



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE E AZIENDALI  
"M. FANNO"**

**CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA**

**PROVA FINALE**

**"IL BREVETTO NEL SETTORE FARMACEUTICO: UNO  
STRUMENTO D'INNOVAZIONE O UN OSTACOLO AL DIRITTO  
ALLA SALUTE?"**

**RELATORE:**

**CH.MO PROF. VINCENZO REBBA**

**LAUREANDO: MASSIMILIANO BORDON**

**MATRICOLA N. 1216466**

## ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Dichiaro di aver preso visione del “Regolamento antiplagio” approvato dal Consiglio del Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali e, consapevole delle conseguenze derivanti da dichiarazioni mendaci, dichiaro che il presente lavoro non è già stato sottoposto, in tutto o in parte, per il conseguimento di un titolo accademico in altre Università italiane o straniere. Dichiaro inoltre che tutte le fonti utilizzate per la realizzazione del presente lavoro, inclusi i materiali digitali, sono state correttamente citate nel corpo del testo e nella sezione ‘Riferimenti bibliografici’.

Firma *Massimiliano Bordon*

# Indice

<i>Introduzione</i> .....	5
<b>CAPITOLO 1 L'USO INEFFICIENTE DEI BREVETTI NEL SETTORE FARMACEUTICO</b> .....	7
1.1 SETTORE FARMACEUTICO E COPERTURA BREVETTUALE .....	7
1.2 LE CRITICHE DI GARATTINI .....	9
1.3 LE CRITICHE DI STIGLITZ .....	10
<b>CAPITOLO 2 ALCUNI CASI EMPIRICI</b> .....	13
2.1 L'ESPERIENZA DEL COVID-19: UN'OPPORTUNITÀ DA NON SPRECARE E GLI SCHIERAMENTI OPPOSTI .....	13
2.2 L'EPATITE C E LA DISCRIMINAZIONE DEI PREZZI .....	15
2.3 IL CASO DEI FARMACI ONCOLOGICI .....	16
<b>CAPITOLO 3 OLTRE IL BREVETTO: LE POSSIBILI SOLUZIONI</b> .....	21
3.1 LA TECNICA DI FISSAZIONE DEI PREZZI SUL VALORE DEL FARMACO .....	21
3.2 IL SISTEMA A PREMI .....	21
3.3 IL FINANZIAMENTO PUBBLICO DEGLI STUDI CLINICI .....	24
3.4 LE TECNOLOGIE DI FRONTIERA E L'ACQUISTO PUBBLICO DEI BREVETTI .....	26
3.5 IL PROGETTO BIOMED EUROPA .....	28
3.6 LA PROPOSTA DI GARATTINI .....	30
3.7 IL PUNTO DI VISTA DI BIG PHARMA .....	31
<i>Conclusioni</i> .....	33
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:</b> .....	35



# Introduzione

Il settore sanitario è caratterizzato da significativi fallimenti di mercato sia per quanto riguarda le coperture assicurative sia per quanto riguarda i mercati dei farmaci e dei servizi sanitari che sono spesso caratterizzati da situazioni di monopolio.

I brevetti rafforzano il potere monopolistico nel settore farmaceutico conferendo ai titolari un diritto esclusivo su un'invenzione e permettendo loro di sottrarsi alle regole della concorrenza per un periodo di tempo piuttosto lungo: la protezione brevettuale perdura per almeno 20 anni dalla data di deposito della domanda ed è prorogabile per altri 5 anni, attraverso il rilascio di un certificato complementare di protezione, per compensare il periodo di tempo necessario ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco.

I brevetti possono non permettere di produrre i farmaci e i dispositivi sanitari nelle quantità necessarie. Essendo l'offerta fortemente limitata, i prezzi non diventano contrattabili come avverrebbe in un mercato concorrenziale o quasi-concorrenziale.

