'accesso a una vasta gamma di tecnologie e competenze all'avanguardia nonché corsi di formazione e sviluppo delle tecniche nell'ambito della biologia strutturale e della biologia cellulare, con l'obiettivo primario di sostenere la ricerca fondamentale e di promuovere l'innovazione nelle scienze biologiche e mediche	15 paesi membri	Instruct ERIC Oxford (UK)	2017	CAPEX: 400 OPEX: 30/anno

Nota: [1] secondo la tabella di marcia dell'ESFRI 2018

Fonte: elaborazione degli autori sulla base dei siti delle IR e della Tabella di marcia 2018 dell'ESFRI

[23] https://www.eurobioimaging.eu/

[24] https://www.infrafrontier.eu/

[25] https://instruct-eric.eu/

Allegato IV - Questioni relative all'attuazione

Base giuridica

Imprese. È ampiamente riconosciuto (OCSE, 2010; CE, 2008; ESFRI, 2006) che le imprese sono spesso impiegate per istituire le IR in Europa perché sono ben adattate alle esigenze pubbliche-private (di fatto le imprese possono essere costituite con partner sia privati che pubblici) e sono meglio integrate nel quadro giuridico del paese in cui sono situate le infrastrutture di ricerca (ad es. la Société civile francese, la Limited liability Company (Ltd) britannica, la Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH) tedesca).

A seconda del paese ospitante, le imprese possono assumere forme diverse. In genere si tratta di imprese a responsabilità limitata, i cui soci hanno una responsabilità limitata proporzionata al loro contributo al capitale (CE, 2008). Alcune legislazioni nazionali (come quella italiana) prevedono imprese "non a scopo di lucro". I soci investono il loro capitale essenzialmente per perseguire gli scopi dell'organizzazione e mantenerla in attività, ma senza conseguire un profitto. La fondazione, che è una forma giuridica tipica per le organizzazioni senza scopo di lucro, è disciplinata dall'ordinamento nazionale e usata spesso per gli organismi di ricerca (nei Paesi Bassi, la galleria del vento tedesco-olandese è, secondo la CE, 2006, un esempio particolarmente riuscito). Essa evidenzia il carattere senza scopo di lucro dell'attività di ricerca e consente una struttura di governance flessibile (CE, 2008). Ai sensi del diritto belga, per le organizzazioni senza scopo di lucro è prevista una forma giuridica specifica denominata "AISBL" (associazione internazionale senza scopo di lucro di diritto belga). Tale forma giuridica è disciplinata dal diritto nazionale belga, ma ammette partner e attività internazionali.

Tra le organizzazioni senza scopo di lucro vale la pena menzionare i partenariati per lo sviluppo di prodotti (Product Development Partnership, PDP), che si dedicano alla promozione dello sviluppo della R&S nell'ambito delle malattie neglette attraverso progetti realizzati da partenariati pubblico-privato, garantendo al contempo che i beni che ne derivano siano resi disponibili a prezzi accessibili alle popolazioni più vulnerabili. I primi PDP per la R&S nell'ambito delle malattie neglette sono stati la "International Aids Vaccine Initiative" e la "Medicines for Malaria Venture". La DNDi è un esempio di PDP creato come fondazione di diritto svizzero nel 2003 da cinque istituti di ricerca pubblici di India, Brasile, Kenya, Malaysia e Francia, e da Medici senza frontiere, con la partecipazione dell'OMS (Abecassis et al., 2019). Un altro esempio di associazione senza scopo di lucro è dato dalla CEPI, istituita come associazione internazionale senza scopo di lucro di diritto norvegese nel 2016 da cinque fondatori (la Gates Foundation, il Forum economico mondiale, il Wellcome Trust, il Dipartimento di biotecnologia dell'India e il governo norvegese) per rispondere alle esigenze di R&S nel campo delle malattie infettive emergenti.

Sebbene un vantaggio delle imprese sia il fatto di consentire la partecipazione di una più vasta platea di partner, ovvero privati e pubblici, provenienti dal paese ospitante e/o da qualsiasi altro Stato, il rovescio della medaglia è che i negoziati possono richiedere molto tempo, in quanto i partner potrebbero non essere propensi a finanziare un'entità giuridica controllata dal diritto nazionale di un altro paese e, ancor di più, non apprezzare l'idea di impegni finanziari a lungo termine che siano tassati e generino ricavi in altri paesi (OCSE, 2010). Nessuno degli intervistati ha menzionato né il modello dell'impresa né quello della fondazione come forma giuridica più adatta all'Infrastruttura europea per i medicinali.

Trattati intergovernativi. Le organizzazioni istituite con accordi/trattati intergovernativi hanno personalità giuridica internazionale, che è disciplinata dal diritto internazionale. La prima organizzazione europea di ricerca avente come base giuridica un accordo intergovernativo è stata l'Organizzazione europea per la ricerca nucleare (CERN), che è poi diventata un modello per altre organizzazioni scientifiche, come il Laboratorio europeo di biologia molecolare (EMBL). Gli accordi

intergovernativi sono conclusi tra Stati, agenzie statali e altre organizzazioni internazionali. Dato che queste organizzazioni operano sulla base di norme proprie, il raggiungimento di un accordo richiede, di solito, negoziati lunghi e pesanti tra i partner, in particolare riguardo al finanziamento delle risorse, alla sede e a tutti gli altri elementi necessari alla messa in servizio e al funzionamento della struttura. Gli accordi intergovernativi sono pertanto giustificati, di norma, solo per le grandi infrastrutture di ricerca internazionali che richiedono investimenti ingenti (CE, 2006).

Tale forma giuridica apporta, in genere, vantaggi considerevoli quali esenzioni fiscali e agevolazioni per il personale. Lo status specifico del personale (funzionari internazionali o delle Nazioni Unite), con privilegi e immunità, consente di attirare collaboratori altamente qualificati (CE, 2008).

Le esperienze riuscite di CERN, ESA, EMBL e dell'Osservatorio europeo dell'emisfero australe evidenziano i vantaggi a lungo termine che si possono ottenere da un accordo intergovernativo. È pertanto comprensibile perché la maggior parte degli intervistati ritenesse auspicabile istituire l'Infrastruttura europea per i medicinali sotto forma di organizzazione internazionale (OI). Tuttavia, non si può trascurare il fatto che la maggior parte delle IR sotto forma di OI risale agli anni precedenti alla nascita dell'UE. Secondo il RAMIRI Handbook, la situazione che ha portato a questi casi è stata unica, legata a un forte desiderio di riunire le persone e alla crescita economica seguita alla fine della Seconda guerra mondiale. La prospettiva dei governi in Europa non è più così favorevole all'istituzione di IR sotto forma di OI. Di fatto, la negoziazione dei trattati internazionali non è semplice, spesso richiede l'approvazione di ciascun parlamento e i governi non sempre apprezzano la posizione molto indipendente delle OI e i bilanci relativamente rigidi e non riducibili garantiti da trattati specifici (OCSE, 2010).

Consorzio europeo per un'infrastruttura di ricerca. Negli anni 2000, l'ambizione di sviluppare nuove infrastrutture di ricerca in Europa, in particolare per attuare le tabelle di marcia dell'ESFRI, ha dato avvio a un dibattito riguardo a un quadro giuridico adatto all'istituzione e al funzionamento di infrastrutture paneuropee. Tale dibattito è confluito nel regolamento (CE n. 723/2009) del Consiglio che istituisce un quadro comune per la costituzione e il funzionamento di infrastrutture con una forma giuridica specifica denominata "consorzio per un'infrastruttura europea di ricerca" (ERIC). Tale forma giuridica può essere utilizzata per istituire singole persone giuridiche, che dovrebbero avere l'acronimo "ERIC" come parte delle loro denominazione. Un ERIC, come persona giuridica, ha due caratteristiche peculiari (CE, 2009; Moskovko et al. 2019). In primo luogo, anche se nello statuto possono essere previste diverse strutture di responsabilità, la norma generale è che la responsabilità dei membri di un ERIC si limita ai contributi finanziari che apportano (cfr. articolo 14, paragrafo 2). In secondo luogo, il regolamento concede all'ERIC lo status di organizzazione intergovernativa in due situazioni predeterminate e circoscritte: i) in generale, per il godimento di determinate esenzioni di cui beneficiano le OI in termini di pagamento di imposte (IVA e accise) (cfr. articolo 5, paragrafo 1, lettera d)); e ii) nel rispetto delle norme in materia di appalti pubblici, all'atto dell'acquisto di beni e servizi (cfr. articolo 7, paragrafo 3).