In Italia, ad eccezione del periodo fra il 1935 e il 1939, è rimasto il divieto di brevettazione dei farmaci fino alla fine degli anni '70, abolito con la sentenza della Corte Costituzionale n. 20/1978. L'introduzione del sistema brevettuale mirava ad aumentare gli investimenti in ricerca e sviluppo di farmaci innovativi e a rimediare agli alti tassi d'imitazione dei prodotti farmaceutici. L'effetto collaterale è stato quello di rendere meno agevole l'accessibilità universale ai beni e servizi sanitari.

Analogo problema si è presentato anche nel resto del mondo, con intensità e modalità differenti a seconda delle norme brevettuali applicabili. L'idea alla base è che il brevetto, come strumento di protezione della proprietà intellettuale, possa promuovere l'innovazione, conferendo al titolare il diritto esclusivo di sfruttamento dell'invenzione in un territorio, per uno specifico periodo di tempo. Evidenze empiriche mostrano in realtà come l'introduzione del brevetto in Italia e nel resto del mondo non si sia sempre tradotta in innovazione.

I brevetti nel settore farmaceutico possono essere un ostacolo all'accesso universale ai servizi sanitari e a volte non hanno consentito di promuovere progresso ed innovazione. Prenderò in esame soluzioni che spaziano dalla correzione, tramite riforme, dell'utilizzo dei sistemi brevettuali, a potenziali meccanismi complementari, supportati da accademici principalmente dei settori economico e medico.



# CAPITOLO 1

## L'USO INEFFICIENTE DEI BREVETTI NEL SETTORE FARMACEUTICO

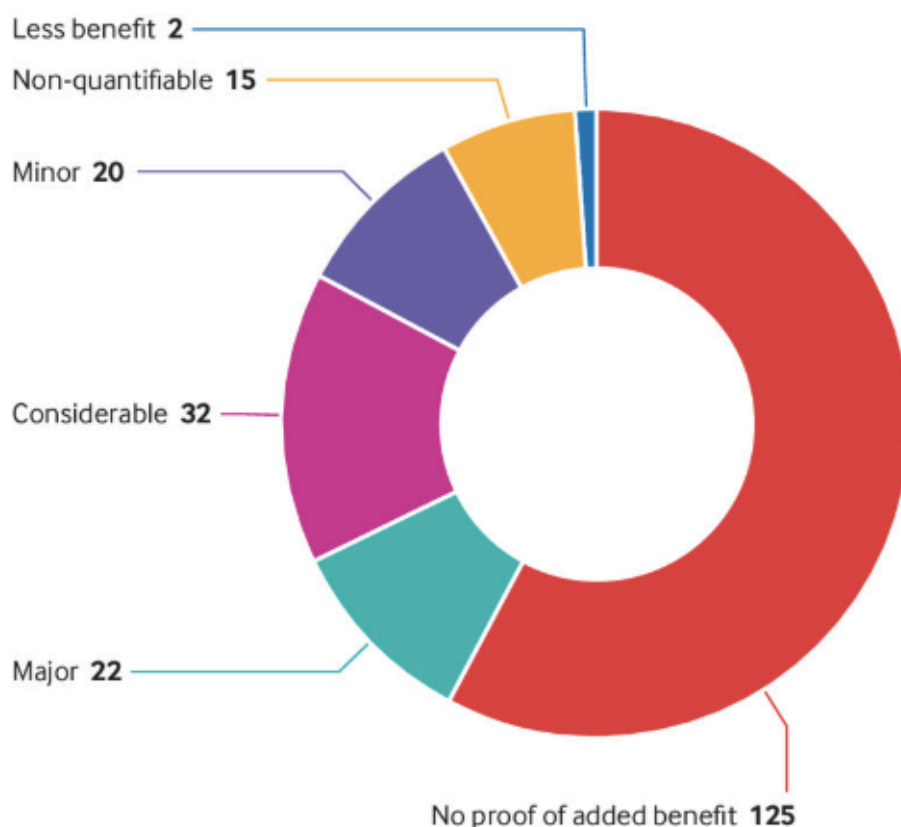
### 1.1 SETTORE FARMACEUTICO E COPERTURA BREVETTUALE

Il valore del mercato dei farmaci in Italia è di oltre trenta miliardi di euro ed è per due terzi a carico del SSN (Garattini S., 2022 p. 11). La spesa farmaceutica rappresenta circa il 20% della spesa totale sanitaria nei paesi OCSE (OECD, 2017). Tuttavia, solo tra il 25 e il 50% della spesa riflette nuove terapie innovative, per esempio in Italia solo per il 43%, secondo i dati dell'IMS-*Institute for Healthcare Informatics* (Rebba, 2017). Si brevettano molti farmaci che non apportano alcun valore terapeutico aggiunto e che spesso entrano a far parte del Prontuario farmaceutico nazionale, diventando quindi farmaci rimborsabili con maggiori oneri del SSN. La rivista indipendente “*Prescrire International*”, che classifica i farmaci in base alle loro caratteristiche innovative, ritiene che il 70% dei farmaci approvati dalle autorità regolatorie negli ultimi dieci anni non presenti vantaggi rispetto ai farmaci già disponibili al tempo della loro approvazione (Garattini, 2022 p. 48). Il sistema di approvazione dei farmaci di ciascun paese presenta importanti inefficienze, che si traducono in una diminuzione del *welfare* sociale.

La brevettazione dei farmaci non si è tradotta in una lineare innovazione. In seguito all'introduzione dei brevetti nel 1978, non vi sono state in Italia importanti innovazioni, ad eccezione del primo farmaco di terapia genica, sviluppato dalla *MolMed*, impiegato per trattare malattie autoimmuni. Appare paradossale che prima del 1978 vi fossero state almeno due significative invenzioni alla fine degli anni '50, quali la *Rifampicina* da parte di *Lepetit s.p.a.* e la *Doxorubicina* da parte di *Farmitalia Research Laboratories* (Garattini, 2022 p. 34). Il mancato raggiungimento del tasso d'innovazione atteso trova principalmente spiegazione nel comportamento delle aziende farmaceutiche, che estendono la protezione brevettuale dei farmaci di successo. A tale fine, le imprese apportano una serie di modifiche alla prima invenzione (farmaco *originator*), come per esempio nuove indicazioni terapeutiche, nuovi dosaggi e nuove modalità di somministrazione del farmaco. In questo modo, ottengono una cascata di brevetti secondari per estendere la protezione brevettuale dei farmaci. Queste strategie, chiamate “*Evergreen*”, oltre a limitare l'innovazione ampliando l'esclusiva di

mercato, generano ingenti sprechi di risorse pubbliche, in termini di sovvenzioni rilasciate alle imprese farmaceutiche (Martini et al., 2021).

Occorre smentire la convinzione che i nuovi prodotti farmaceutici siano sempre migliori di quelli esistenti. L'agenzia tedesca di valutazione della tecnologia sanitaria IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*), indagando sul beneficio aggiuntivo dei nuovi farmaci rispetto alle cure *standard*, ha classificato i farmaci in base all'entità del beneficio aggiunto. Tra il 2011 e il 2017, IQWiG ha valutato 216 farmaci entrati nel mercato tedesco, dopo aver ricevuto l'approvazione normativa. Quasi tutti questi farmaci sono stati approvati dall'EMA e pertanto i risultati dello studio riflettono anche l'efficienza dei processi e delle politiche di sviluppo dei farmaci su scala europea. I risultati, sulla valutazione del beneficio aggiuntivo rispetto alla cura *standard* per la specifica indicazione terapeutica, sono evidenziati nella seguente figura (Wieseler et al., 2019).