Un ERIC può essere proposto dagli Stati membri e vi possono partecipare paesi associati e OI. Più specificamente, deve comprendere almeno uno Stato membro e due altri paesi che siano Stati membri o paesi associati. Inoltre, altri paesi (non UE) e organizzazioni intergovernative possono anch'essi aderire in qualità di membri o osservatori. Tuttavia, la sede legale dell'entità giuridica ERIC è situata solo in uno Stato membro o paese associato (cfr. articolo 8, paragrafo 1). Gli attori privati non possono far parte di un ERIC né come membri né come osservatori.

Il principale vantaggio dell'ERIC è che è una forma giuridica "pronta all'uso" che garantisce il riconoscimento e l'efficacia immediati in tutti gli Stati membri[26]. In questo modo si evitano lunghi

[26] Il riconoscimento immediato non si applica ai paesi associati o ai paesi terzi, in quanto il regolamento ERIC non è applicabile direttamente ad essi. Pertanto, essi devono presentare una dichiarazione vincolante che riconosca la

negoziati tra i diversi Stati sul dispositivo giuridico più adatto. Ciononostante, una caratteristica di questo strumento giuridico è che il suo impiego da parte degli Stati membri è subordinato all'autorizzazione della Commissione e al suo monitoraggio continuo che l'IR in questione operi nel rispetto del regolamento ERIC (Moskovko et al. 2019). I paesi proponenti devono presentare una richiesta di status di ERIC alla Commissione in cui si indica il contributo dell'IR allo Spazio europeo della ricerca insieme allo statuto proposto e a una dichiarazione dello Stato membro ospitante che concederà all'ERIC lo status di OI all'interno della sua giurisdizione. L'accettazione della proposta di ERIC da parte della Commissione è sotto forma di decisione di esecuzione pubblicata nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea insieme alle caratteristiche principali dello statuto dell'ERIC proposto.

A differenza degli organismi internazionali istituiti da un trattato, le risorse umane sono soggette al diritto dello Stato ospitante (OCSE, 2010). Come già detto, tuttavia, un ERIC è riconosciuto dal paese che ne ospita la sede come organizzazione internazionale ai fini delle direttive concernenti l'imposta sul valore aggiunto, le accise e gli appalti pubblici. Ciò risolve una serie di possibili ostacoli negoziali tra gli Stati interessati, in quanto i paesi non ospitanti non devono preoccuparsi di posizioni non paritarie riguardo all'ottenimento di vantaggi derivanti dall'avere investito nell'infrastruttura (Moskovko et al. 2019).

Un'altra caratteristica fondamentale di un ERIC è che non ha natura commerciale e, pertanto, dovrebbe assolvere le sue funzioni principali senza perseguire uno scopo di lucro (cfr. articolo 3, paragrafo 2). Può tuttavia svolgere attività economiche limitate strettamente connesse alla sua funzione, a condizione che siano strettamente collegate alla sua funzione principale e che non la ostacolino. Esiste quindi la possibilità di una commercializzazione limitata del lavoro di ricerca di un ERIC, giustificata dalla promozione dell'innovazione e dal trasferimento di tecnologie. Un esempio a tale proposito riguarda la concessione in licenza di PI che sia stata scoperta e sviluppata nell'ambito delle attività di un ERIC.

Nell'ultimo decennio, l'opzione ERIC è stata adottata con sempre maggiore frequenza per istituire infrastrutture europee grandi e piccole (OCSE, 2014, ESFRI 2018). Un vantaggio percepito è che, a livello nazionale, è sufficiente il sostegno ministeriale, senza che occorra partecipare alle procedure parlamentari potenzialmente lunghe e complesse richieste per l'istituzione di un'organizzazione intergovernativa (OCSE, 2014). Ciononostante, l'ERIC deve ancora essere pienamente accettato a tutti i livelli dei singoli Stati membri. Ciò è evidente, ad esempio, quando gli ERIC in qualità di persone giuridiche partecipano agli incontri quotidiani con attori esterni come gli istituti finanziari o gli uffici dei registri nazionali (CE 2014a, 2018a). Non è chiaro, inoltre, se un ERIC possa gestire le attività a pieno regime dell'Infrastruttura europea per i medicinali a valle della R&S.

Iniziative tecnologiche congiunte. L'articolo 171 del trattato CE consente di costituire imprese comuni necessarie alla migliore esecuzione dei programmi di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione comunitari. La decisione di costituire un'impresa congiunta è presa dal Consiglio sulla base di una proposta della Commissione. Questa possibilità è stata utilizzata di recente per istituire una progetto su vasta scala come il sistema di navigazione satellitare GALILEO e per le Iniziative tecnologiche congiunte (JTI): "Clean Sky", "Consiglio consultivo sull'iniziativa europea per la nanoelettronica", "IMI" e "Artemis". È opportuno sottolineare, tuttavia, che non vi sono infrastrutture di ricerca istituite sotto forma di impresa comune.

Le JTI sono partenariati pubblico-privato a lungo termine (ma limitati nel tempo) che sostengono la ricerca cooperativa in tutta Europa nei campi di importanza cruciale per la ricerca industriale, e sono costituite dove sono presenti obiettivi tecnologici ed economici comuni chiaramente identificati. Lo statuto di una JTI, come avviene in generale per un'impresa comune, non è affatto fisso; si tratta pertanto di uno strumento giuridico che, in teoria, lascia molta libertà ai membri fondatori (CE,

personalità giuridica e i privilegi di un ERIC per ospitarlo (nel caso di paesi associati) o per aderirvi. Commissione europea (2014).

2008). La costituzione delle JTI richiede un coinvolgimento istituzionale molto forte, in quanto occorrono l'iniziativa della Commissione e discussioni a livello di Consiglio. Le parti di una JTI comprendono la Commissione europea, associazioni di settore non a scopo di lucro e, in alcuni casi, Stati membri/associati[27]. Chiaramente, un altro possibile svantaggio delle JTI riguarda le difficoltà di adesione per i paesi non UE.

Agenzia. Al di là delle forme giuridiche trattate in precedenza, che sono adottate di solito per le infrastrutture di ricerca, lo studio prende in considerazione l'opzione di istituire l'Infrastruttura europea per i medicinali come agenzia decentrata dell'UE, quali l'EMA e l'ECDC. Secondo (PE, 2018), queste agenzie possono essere definite in generale come:

> *organismi disciplinati dal diritto pubblico europeo distinti, da un punto di vista istituzionale, dalle istituzioni dell'UE, con personalità giuridica propria e un certo grado di autonomia amministrativa e finanziaria nonché funzioni chiaramente specificate*.

Le agenzie possono essere ubicate in qualsiasi Stato membro dell'UE. I membri delle agenzie dell'UE sono tutti Stati membri dell'Unione, ma anche altri Stati possono aderirvi mediante accordi conclusi tra loro e l'UE.

Al momento non vi è una base giuridica generale per la creazione delle agenzie dell'UE[28] e l'opinione prevalente nella letteratura giuridica e nella giurisprudenza della Corte di giustizia europea è che le agenzie dell'UE possano essere create sulla base dell'articolo del trattato pertinente che fornisce la base giuridica in uno specifico ambito strategico (PE, 2018). L'EMA, ad esempio, ha la sua base giuridica negli articoli 114 e 168, paragrafo 4, lettera c) del TFUE e l'ECDC nell'articolo 168.

Le agenzie decentrate si possono distinguere sulla base di vari criteri, come ad esempio i) le loro funzioni, ii) la loro base giuridica, iii) la natura dei loro poteri e degli strumenti che possono adottare e v) il modo in cui possono esercitare i loro poteri in modo autonomo. Riguardo alla base giuridica, la creazione delle agenzie delegate è sempre decisa tramite misure legislative. Tuttavia, le agenzie possono essere create con tipologie differenti di atti: un atto della Commissione (le agenzie create dalla Commissione hanno esclusivamente la funzione di assisterla nell'attuazione dei programmi dell'UE e sono denominate agenzie esecutive), un'azione comune del Consiglio, un atto del Consiglio o un atto del Parlamento europeo e del Consiglio. Indipendentemente dal tipo di atto, la decisione richiede un accordo tra diverse istituzioni: in primo luogo la Commissione e il Consiglio e poi il governo nazionale e il Parlamento.

Riguardo alla natura dei poteri e degli strumenti a loro disposizione, le agenzie possono essere divise in agenzie con e senza i poteri decisionali per adottare strumenti giuridici vincolanti. Finora, solo poche agenzie, tra cui l'EMA, hanno i poteri per adottare decisioni vincolanti. La maggior parte delle agenzie può solo adottare una varietà di documenti informali (come raccomandazioni, pareri, norme, orientamenti, piani strategici) e concludere accordi informali e protocolli d'intesa con organizzazioni nazionali o internazionali con un mandato simile (PE, 2018). Per quanto concerne l'autonomia con cui possono esercitare i loro poteri, le agenzie possono essere divise in tre categorie: i) agenzie che necessitano di un'autorizzazione preventiva, ii) agenzie che devono consultare preventivamente la Commissione e iii) agenzie che possono esercitare in autonomia i loro poteri. Di conseguenza, non esiste un modello univoco di agenzia.