**Figura 1** - Valutazione del beneficio aggiuntivo dei nuovi farmaci commercializzati in Germania (Fonte: Wieseler et al., 2019)

È riportato che solo 54 dei 216 farmaci valutati (25%) sono stati giudicati con un beneficio aggiuntivo considerevole. Per 35 (16%) farmaci il beneficio aggiunto è stato minore



o non quantificabile e per 125 farmaci (58%) le prove disponibili non hanno dimostrato un beneficio aggiuntivo. Tale beneficio considerava sia la mortalità che la morbilità dei pazienti (Wieseler et al., 2019).

## 1.2 LE CRITICHE DI GARATTINI

Secondo Garattini, fondatore e presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, il brevetto farmaceutico era stato pensato come strumento per promuovere l'innovazione in campo farmaceutico, senza ostacolare il libero accesso alle cure. Si era consapevoli degli effetti avversi che i brevetti avrebbero potuto determinare, ma si riteneva che l'accesso alle cure potesse essere tutelato attraverso l'emissione delle licenze obbligatorie. Tuttavia le licenze obbligatorie non sono di facile applicazione perché il brevetto deve essere depositato da un certo tempo e, siccome i brevetti attuali non proteggono solo i singoli farmaci ma anche i loro ingredienti, i processi di produzione e i dati, diventa necessario sospendere centinaia di brevetti, che raramente sono riferibili ad una sola azienda (Garattini, 2022 p.32). La licenza obbligatoria deve essere richiesta e il procedimento di emissione richiede anni. Per i farmaci antiretrovirali contro HIV e AIDS nei Paesi a medio e basso reddito, persiste tutt'oggi il problema dell'accesso limitato alle cure. Si comprende come il brevetto, invece che promuovere la ricerca a beneficio della salute pubblica, nel rispetto dei principi costituzionali, sia utilizzato in un modo da ostacolarla (Garattini, 2022 p.61).

Per dimostrare ulteriori inefficienze legate all'uso dei brevetti in campo farmaceutico, è indispensabile soffermarsi sul prezzo di un farmaco pagato dal consumatore finale o dallo Stato. I costi di ricerca del farmaco concorrono in minima parte alla definizione del prezzo finale dello stesso. Mediamente tali costi corrispondono solo al 7% del fatturato globale dell'industria farmaceutica. Esistono numerosi altri costi che vengono valorizzati quando un'impresa definisce il prezzo del farmaco, come il costo di eventuali acquisizioni di aziende, di prodotti farmaceutici in fasi iniziali di sperimentazione e soprattutto il costo dei brevetti. Rilevano anche le spese di *marketing*, quelle di *lobbying* su medici e strutture sanitarie, i costi di commercializzazione, e infine una voce peculiare del settore farmaceutico: il valore del farmaco ovvero i costi che uno Stato o un cittadino dovrebbe sostenere per curare una malattia. Il valore del farmaco incorpora anche la capacità produttiva dell'individuo, che sarebbe persa qualora fosse malato o morisse. Un metodo per stimare il costo indiretto, dovuto alla perdita di produttività, è l'*Human capital approach*. Nel settore farmaceutico, il valore del farmaco accresce di molto il prezzo dei prodotti, mentre generalmente negli altri settori lo stesso

concetto di valore si accompagna a prezzi proporzionalmente più bassi. Lo dimostra l'esempio riportato da Garattini interrogandosi su quanto dovrebbe costare uno *smartphone*, considerando tutte le attività che può svolgere e tutti i risparmi di tempo e denaro che consente. Ovviamente il prezzo dello *smartphone* non coinciderebbe con quelli in commercio, ma sarebbe molto più elevato (Garattini, 2022 p. 76).

### 1.3 LE CRITICHE DI STIGLITZ

Di sicuro interesse sono anche le critiche sull'utilizzo degli strumenti di protezione della proprietà intellettuale nel settore biomedico, riportate da Joseph Stiglitz, professore della *Columbia University* e vincitore del premio Nobel in Economia nel 2001.

Riferendosi alle analisi di Boldrin e Levine (2007), Stiglitz ricorda che nel settore biomedico degli Stati Uniti gli investimenti privati in ricerca contribuiscono per un terzo, mentre negli altri settori, tali investimenti costituiscono oltre due terzi della spesa totale. Data la predominanza degli investimenti pubblici, l'espansione dell'utilizzo dei brevetti nel settore farmaceutico aveva l'obiettivo d'incentivare gli investimenti privati (Stiglitz, Jayadev, 2021).

In secondo luogo Stiglitz evidenzia una diffusa prevalenza di farmaci "*Me-too*" nel mercato farmaceutico, ovvero di medicinali che ottengono la protezione brevettuale, nonostante siano strutturalmente molto simili ad altri farmaci già esistenti. Ciò determina importanti inefficienze sia in termini di costi aggiuntivi ingiustificati, che in termini di scarsa innovazione perché i benefici dei nuovi farmaci sono limitati. In una visione prospettica le grandi innovazioni vengono scoraggiate, dato che potenzialmente altri farmaci simili possono facilmente appropriarsi del mercato dei primi veri innovatori (Stiglitz, Jayadev, 2021).

Un'ulteriore inefficienza si verifica quando la ricerca farmaceutica, finanziata o sovvenzionata tramite fondi pubblici, viene privatizzata e brevettata. In questi casi il brevetto non accresce le conoscenze, ma anzi genera costi sociali, per la limitazione all'accesso alle cure. Tale limitazione è alimentata dagli obiettivi dell'impresa. Essendo la massimizzazione dei profitti il principale, se non unico, fine degli agenti economici privati, i loro incentivi d'investimento nella ricerca e nella produzione sono strettamente legati alle dimensioni dei potenziali mercati *target* e al potere d'acquisto dei consumatori. I mercati di diverse malattie neglette, come le malattie rare o quelle che colpiscono soggetti con basso reddito, non ricevono sufficienti investimenti. I brevetti vengono utilizzati col principale scopo di aumentare la

redditività, invece che promuovere l'innovazione o incentivare la ricerca verso mercati poco profittevoli. Tuttavia, secondo Stiglitz, mentre il problema relativo alla restrizione dell'accesso alla conoscenza e alle cure viene generalmente riconosciuto, non è altrettanto evidente l'ostacolo all'innovazione causato dalla copertura brevettuale (Stiglitz, Jayadev, 2021).

Il rallentamento dell'innovazione si verifica anche perché, una volta trascorsi i venti anni di protezione brevettuale, o venticinque anni in caso di rilascio del certificato complementare, si scatena una competizione, tra le imprese farmaceutiche, nel produrre le forme generiche dei farmaci fuori brevetto. L'innovazione viene rallentata perché, se i brevetti non garantissero un'esclusiva di mercato, le forme generiche dei farmaci innovativi verrebbero prodotte prima dello scadere della protezione brevettuale e il mercato potrebbe saturarsi in molto meno tempo. Le imprese farmaceutiche verrebbero incentivate a innovare i loro prodotti farmaceutici in un tempo molto più breve, col fine di servire nuovi mercati.



## CAPITOLO 2 ALCUNI CASI EMPIRICI

### 2.1 L'ESPERIENZA DEL COVID-19: UN'OPPORTUNITÀ DA NON SPRECARE E GLI SCHIERAMENTI OPPOSTI

Secondo gli ultimi dati dell'OMS (*Health Emergency Dashboard*, 2022), oltre 500 milioni di persone sono state infettate dal virus Sars-Cov2 e vi sono stati oltre sei milioni di morti. L'immunizzazione dal virus, generata attraverso la somministrazione del vaccino, consiste in un bene pubblico puro globale non rivale e non escludibile. A causa di questi due aspetti, il settore privato è incapace di offrire il vaccino in maniera efficiente, dato che il prezzo di mercato del bene non riflette interamente il beneficio per la collettività. Vaccinarsi crea diffuse esternalità positive che non vengono considerate dal mercato, rendendo necessario un intervento pubblico (Ottaviano, 2020).