---

[27] La Commissione e gli Stati membri che fanno parte delle imprese comuni impegnano annualmente fondi del loro bilancio per la ricerca. L'industria impegna contributi in natura di pari valore e finanzia il 50 % o più dei costi complessivi dei progetti per condurre la ricerca.

[28] L'impostazione comune (2012) disponibile qui: https://europa.eu/european-union/sites/europaeu/files/docs/body/joint_statement_and_common_approach_2012_en.pdf non fornisce orientamenti al riguardo.

Finanziamenti

Il modello di finanziamento dipende in qualche modo dalla base giuridica e dal modello organizzativo adottato. La quota principale del bilancio di tutte le IR europee con lo status di organizzazione internazionale proviene da contributi dei loro Stati membri. Invece, per la maggior parte delle agenzie decentrate dell'UE, i fondi provengono principalmente dal bilancio dell'Unione e da almeno un'altra fonte di finanziamenti, che può essere (PE, 2018):

- *Tariffe o pagamenti per servizi*. Nel caso dell'EMA, ad esempio, le aziende pagano tariffe per l'autorizzazione dei nuovi medicinali.
- *Contributi volontari degli Stati membri* o una combinazione di tariffe e contributi volontari da parte degli Stati membri. È questo il caso, ad esempio, dell'ECDC.
- Contributi dei paesi terzi partecipanti e altri partner.

Il contributo annuale di ogni membro è, di norma, la fonte principale di finanziamenti per le IR. Si può basare su diversi modelli di calcolo, ad esempio (Ramiri Handbook, 2018; OCSE, 2014): contributi fissi, identici per tutti i partner; contributi basati sul PIL o sul PIL pro capite o su altri indicatori pertinenti; contributi basati su un algoritmo concordato tra i partner.

Il contributo degli Stati membri potrebbe anche essere differenziato sulla base delle attività che ogni Stato ha interesse a sostenere, come avviene con l'ESA (cfr. riquadro 8).

Gli obblighi finanziari dei membri sono concordati nell'accordo istitutivo nel caso di un'organizzazione intergovernativa e nello statuto nel caso di un ERIC. Essendo garantiti da un accordo vincolante, i membri si impegnano a versare contributi annuali a lungo termine e stabili, anche se il loro importo può variare (di norma, i conferimenti in denaro sono ricalcolati annualmente).

I contributi possono essere in denaro o in natura (come personale, attrezzature, impianti, software, siti ospitanti, ecc.). Questi ultimi sono tipicamente più semplici da concordare, in particolare in caso di infrastrutture distribuite (OCSE, 2014).

Il contributo dell'UE può assumere due forme diverse. Nel primo caso, una nuova entità potrebbe beneficiare di trasferimenti dal Quadro finanziario pluriennale dell'UE, come avviene con le agenzie decentrate, o dai programmi europei per la ricerca o la salute, come nel caso delle Iniziative tecnologiche congiunte. Lo svantaggio di queste fonti di finanziamento è che sono soggette a negoziati ogni sette anni, rendendo incerto nel lungo periodo l'afflusso di risorse, ad esempio se viene adottato un orizzonte temporale di 30 anni.

Nel secondo caso, l'Infrastruttura europea per i medicinali potrebbe beneficiare di sovvenzioni dell'UE, ovvero finanziamenti legati a progetti provenienti dai fondi per la ricerca delle istituzioni europee, che sono concesse sulla base di un processo di selezione. Sebbene questa sia una delle principali fonti di finanziamento degli ERIC esistenti, lo svantaggio delle sovvenzioni (europee e nazionali) è il fatto che sono legate a progetti, una caratteristica non adatta alla sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture di ricerca (ESFRI, 2019).

Le sovvenzioni e donazioni erogate da organizzazioni filantropiche, enti di beneficenza, agenzie dell'UE per la cooperazione (come AFD in Francia, SDC in Svizzera, BMBF-KFW in Germania, DGIS nei Paesi Bassi e AECID in Spagna) e fondi privati (come la Bill & Melinda Gates Foundation, Medici senza frontiere e il Wellcome Trust del Regno Unito) subiscono le stesse incertezze delle sovvenzioni legate a progetti erogate dalle istituzioni europee.

Un altro problema delle donazioni è che possono mettere in pericolo l'indipendenza della ricerca. Di fatto, i donatori scelgono, di norma, di destinare i loro finanziamenti alla ricerca legata a specifiche malattie (Abecassis et al., 2019). Per limitare tale rischio, le organizzazioni di ricerca possono fissare

un limite ai contributi di ciascun donatore. La politica di raccolta fondi della DNDi, ad esempio, prevede che un singolo donatore non possa erogare più del 25 % di tutte le donazioni.

I ricavi sono una fonte di reddito pienamente sotto il controllo dell'infrastruttura di ricerca. I ricavi derivano, in genere, dalle attività svolte o dai servizi resi dall'IR o dalla commercializzazione dei suoi risultati (Ramiri Handbook, 2018).

Nel caso dell'Infrastruttura europea per i medicinali, i ricavi possono derivare da:

- Tariffe di accesso ai laboratori e per l'uso delle attrezzature impiegate da ricercatori esterni e imprese. Ad esempio, per l'accesso alla struttura di microscopia elettronica, l'EMBL fa pagare ai visitatori accademici dei suoi Stati membri e associati una tariffa oraria di 30 euro (135 euro all'ora per i visitatori dell'industria e per gli altri visitatori accademici);
- Tariffe di accesso per singoli studenti o accordi collettivi con alcune università e istituti;
- Licenze dei brevetti (cfr. sezione 4.3);
- Licenze dei nuovi farmaci ai sistemi sanitari nazionali;
- Royalty derivanti dalle vendite di farmaci coformulati con le aziende farmaceutiche;
- Concessione dell'accesso a dati ammissibili ai fini dei voucher per la revisione prioritaria (PRV) da parte del governo statunitense. Consentendo ai suoi partner farmaceutici di utilizzare i dati generati nell'ambito di un quadro giuridico di partenariato per registrare propri farmaci e ottenere un PRV, l'Infrastruttura europea per i medicinali può reclamare una quota dei ricavi aggiuntivi di cui usufruiscono le aziende farmaceutiche. L'opzione sarà naturalmente attuabile solo se la PBRi sarà coinvolta nella ricerca e nell'autorizzazione all'immissione in commercio del nuovo trattamento, ad esempio per una malattia negletta o una malattia pediatrica orfana.

Gli strumenti finanziari, in particolare i prestiti, possono essere un mezzo importante a disposizione delle IR per ottenere prefinanziamenti essenziali per evitare uno squilibrio dei flussi di cassa. Dal 2007, la Commissione europea coopera con la Banca europea per gli investimenti (BEI) e il Fondo europeo per gli investimenti per fornire una piattaforma per il finanziamento di imprese innovative e istituti/organizzazioni di ricerca. L'iniziativa InnovFin eroga finanziamenti a sostegno della R&I di imprese e infrastrutture di ricerca nel quadro del programma Orizzonte 2020. Nello specifico, gli istituti/organizzazioni di ricerca pubblici o privati in Europa possono beneficiare di "InnovFin Science", messa a disposizione dalla BEI sotto forma di finanziamenti di tipo equity (presa di partecipazione) o tramite debito. Lo scopo è sostenere gli investimenti nella R&I, compreso il finanziamento degli edifici e delle altre infrastrutture direttamente collegate all'attività di R&I. La BEI concede prestiti anche alle aziende farmaceutiche. Nel 2020, ad esempio, la BEI ha erogato a BioNTech fino a 100 milioni di euro di finanziamenti a titolo di capitale di debito per lo sviluppo e la produzione del vaccino contro la COVID-19 (EIB Press, 2020).

8. Bibliografia

Abecassis, P., Alesandrini, J.-F., Coriat, B., Coutinet, N. e Leyronas, S., 'DNDi, a Distinctive Illustration of Commons in the Area of Public Health', *AFD Research Papers Series* n. 2019-93, 2019.

Access to Medicine Foundation, Access to Medicine Index 2018, Amsterdam: Access to Medicine Foundation, 2018.