La recente pandemia mostra un fallimento di mercato nella ricerca legata alla prevenzione delle malattie infettive. Allo stesso tempo disvela anche un fallimento politico dei governi, che non possono affidare completamente tale ricerca alle imprese farmaceutiche. Già nel febbraio del 2018, l'OMS convocò un *panel* di esperti per identificare un elenco di patologie ad alto rischio per la salute umana. Dai risultati emerse che la mancanza di vaccini o trattamenti, per alcune malattie infettive, come per i virus Ebola, Zika e SARS-CoV-1, rappresentava un rischio. L'OMS avvertì, che avrebbe potuto scatenarsi in qualsiasi momento una potenziale pandemia. La pandemia da SARS-CoV-2, appartenendo alla famiglia dei Coronavirus, era stata effettivamente prevista dagli scienziati. Tuttavia, l'industria farmaceutica aveva effettuato limitati investimenti in ricerca e sviluppo nel campo dei Coronavirus.

Per contrastare la pandemia vi sono stati diversi interventi pubblici. Nel luglio del 2020, il governo degli Stati Uniti ha speso più di 13 miliardi di dollari per finanziare lo sviluppo di un vaccino contro il Covid-19. Il 29 gennaio del 2021 la Commissione Europea ha autorizzato sei contratti per 2,3 miliardi di dosi di futuri vaccini. Nel 2020 la l'UE ha impiegato 660 milioni di euro per la ricerca sul Covid-19 e la Banca europea ha concesso consistenti prestiti alle aziende farmaceutiche. La maggior parte dei rischi economici sono stati trasferiti dall'industria privata al settore pubblico, nonostante non vi sia stata alcuna condivisione dei diritti di proprietà intellettuale (Florino, Gamba, 2021). I titolari dei diritti brevettuali, ovvero le multinazionali farmaceutiche, a causa della loro insufficiente capacità produttiva, limitano

l'accessibilità alle dosi vaccinali nei paesi a basso reddito, fissando prezzi troppo elevati. Non essendo tutta la popolazione mondiale vaccinata, il virus continua a circolare e a mutare in nuove varianti, come è accaduto con "Delta" e "Omicron". Le varianti potrebbero essere meno sensibili ai vaccini a disposizione, se non addirittura resistenti (Garattini, 2022 p.19). Il rischio è creare un pericoloso circolo vizioso. Lo scenario giustificerebbe riforme del sistema brevettuale anche sotto il profilo economico. La pandemia ha reso palesi le conseguenze negative legate all'utilizzo dei brevetti nel settore farmaceutico. Tuttavia, secondo Garattini, la *"Pandemia, pur nella sua tragicità, ci dà oggi l'occasione di discutere della questione [dell'utilizzo dei brevetti nel settore farmaceutico], in termini molto più critici e urgenti che non in passato, e di comprendere una volta per tutte che questo è un problema attuale, globale e che non è stato superato nel tempo, ma che anzi nel tempo ha portato a quelle condizioni che oggi sono sotto gli occhi di tutti"* (Garattini, 2022 p.18).

È in corso un importante dibattito circa l'opportunità della sospensione dei diritti di proprietà intellettuale che tutelano i vaccini contro il Covid-19. A favore della sospensione dei diritti d'esclusiva o di deroghe temporanee alle normative brevettuali, si sono dichiarati il presidente americano *Joe Biden*, il Parlamento Europeo, l'OMS, Medici senza frontiere e *Amnesty International*. Nello schieramento opposto troviamo la Commissione Europea e soprattutto le aziende farmaceutiche. Le multinazionali farmaceutiche sostengono che, sospendendo i diritti brevettuali, non si garantirebbe l'accesso alle cure nei paesi in via di sviluppo, perché altri sono i problemi, come la mancanza di sistemi logistici per la distribuzione dei prodotti, il contesto culturale, un sistema organizzativo poco coeso e la limitata volontà politica. Le aziende lamentano che la cessazione o sospensione temporanea dei diritti d'esclusiva non avrebbe una base giuridica e sarebbe da considerarsi illegale. Si appellano alla necessità di realizzare profitti monopolistici per compensare i rischi finanziari, collegati alla ricerca e sperimentazione. Sostengono dunque che, limitando i diritti di esclusiva, si ostacolerebbe seriamente l'innovazione. Le aziende americane ed europee si oppongono alla liberalizzazione della conoscenza sui vaccini anche per ragioni politiche. Temono che l'industria cinese possa appropriarsi dei segreti commerciali sottostanti alle innovazioni, neutralizzando l'attuale posizione di svantaggio (Vaccaro, 2022).