Access to Medicine Foundation, "Shortages, stockouts and scarcity: The issues facing the security of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies", White Paper, 2018a. Disponibile all'indirizzo: https://accesstomedicinefoundation.org/media/atmf/Antibiotic-Shortages-Stockouts-and-Scarcity_Access-to-Medicine-Foundation_31-May-2018.pdf

Access to Medicine Foundation, Access to Medicine Index 2021, Amsterdam: Access to Medicine Foundation, 2021

AIM - Associazione delle società di mutuo soccorso (Association of Mutual Benefit Societies). AIM propone di istituire un modello europeo per la determinazione dei prezzi dei farmaci per prezzi equi e trasparenti per innovazioni farmaceutiche accessibili, documento di sintesi, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2019/12/AIMs-proposal-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals.pdf

Amaouche, N. Salomé, H.C., Collignon, O., Roldao Santos, M., Ziogas, C. "Marketing authorisation applications submitted to the European Medicines Agency by small and medium-sized enterprises: an analysis of major objections and their impact on outcomes", *Drug Discovery Today*, 23(10): 1801-1805, 2018.

Année du medicament, "New Drugs and Indications in 2014: Some advances this year, but many drugs are poorly evaluated, too expensive, or more dangerous than useful", *Rev Prescrire* 35 (376), pagg. 132-136. Sintesi in lingua inglese disponibile online: *Prescrire International* 24(159), 107-110, 2015.

Arora A, Gambardella A., "The changing technology of technological change: general and abstract knowledge and the division of innovative labour", *Research Policy* 23(5): 523-532, 1994.

Aronson, J.K. e Green, A.R., "Me-too pharmaceutical products: History, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists", *Br J Clin Pharmacol*. 86:2114–2122, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/bcp.14327

Atkinson A.B. and Stiglitz, J.E., *Lectures on Public Economics Updated edition*, Economics Books, Princeton University Press, edizione 2, numero 10493, 2015.

Azoulay, P., Zivin, J. S. G., e Manso, G., "National Institutes of Health Peer Review: Challenges and Avenues for Reform", *Innovation Policy and the Economy* 13 (1): 1–22, 2013.

Baker, S. e Koons, C., "Inside Operation Warp Speed's $18 Billion Sprint for a Vaccine". *Bloomberg Businessweek*, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.bloomberg.com/news/features/2020-10-29/inside-operation-warp-speed-s-18-billion-sprint-for-a-vaccine, (consultato il 31/05/2021).

Balasegaram, M., Kolb, P., McKew, J., Menon, J., Olliaro, P., Sablinski, T., . . . Wilbanks, J., "An open source pharma roadmap", *PLOS Medicine*, 2017.

Barrenho, E, Miraldo, M, Smith, P.C., "Does global drug innovation correspond to burden of disease? The neglected diseases in developed and developing countries", *Health Economics*, 28: 123– 143, 2019.

BBMRI-ERIC, dichiarazione congiunta in merito alla Cancer Mission di Orizzonte Europa di BBMRI, EATRIS, ECRIN, ELIXIR, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.bbmri-eric.eu/wp-content/uploads/Cancer-Mission-Statement-BBMRI-EATRIS-ECRIN-ELIXIR-Sept-2020-1.pdf [consultato il 24/08/2021]

Belloni, A., D. Morgan e V. Paris, "Pharmaceutical Expenditure and Policies: Past Trends And Future Challenges", *OECD Health Working Papers*, n. 87, OECD Publishing, Parigi, 2016.

Besnard, J., Jones, P., Hopkins, A., & Pannifer, A., "The Joint European Compound Library: boosting precompetitive research", *Drug Discovery Today*, 181-186, 2015.

Bhatt A., "Quality of clinical trials: A moving target". *Perspect Clin Res*. 2(4):124-128, 2011.

Boardman, A. E., Greenberg, D. H., Vining, A. R. ed Weimer, D. L., *Cost-Benefit Analysis: Concepts and Practice*. 5ª ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2018.

Bonaime, A. A. e Wang, Y., "Mergers, Product Prices, and Innovation: Evidence from the Pharmaceutical Industry", 2019. Disponibile in SSRN: https://ssrn.com/abstract=3445753.

Bouillon R., Slordahl S., Nogueira M.M., et al. "Public investment in biomedical research in Europe". *Lancet*, 2015.

Braun, V. e Clarke, V., "Using thematic analysis in psychology", *Qualitative Research in Psychology*, 3 (2), 77-101, 2006.

Bryman, A. *Social Research Methods* (5ª ed.). Oxford University Press, 2016.

Burrone, E. *Patent pooling in public health*. In M. Chon, P. Roffe, & A. Abdel-Latif, "The Cambridge handbook of public-private partnerships, intellectual property governance, and sustainable development" (pagg. 93-108). Cambridge: Cambridge University Press, 2018.

Burrone, E., Gotham, D., Gray, A., de Joncheere, K., Magrini, N., Martei, Y., . . . Kieny, M., "Patent pooling to increase access to essential medicines", *Bulletin of the World Health Organization*, 575-577, 2019.

Cabrales, A. e Jiménez-Martín, S., "The determinants of pricing in pharmaceuticals: Are US prices really so high?", *Health Economics*, 1377-1397, 2013.

Campbell, J.D. e Kaló, Z., "Fair global drug pricing" *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18:6, 581-583, 2018.

Chopra S.S. "Industry Funding of Clinical Trials: Benefit or Bias?" *JAMA*. 290(1):113–114, 2003.

Clews G., "Manufacturing problems cause 60% of medicines shortages, say European wholesalers", *The Pharmaceutical Journal*, PJ, dicembre 2019, vol. 303, n. 7932;303(7932):DOI:10.1211/PJ.2019.20207343

Cockburn, I. M. e Henderson, R. M., "Scale and scope in drug development: unpacking the advantages of size in pharmaceutical research", *Journal of Health Economics*, 20(6):1033–1057, 2001.

Comanor, W.S, e Scherer, F.M., "Mergers and innovation in the pharmaceutical industry", *Journal of Health Economics*, 32(1): 106-113, 2013.

Cunningham, C., F. Ederer e S. Ma. "Killer Acquisitions", *Journal of Political Economy*, 129(4), 2021. DOI: https://doi.org/10.1086/712506.

Danzon, P., Wang, Y. e Wang, L., "The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs. Evidence From TwentyFive Major Markets in the 1990s", *Health Economics*, 269-292, 2005.

De Fraja, G., Delbono, F. "Game theoretic models of mixed oligopoly". *Journal of Economic Surveys, 4*(1), 1-17, 1990.

Deutsch, J., "Coronavirus exposes flaws with EU's infectious disease agency", *Politico*, 18 ottobre 2020.

de Vrueh, R., & Crommelin, D., "Reflections on the Future of Pharmaceutical Public-Private Partnerships: From Input to Impact", *Pharmaceutical research*, 1985-1999, 2017.

DiMasi, J. A., H. G. Grabowski e R. W. Hansen. "Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs." *Journal of Health Economics* 47: 20–33, 2016.

DiMasi, J. A., R. W. Hansen e H. G. Grabowski. "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs." *Journal of Health Economics* 22 (2): 151–85, 2003.

DiMasi, J. A., Grabowski, H. e Vernon, J., "R&D Costs, Innovative Output and Firm Size in the Pharmaceutical Industry", *International Journal of the Economics of Business*, 2(2) 201-219, 1995.

Di Iorio F., Giorgetti M.L., "Launch of a product and patents: evidence from US cardiovascular pharmaceutical sector", *Industry and Innovation* 27 (7), 789-803, 2020.

Direzione generale delle politiche interne, "Links between Pharmaceutical R&D Models and Access to Affordable medicines", Bruxelles: Parlamento europeo, 2016.

Iniziativa Drugs for Neglected Diseases, Politica in materia di proprietà intellettuale, 2018.

Drummond, M. e Towse, A., "Is it time to reconsider the role of patient co-payments for pharmaceuticals in Europe?" *Eur J Health Econ*, 1-5, 2012.

EAHP - Medicines Shortages in European Hospitals – The evidence and case for action, 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages_report05online.pdf (consultato il 17 febbraio 2021)

Ehrhardt, S, Appel, L.j., Meinert, C.L. "Trends in National Institutes of Health Funding for Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov", *JAMA*, 314 (23): 2566, 2015.

Emdin CA, Odutayo A, Hsiao AJ, et al. "Association between randomised trial evidence and global burden of disease: cross sectional study" (Epidemiological Study of Randomized Trials—ESORT). *BMJ*, 2015.

Commissione europea, "Commission Staff Working Document Accompanying document to the Proposal for a Council Regulation on the Community legal framework for a European Research Infrastructure (ERI)", Valutazione di impatto, SEC(2008)2278, 2008.

Commissione europea, relazione finale relativa all'indagine sul settore farmaceutico, 2009. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf.

Commissione europea, "Competitiveness of the EU market and industry for pharmaceuticals. Final report. Volume I Welfare implications of regulation", 2014.

Commissione europea, Relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio sull'applicazione del regolamento (CE) n. 723/2009 del Consiglio, del 25 giugno 2009, relativo al quadro giuridico comunitario applicabile ad un consorzio per un'infrastruttura europea di ricerca (ERIC), 2014a.

Commissione europea, Relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio Seconda relazione sull'applicazione del regolamento (CE) n. 723/2009 del Consiglio, del 25 giugno 2009, relativo al quadro giuridico comunitario applicabile ad un consorzio per un'infrastruttura europea di ricerca (ERIC), 2014. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/eric_report-2014.pdf#view=fit&pagemode=none [consultato l'8 aprile 2021].

Commissione europea, Orizzonte 2020, Programma di lavoro 2016–2017, 2017. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2016_2017/main/h2020-wp1617-infrastructures_en.pdf

Commissione europea, Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, che modifica la direttiva 2011/24/UE, 2018.

Commissione europea, Relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio: Seconda relazione sull'applicazione del regolamento (CE) n. 723/2009 del Consiglio, del 25 giugno 2009, relativo al quadro giuridico comunitario applicabile ad un consorzio per un'infrastruttura europea di ricerca (ERIC) 2018a.

Commissione europea, Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017), COM(2019) 17 final, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/report2019/report_en.pdf

Commissione europea, "Draft proposal for a European Partnership under Horizon Europe - European Partnership for Health Innovation", 2020. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-for-innovative-health.pdf

Commissione europea, Valutazione di impatto iniziale dell'HERA, rif. Ares(2021)674649 - 27/01/2021.

ECDC - Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, Documento unico di programmazione 2021-2023, Stoccolma: ECDC; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Single-Programming-Document-2021-2023.pdf

EFPIA - Federazione europea delle associazioni delle industrie e associazioni farmaceutiche, "The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2021". Disponibile all'indirizzo: https://www.efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf (consultato il 15 settembre 2021)

EFPIA - Federazione europea delle associazioni delle industrie e associazioni farmaceutiche, 2020, "EU strategic resilience in pharmaceuticals: global value chains and innovation", https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/eu-strategic-resilience-in-pharmaceuticals-global-value-chains-and-innovation/

EFPIA - Federazione europea delle associazioni delle industrie e associazioni farmaceutiche, "The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2020". Disponibile all'indirizzo: https://efpia.eu/media/554521/efpia_pharmafigures_2020_web.pdf

EFPIA - Federazione europea delle associazioni delle industrie e associazioni farmaceutiche, 2016, "The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2016". Disponibile all'indirizzo https://www.efpia.eu/media/25055/the-pharmaceutical-industry-in-figures-june-2016.pdf

EIT – Health, Agenda strategica 2016-2021, 2018. Disponibile all'indirizzo: https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2020/10/Strategic-Agenda_-Jan-2018-.pdf

EMA - Agenzia europea per i medicinali, "Developing a proactive approach to the prevention of medicines shortages due to manufacturing and quality problems", Londra: Agenzia europea per i medicinali, 2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/01/WC500200281.pdf.

EMA - Agenzia europea per i medicinali, Relazione annuale 2019, Paesi Bassi, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

EMBL - Laboratorio europeo di biologia molecolare, "Response to EC Public Consultation on the European Research Area Framework: Areas of untapped potential for the development of the European Research Area", 2011. Disponibile all'indirizzo: https://www.embl.org/documents/wp-content/uploads/2020/08/EMBL-response-to-ec-public-consultation-on-the-european-research-area-framework.pdf

EMBL - Laboratorio europeo di biologia molecolare, Relazione annuale 2019, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.embl.de/aboutus/communication_outreach/publications/annual_report/annual-report-2019.pdf

PE, risoluzione del 2 marzo 2017 sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali (2016/2057(INI)), 2017.

PE, "EU Agencies, Common Approach and Parliamentary Scrutiny", Servizio Ricerca del Parlamento europeo, 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2018/627131/EPRS_STU(2018)627131_EN.pdf

PE, Relazione sulla penuria di medicinali - come affrontare un problema emergente (2020/2071(INI)). A9-0142/2020. Bruxelles: Parlamento europeo, 2020.

PE, "Treatment optimisation in drug development", STOA, Parlamento europeo, 2020a.

PE, "Post COVID-19 value chains: options for reshoring production back to Europe in a globalised economy", STOA, Parlamento europeo, 2021.

ESFRI - Forum strategico europeo per le infrastrutture di ricerca, "Roadmap 2018 – Strategy Report on Research Infrastructures", 2018. Disponibile all'indirizzo: http://www.roadmap2018.esfri.eu/media/1060/esfri-roadmap-2018.pdf [consultato l'8 aprile 2021].

ESFRI - Forum strategico europeo sulle infrastrutture di ricerca, Relazione di sintesi: workshop ESFRI sul futuro delle infrastrutture di ricerca nello Spazio europeo della ricerca, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.esfri.eu/sites/default/files/FI19-71-06-Workshop-on-RI-role-in-ERA-Session-Summaries-v2.pdf [consultato il 24 maggio 2021].

ESFRI -Forum strategico europeo sulle infrastrutture di ricerca, Relazione strategica sull'infrastruttura di ricerca. "Roadmap 2021 Public Guide", 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.esfri.eu/sites/default/files/ESFRI_Roadmap2021_Public_Guide.pdf [consultato il 4 maggio 2021].

Fan V.Y., Jamison D.T., Summers L.H., "The Inclusive Cost of Pandemic Influenza Risk". *NBER Work Pap Ser*. 22137:24, 2015.

Fan, V.Y., Jamison, D.T. e Summers, L.H., "Pandemic risk: how large are the expected losses?", *Bulletin of the World Health Organization*, 96(2), 129–134, 2018.

Felix P. e Iversen, J., "Strategic Objectives of Corporate Venture Capital as a Tool for Open Innovation", *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4): 1-21, 2020.

Ferrario, A., Araja, D., Bochenek, T., Catic, T., Dankó, D., Dimitrova, M., . . . Godman, B., "The implementation of managed entry agreements in Central and Eastern Europe: Findings and implications". *Pharmacoeconomics*, 1271-1285, 2017.

Florio, M., *Applied Welfare Economics: Cost benefit analysis of projects and policies*, Routledge, 2014.

Florio, M., *Investing in Science: Social Cost-Benefit Analysis of Research Infrastructures,* MIT Press, 2019.

Fortune Business Insights, 2019, Contract Research Organization Services Market Size, Share and Industry Analysis by Service Type… https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/toc/contract-research-organization-cro-services-market-100864

Fortune Business Insights, 2020, Contract Manufacturing Organization Market Size, Share & Industry Analysis, By Type… https://www.fortunebusinessinsights.com/contract-manufacturing-organization-cmo-market-102658

Fortune Business Insights, 2020, Contract Development and Manufacturing Organization Market Size, Share & Industry Analysis… https://www.fortunebusinessinsights.com/contract-development-and-manufacturing-organization-cdmo-outsourcing-market-102502

Friedman, M. A., den Besten, H. e Attaran, A., "Out-licensing: a practical approach for improvement of access to medicines in poor countries", *The Lancet*, 341-344, 2003.

Fugh-Berman, A., "How basic scientists help the pharmaceutical industry market drugs", *PLoS biology* 11(11), 2013.

Galasso, A., & Schankerman, M., "Licensing Life-Saving Drugs for Developing Countries: Evidence from the Medicines Patent Pool". *Documento di riflessione del CEPR n. DP15544*, (2020).

GAO, Drug Industry - Profits, Research and Development Spending, and Merger and Acquisition Deals, United States Government Accountability Office, 2017.

Garattini, L., Padula, A., "Competition in pharmaceuticals: more product- than price-oriented?", *Eur J Health Econ* 19, 1-4, 2018.

Getz K. "Protocol design trends and their effect on clinical trial performance" *Raj Pharma*, 315–6, 2008.

Giorgetti, M.L. "Scope economies in the pharmaceutical sector". *RISEC* 53, 373–401, 2006.

Glennerster, R., M. Kremer e H. Williams, "Creating Markets for Vaccines", *Innovations: Technology, Governance, Globalization,* 1 (1): 67–79, 2006.

Consiglio di monitoraggio della preparazione globale (GPMB), "A world at risk: annual report on global preparedness for health emergencies", Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità, 2019.

Gurgula, O. "Strategic Patenting by Pharmaceutical Companies – Should Competition Law Intervene?" *IIC - International Review of Intellectual Property and Competition Law*, volume 51:1062–1085, 2020.

Hallosten, O., "Research Infrastructures in Europe: The Hype and the Field", *European Review*, 28(4): 617–635, 2020

Hanson, S., Nadig, L. e Altevogt, B. Venture Philanthropy Strategies to Support Translational Research: Workshop Summary. Washington: National Academic Press, 2009.

Haucap, J., A. Rasch e J. Stiebale, "How Mergers Affect Innovation: Theory and Evidence fromthe Pharmaceutical Industry". *International Journal of Industrial Organization* 63:283–325, 2019.

Hegde, D., "Political Influence behind the Veil of Peer Review:An Analysis of Public Biomedical Research Funding in the United States", *Journal of Law and Economics*, 52 (4): 665–90, 2009.

Henderson R, and Cockburn I., "Scale, scope, and spillovers: the determinants of research productivity in drug discovery". *Rand J Econ*. 27(1):32-59, 1996.

Henrich, A. e Gradl, T., "DARIAH(-DE): Digital Research Infrastructure for the Arts and Humanities — Concepts and Perspectives", *International Journal of Humanities and Arts Computing*, 7: 47-58, 2013.

Hindriks J. and Myles, G., *Intermediate Public Economics*, 2ª edizione, MIT Press, 2013.

Hixenbaugh M., Scientists were close to a coronavirus vaccine years ago. Then the money dried up. NBC, 5 marzo 2020, https://www.nbcnews.com/health/health-care/scientists-were-close-coronavirus-vaccine-years-ago-then-money-dried-n1150091

Huber C., Finelli L., Stevens W., "The economic and social burden of the 2014 Ebola outbreak in West Africa". *J Infect Dis*. 2018.

Hull, D.W. e Clancy, M.J., "The Application of Competition Law to the Pharmaceutical Sector in the European Union", *Journal of European Competition Law & Practice*, volume 12, numero 2, febbraio 2021, pagg. 143–162, 2021.

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

Iniziativa per i farmaci innovativi (IMI), Politica in materia di proprietà intellettuale, 2007.

IQVIA, Emerging Biopharma's Contribution to Innovation, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.medicpresents.com/medicfiles/c4e9_emerging-biopharmas-contribution-to-innovation.pdf

IQVIA

In Vivo, Informa Pharma Intelligence, UNMEET NEEDS IN2020, Exploring What Innovation Means Today, March 2020, https://invivo.pharmaintelligence.informa.com/-/media/supporting-documents/in-vivo-issue-pdfs/iv2003_lrs.pdf

Jones, B.F., "As Science Evolves, How Can Science Policy?" *Innovation Policy and the Economy*, 11(1): 103–31, 2011.

Juneja, S., Gupta, A., Moon, S. e Resch, S., "Projected savings through public health voluntary licences of HIV drugs negotiated by the Medicines Patent Pool (MPP)", *Plos One*, 2017.

Kaló, Z., Alabbadi, I., Al Ahdab, O. G., Alowayesh, M., Elmahdawy, M., Al-Saggabi, A. H., . . . Kanavos, P., "Implications of external price referencing of pharmaceuticals in Middle East countries", *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes reseaarch*, 993-998, 2015.

Kanavos, P., Fontrier, A. M., Gill, J., Efthymiadou, O., & Boekstein, N., *The Impact of External Reference Pricing within and across Countries*. Londra: LSE, 2017.

Kanavos, P. G., & Vandoros, S., "Determinants of branded prescription medicine prices in OECD countries. Health Economics", *Policy and Law*, 337-367, 2011.

Kedron, P. e Bagchi-Sen, S. "Foreign direct investment in Europe by multinational pharmaceutical companies from India", *Journal of Economic Geography*, 12(4), pagg. 809–839, 2012.

Kniesner, T.J. e Viscusi, W.K, "The Value of a Statistical Life", *Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance*, 2019.

Kourouklis, D. "Public subsidies for R&D and public sector pharmaceutical innovation", *Applied Economics*, 53:32, 3759-3777, 2021.

Kyle, M., "Pharmaceutical Price Controls and Entry Strategies", *The Review of Economics and Statistics*, 88-99, 2007.

Kyle M., "The Alignment of Innovation Policy and Social Welfare Evidence from Pharmaceuticals", *Innovation Policy and Economy* 20, 2020.

Kyle, M. K., Allsbrook, J. S., & Schulman, K. A. "Does Reimportation Reduce Price Differences for Prescription Drugs? Lessons from the European Union", *Health Services Research*, 1308-1324, 2008.

Kyle, M. e Qian, Y. "Intellectual property rights and access to innovation: Evidence from TRIPS", *NBER Working Paper w20799*, 2014.

Krattiger, A., Bombelles, T. e Jedrusik, *A. Driving Innovation for Global Health through Multi-stakeholder Partnerships*. In M. Chon, P. Roffe, & A. Abdel-Latif, "The Cambridge Handbook of Public-Private Partnerships, Intellectual Property Governance, and Sustainable Development" (pagg. 47-71). Cambridge: Cambridge University Press, 2018.

Lacombe D., O'Morain C., Casadei B., Hill K., Mateus E., Lories R., Brusselle G., "Moving forward from drug-centred to patient-centred research: A white paper initiated by EORTC and developed together with the BioMed Alliance members", *The European Respiratory Journal*, 2019.

Laffont, J.J. e Tirole, A., *Theory of Incentives in Procurement and Regulation*, MIT Press, 1993.

Lampe, R., & Moser, P., "Patent pools, competition, and innovation - evidence from 20 US industries under the new deal", *Journal of Law, Economics, and Organization*, 1-36, 2016.

Lancet Commission on COVID-19 Vaccines and Therapeutics Task Force Members, "Operation Warp Speed: implications for global vaccine security", *The Lancet Global Health*, 2021.

Larsson, A., Savage, C., Brommmels, M. e Mattson, P., "Structuring a research infrastructure: a study of the rise and fall of large-scale distributed biobank facility", *Social Science Information*, 57(2): 196-222, 2018.

Ledley FD, McCoy SS, Vaughan G, Cleary EG., "Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies", *JAMA* 3 marzo; 323(9): 834-843, 2020.

Lee J-W, McKibbin WJ. "Estimating the global economic costs of SARS". In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, redattori. *Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak: workshop summary*. Washington (DC): Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats, 2004.

Leopold, C., Mantel-Teeuwisse, A. K., Vogler, S., de Joncheere, K., Laing, R. O., & Leufkens, H. G., "Is Europe still heading to a common price level for on-patent medicines? An exploratory study among 15 Western European countries", *Health policy*, 209-216, 2013.

Leopold, C., Vogler, S., Mantel-Teeuwisse, A. K., de Joncheere, K., Leufkens, H. G., & Laing, R., "Differences in external price referencing in Europe—a descriptive overview", *Health policy*, 50-60, 2012.

Levy Yeyati, E. e Filippini, F., "Social and Economic Impact of COVID-19, Background paper 13 commissioned by The Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response", 2021. Disponibile all'indirizzo: https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/Background-paper-13-Economic-impact.pdf

Li, D., "Expertise versus Bias in Evaluation: Evidence from the NIH", *American Economic Journal: Applied Economics* 9(2):60–92, 2017.

Light, D., and Warburton, R., "Demythologizing the high costs of pharmaceutical research", *BioSocieties* 6, 34–50, 2011.

Lim, M., "Consortium sandbox: building and sharing resources", *Science Transnational Medicine*, 242, 2014.

Lo, A. W., Siah, K. W. e Wong, C. H., "Estimating Probabilities of Success of Vaccine and Other Anti-Infective Therapeutic Development Programs", *Harvard Data Science Review*, 2020.

Maini, L., & Pammolli, F., Reference Pricing as a Deterrent to Entry: Evidence from the European Pharmaceutical Market, 2017.

Martinelli, A., Mina, A. e Romito, E. "Collective licensing and asymmetric information: The double effect of the Medicine Patent Pool on generic drug markets", *Documento di lavoro della Scuola Superiore Sant'Anna*, 2020.

Matsumura, T., Kanda, O. "Mixed Oligopoly at Free Entry Markets". *Journal of Economics* 84, 27–48, 2005.

Mazzucato M., "Mission-Oriented Research & Innovation in the European Union A problem-solving approach to fuel innovation-led growth". Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni dell'UE, 2018. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/mazzucato_report_2018.pdf

Mc Kenzie, R.B. e Lee, D.R. *In Defense of Monopoly, How Market Power foster Creative Knowledge*, The University of Michigan Press, 2008.

Merges, R. e Mattioli, M., "Measuring the costs and benefits of patent pools", *Articles by Maurer Faculty. 2643*, 2017.

Mennini, F. S., Dimitri, N., Gitto, L., Lichere, F., & Piga, G. *Joint procurement and the EU perspective*. In P. G, & T. T, Law and Economics of Public Procurement Reforms (pagg. 119-128). Londra: Routledge, 2017.

Miljković, N., Gibbons N., Batista A., et al., "Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages", *Eur J Hosp Pharm,* 26:60–65, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://ejhp.bmj.com/content/ejhpharm/26/2/60.full.pdf (consultato il 17 febbraio 2021).

Moniz, S., Barbosa-Póvoa, A.P., Pinho de Sousa, J., "On the complexity of production planning and scheduling in the pharmaceutical industry: the Delivery Trade-offs Matrix", Redattore/i: Krist V. Gernaey, Jakob K. Huusom, Rafiqul Gani, Computer Aided Chemical Engineering, Elsevier, volume 37, pagg. 1865-1870, 2015.

Morgan, E.J., "Innovation and merger decisions in the pharmaceutical industry", *Review of Industrial Organization,* 19 (2):181–197, 2001.

Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. "The cost of drug development: a systematic review", *Health Policy*, 100(1):4-17, 2011.

Morgan S.G., Vogler S., Wagner A.K., "'Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia", *Health Policy* 121(4):354-362, 2017.

Morton, A., Colson, A., Leporowski, A., Trett, A., Bhatti, T. e Laxminarayan, R., "How should the value attributes of novel antibiotics be considered in reimbursement decision making?" *Medical Decision Making Policy & Practice*, 2019.

Moskovko, M., Astvaldsson, A. e Hallonsten, O., "Who Is ERIC? The Politics and Jurisprudence of a Governance Tool for Collaborative European Research Infrastructures", *Journal of Contemporary European Research,* 15(3): 249-268, 2019.

Mur, J., Escudero, A. e Ribera, J., "Public Procurement Models for Medicine. Analysis of Alternatives and Experiences in Europe", 2017. Disponibile all'indirizzo: https://media.iese.edu/research/pdfs/ST-0436-E.pdf [consultato il 24/08/2021]

Murray, F., Aghion, P., Dewatripont, M., Kolev, J., & Stern, S., "Of Mice and Academics: Examining the Effect of openess on Innovation", *American Economic Journal: Economic policy*, 212-252, 2016.

Nickisch, K., Greuel, J. and Bode-Greuel, K. "How can pharmaceutical and biotechnology companies maintain a high profitability?", *J Commer Biotechnol* 15**,** 309–323, 2009.

O'Neill, J., "Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, the Review on Antimicrobial Resistance", 2016.

OCSE, "Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2008.

OCSE, "Establishing Large International Research Infrastructures: Issues and Options", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2010.

OCSE, "Collaborative Mechanisms for Intellectual Property Management in the Life Sciences". Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2011.

OCSE, "The value of statistical life: a meta-analysis", ENV/EPOC/WPNEP(2010)9/FINAL, 2012.

OCSE, "International Distributed Research Infrastructures: Issues and Options", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2014.

OCSE, "Fiscal Sustainability of Health Systems: Bridging Health and Finance Perspectives", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2015.

OCSE, "New Health Technologies: Managing Access, Value, and Sustainability", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2017.

OCSE, "Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines, OECD Health Policy Studies", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2018.

OCSE, "Health at a Glance 2019", Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2019.

OCSE, "Antimicrobial Resistance: Tackling the Burden in the European Union", 2019a. Disponibile all'indirizzo: https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf

OCSE, "Health at a Glance: Europe 2020". Pubblicazioni OCSE, Parigi, 2020.

OCSE, "Coronavirus (COVID19): Joint actions to Win the War", 2020a, https://www.oecd.org/about/secretary-general/Coronavirus-COVID-19-Joint-actions-to-win-the-war.pdf

OCSE, "Shortage of medicines in OECD countries". 27ª sessione del Comitato sanitario. DELSA/HEA(2020)5. Comitato sanitario della Direzione per l'occupazione, il lavoro e gli affari sociali (prossimamente).

Padula A, Garattini L. "Health technology assessment for pharmaceutical regulation in the European Union: do we need another body?", *Journal of the Royal Society of Medicine*. 113(1):12-15, 2020.

Pammolli, F. et al. "The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals", *Journal of translational medicine*, 18(1):162, 2020.

Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M., "The productivity crisis in pharmaceutical R&D', *Nat Rev Drug Discov*. 10:428–438, 2011.

Papaluca, M., Greco, M., Tognana, E., Ehmann, F. e Saint-Raymond, A. "White spots in pharmaceutical pipelines–EMA identifies potential areas of unmet medical needs. Expert review of clinical pharmacology". 8. 1-8, 2015.

Pauwels, K., Huys, I., Vogler, S., Casteels, M. e Simoens, S., "Managed entry agreements for oncology drugs: Lessons from the European experience to inform the future" *Frontiers in pharmacology*, 2017.

Pérez-Llantada C, *Scientific Discourse and the Rhetoric of Globalization: The Impact of Culture and Language*. Londra/New York: Continuum, 2012.

Perkins L. "Pharmaceutical companies must make decisions based on profit", *West J Med*, 175(6):422-423, 2001.

Pharma Intelligence, Pharma R&D Annual Review 2020, PharmaProject, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://pharmaintelligence.informa.com/~/media/informa-shop-window/pharma/2020/files/whitepapers/rd-review-2020-whitepaper.pdf

PhRMA, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *2016 biopharmaceutical research industry profile*. Washington, DC: PhRMA; aprile 2016. http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf

PGEU, Risultati dall'indagine sulle carenze di medicinali 2019, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/PGEU-Medicine-Shortages-Survey-Results-2019-1.pdf (consultato il 17 febbraio 2021).

Plotnikova, T. "Success in pharmaceutical research: The changing role of scale and scope economies, spillovers and competition", *Jena Economic Research Papers*, n. 045, Università Friedrich Schille, Istituto di economia Max Planck di Jena, 2010.

Progenerika, "Where do our active pharmaceutical ingredients come from? – a world map of API production", 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.progenerika.de/app/uploads/2020/10/API-Study_short-version_EN.pdf (consultato il 1° settembre 2021).

Puig-Junoy, J., & González López-Valcárcel, B. "Launch prices for new pharmaceuticals in the heavily regulated and subsidized Spanish", *Health Policy*, 170-181, 2014.

Quaglio GL. Politica dell'UE in materia di salute pubblica. Servizio Ricerca del Parlamento europeo (EPRS). 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/652027/EPRS_BRI(2020)652027_EN.pdf

RAMIRI Realising and Managing International Research Infrastructures, "RAMIRI Handbook", 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.ceric-eric.eu/project/ramiri-handbook/

Radin, E. and Eleftheriades, C., "Financing Pandemic Preparedness and Response, Background Report N. 14 commissioned by the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response", 2021. Disponibile all'indirizzo: https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/Background-Paper-14-Financing-Pandemic-Preparedness-and-Response.pdf.

Richman, B.D., Mitchell, W., Vidal, E., Schulman, K., "Pharmaceutical M&A Activity: Effects on Prices, Innovation, and Competition", *48 Loyola University Chicago Law Journal* 787-819, 2017.

Rizvi, Z., "How the COVID-19 outbreak shows the limits of pharma's monopoly model", *Public Citizen*, 20 febbraio 2020.

Romer, P. M. (1990). "Endogenous technological change." *Journal of political Economy*, *98*(5, parte 2), https://doi.org/10.1086/261725

Scannell J, Blanckley A, Boldon H, "Warrington W. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency", *Nat Rev Drug Discov*., 11:191–200, 2012.

Schneider, M.V., Griffin, P.C., Tyagi, S., Flannery, M., Daylan S. e Gladma, S., "Establishing a distributed national research infrastructure providing bioinformatics support to life sciences researchers in Australia", *Briefings in Bioinformatics*, 20(2): 384-389, 2019.

Schuhmacher, A., Gassmann, O. e Hinder, M., "Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies", *Journal of translational medicine*, 14(1), 105, 2016.

Shapiro, C., "Navigating the Patent Thicket: Cross Licenses, Patent Pools, and Standard-Setting", 2001. Disponibile in SSRN: https://ssrn.com/abstract=273550.

Simon, J. H., Claassen, E., Correa, C. E. e Osterhaus, A. D., "Managing severe acute respiratory syndrome (SARS) intellectual property rights: the possible role of patent pooling", *Bulletin of the World Health Organization*, 707-710, 2005.

Stargardt, T. e Vandoros, S. "Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Regulation in Europe". In A. *Culyer, Encyclopedia of Health Economics* (pagg. 29-36), Elsevier, 2014.

Statista, "Global pharmaceutical industry - statistics & facts", 2020, https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/

Stevens, H., Van Overwalle, G., Van Looy, B., & Huys, I., "Intellectual property policies in early-phase research in public–private partnerships", *Nature biotechnology*, 504-510, 2016.

Sugumaran, G., "Open Source Drug Discovery – redefining IPR through open source innovations", *Current Science*, 1637-1639, 2012.

Sumathipala A., "Research Infrastructure". In: Okpaku SO (ed.) *Essentials of Global Mental Health*. Cambridge: Cambridge University Press, 407–415, 2014.

Sutton, J., *Sunk Costs & Market Structure: Price Competition, Advertising, and the Evolution of Concentration*, MIT Press, 1991.

Sutton, J., *Technology and Market Structure: Theory and History*, MIT Press, 1998.

Taghreed A., Ralaidovy, A. H., & Swaminathan, S. (2019). "Biomedical research; what gets funded where?". *Bollettino dell'Organizzazione mondiale della sanità*, *97*(8), 516–516A. https://doi.org/10.2471/BLT.19.240499

The Economist Intelligence Unit, "Addressing medicine shortages in Europe", 2017. Disponibile all'indirizzo: http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Addressing-medicine-shortages-in-Europe-EIU.pdf

The Economist, "American drugmakers are raising prices, Again", 22 giugno 2019.

The Scientific Panel for Health, "Building the future of health research. Proposal for a European Council for Health Research", 2018.

Tirole, J., "Market Power and Regulation", Accademia reale svedese delle scienze, 2014.

Transparency International, "Corruption in the Pharmaceutical Sector: Diagnosing the Challenges", 2016. Disponibile all'indirizzo: https://www.transparency.org.uk/sites/default/files/pdf/publications/29-06-2016-Corruption_In_The_Pharmaceutical_Sector_Web-2.pdf

Tuomi, M., Rémuzat, C., Vataire, A., & Urbinati, D., "Does Reimportation Reduce Price Differences for Prescription Drugs? Lessons from the European Union", CE, 2013.

UCL Institute for Innovation and Public Purpose, "The people's prescription: Re-imagining health innovation to deliver public value", *IIPP Policy Report*, 2018-10, 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.ucl.ac.uk/bartlett/public-purpose/wp2018-10

UNCTAD - Conferenza delle Nazioni Unite sul commercio e lo sviluppo, "The role of competition in the pharmaceutical sector and its benefits for consumers", nota del segretariato UNCTAD. 2015.

UNITAID, "US National Institutes of Health (NIH) First to Share Patents with Medicines Patent Pool". Ginevra: UNITAID, 2010.

Uyl-de Groot, C., Heine, R., Krol, M. e Verweij, J. "Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs Leads to Potential Loss of Life-Years in Europe", *Cancers*, 2020.

Van Ommen, G-J. B., et al., "BMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and lie science industries: the development of biobank-based experts centres", *European Journal of Human Genetics*, 23: 893-900, 2015.

Van Overwalle, G., *Gene Patents and Collaborative Licensing Models. Patent Pools, Clearinghouses, Open Source Models and Liability Regimes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

Van Zimmeren, E., Vanneste, S., Matthijs, G., Vanhaverbeke, W., & Van Overwalle, G., "Patent pools and clearinghouses in the life sciences", *Trends in Biotechnology*, 29(11), 569-576, 2011.

Vella Bonanno P, Bucsics A, Simoens S, Martin AP, Oortwijn W, Gulbinovicˇ J, et al., "Proposal for a regulation on health technology assessment in Europe – opinions of policy makers, payers and academics from the field of HTA", *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 19: 251–261, 2019.

Vieira, M., "Research Synthesis: Public Funding of Pharmaceutical R&D", 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.knowledgeportalia.org/public-funding-of-r-d [consultato il 23/08/2021].

Viergever R.F., Hendriks T.C., "The 10 largest public and philanthropic funders of health research in the world: what they fund and how they distribute their funds", *Health Res Policy Syst.,* 18 febbraio;14:12, 2016.

Visnji, M. "Pharma Industry Merger And Acquisition Analysis 1995 To 2015", articolo in Revenues&Profits, 2019. Disponibile all'indirizzo: https://revenuesandprofits.com/pharma-industry-merger-and-acquisition-analysis-1995-to-2015/

Vogler, S., Lepuschutz, L., Schneider, P., and Stuhlinger, V., "Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical". Bruxelles: CE, 2015.

Vogler, S., Schneider, P. e Zimmermann, N., "Evolution of Average European Medicine Prices: Implications for the Methodology of External Price Referencing", *PharmacoEconomics*, 303-309, 2019.

Von der Schulenburg, F., Vandoros, S. e Kanavos, P., "The effects of drug market regulation on pharmaceutical prices in Europe: overview and evidence from the market of ACE inhibitors", *Health economics review*, 1-8, 2011.

Wang, R.L., "Biomedical upstream patenting and scientific research: the case for compulsory licenses bearing reach-through royalties", *Yale J.L. & Tech*, 2008.

Wang, L. X. "Global drug diffusion and innovation with a patent pool: The case of HIV drug cocktails", Istituto Max Planck per l'innovazione e la concorrenza, documento di lavoro, 2020.

OMS, "Indian policies to promote local production of pharmaceutical products and protect public health", Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità, 2017.

OMS, "WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies", Ginevra: OMS, 2020.

Willner, J., Grönblom, S., Kainu, A., Flink, J. "The Scope for Non-Profit Objectives in a Mixed Oligopoly Under International Competition". *Annals of Public and Cooperative Economics,* 89(2), 415-436, 2018.

WIPO Re:Search. WIPO Re:Search. Piano strategico 2017-2021. Ginevra: WIPO Re:Search, 2017.

Wirtz, V., Hogerzeil, H., Gray, A., Bigdeli, M., de Joncheere, C., Ewen, M., . . . Reich, M. "Essential medicines for universal health coverage". *Lancet*, 403–76, 2017.

Banca mondiale, "Pandemic risk. A background paper to the World Development Report 2014", in *Risk and Opportunity: Managing Risks for Development*. 2014.

Banca mondiale, "Global Economic Prospects", Washington, DC: Banca mondiale, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.worldbank.org/en/news/feature/2020/06/08/the-global-economic-outlook-during-the-COVID-19-pandemic-a-changed-world

Wouters, O., Kanavos, P. e McKee, M, "Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending", *Milbank Quarterly*, 554-601, 2017.

Wouters O., McKee M., Luyten J., "Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018", *JAMA* 3; 323(9): 844-853, 2020.

Zeller, C. e Van-Hametner, A. "Reorganizing value chains through foreign direct investment: Austria's pharmaceutical industry international expansion", Competition & Change, 22(5), pagg. 529–557 2018.

Il presente studio espone un nuovo approccio europeo nei confronti della politica farmaceutica, ponendo l'accento sulla ricerca e lo sviluppo nell'ambito dei medicinali innovativi. Dopo avere esaminato le caratteristiche del settore farmaceutico europeo nonché i punti deboli e di forza dell'attuale modello di ricerca e di business, lo studio esplora la necessità di un'infrastruttura europea con una missione transfrontaliera a lungo termine, e la concezione di tale struttura.

Un'eventuale Infrastruttura europea per i medicinali di questo genere dovrebbe essere incentrata sulle minacce e gli ambiti di ricerca e sviluppo in cui gli investimenti sono insufficienti nel quadro dell'attuale modello di business. Più specificamente, lo studio procede a un ampio esame della letteratura e impiega un'indagine mirata rivolta a esperti internazionali di istituzioni scientifiche, industriali, di salute pubblica e statali per valutare la fattibilità di diverse opzioni in termini di portata della missione, nonché i regimi giuridici, organizzativi e finanziari per l'istituzione di tale infrastruttura europea.

Sulla base di tale ricerca, gli autori presentano una gamma di opzioni strategiche. La più ambiziosa tra queste prende in considerazione un'infrastruttura pubblica paneuropea dotata di autonomia di bilancio e di una capacità di ricerca e sviluppo interna. Tale organizzazione sarebbe incaricata di creare un portafoglio di nuovi medicinali e relative tecnologie biomediche fino alla fase di fornitura, nell'arco di 30 anni, in partenariato con centri di ricerca terzi a livello nazionale o europeo e con le imprese. Si tratterebbe dell'attore più importante a livello mondiale nell'ambito dell'innovazione biomedica.

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 978-92-848-1676-7 | doi: 10.2861/43321 | QA-07-21-063-IT-N