Considerando opportunistico il comportamento delle multinazionali farmaceutiche, a favore della liberalizzazione delle conoscenze sui vaccini anti Covid-19, si sono espressi il sociologo Hawksbee, il docente di politica sanitaria McKee e l'economista King, nello studio dal titolo: *"Don't worry about the drug industry's profits when considering a waiver on covid-*

19 *intellectual property rights*”. Gli autori ricordano che una larga quota dei finanziamenti, necessari per lo sviluppo dei prodotti anti Covid-19, provengono da fondi pubblici. Anche solo l’enorme quantità di vaccini acquistati dagli Stati sarebbe sufficiente per giustificare un rimborso e un guadagno soddisfacente per le aziende. Rendendo pubbliche le conoscenze intellettuali, utili per la produzione dei vaccini, non si pregiudicano i profitti aziendali, perché la domanda vaccinale sarebbe talmente vasta, da garantire un mercato sia per i vaccini delle aziende madri, che per quelli eventualmente prodotti altrove. I limiti della posizione delle aziende emergono poi dalle statistiche riportate da Ledley et al. (2020): dal 2000 al 2018 la redditività delle *Big Pharma* è stata significativamente maggiore di quella delle grandi aziende pubbliche. Quindi gli *extra* profitti delle multinazionali farmaceutiche, garantiti dalla vendita dei vaccini anti Covid-19, non dovrebbero essere considerati fonte di sopravvivenza delle stesse. Né bisogna dimenticare le ragioni etiche di una limitazione dei diritti esclusivi brevettuali. Dovrebbe essere attribuita una priorità alla salute, minacciata sia dalla limitazione delle campagne vaccinali, che dalla comparsa di nuove varianti del virus (Vaccaro, 2022).

La pandemia da Covid-19, così come la limitata ricerca contro la resistenza antimicrobica e contro le malattie infettive tropicali, rendono evidente come le aziende farmaceutiche non operino col principale fine di tutelare la salute, bensì agiscano con il solo obiettivo di massimizzare i loro profitti (Vaccaro, 2022). È importante intervenire rapidamente anche perché, secondo il professor Abrignani (Abrignani, 2020) dell’Università degli Studi di Milano Statale, considerando il contesto attuale, che rende facile il verificarsi di una zoonosi, è inevitabile che altri coronavirus compiano il “salto di specie” dagli animali agli uomini (Florio, Gamba, 2021).

## **2.2 L’EPATITE C E LA DISCRIMINAZIONE DEI PREZZI**

I brevetti limitano l’accesso universale a diversi farmaci salvavita. Nel caso dei farmaci usati per trattare l’epatite C, le aziende farmaceutiche, brevettandone le versioni innovative, si comportano da “monopolisti discriminatori” perché differenziano di molto i prezzi tra gli Stati, col fine di riflettere i differenti poteri d’acquisto e livelli di reddito di ciascun paese. L’epatite C è una patologia causata dal virus HCV e può portare a gravi conseguenze, come l’insufficienza epatica, la cirrosi ed il tumore al fegato. I DDA, ovvero i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta contro l’epatite C, costituiscono rilevanti innovazioni terapeutiche, che garantiscono sia una “risposta virologica sostenuta” per l’80-100% dei pazienti, che minori effetti collaterali rispetto alle terapie tradizionali (Rebba, 2017). Il *Sofosbuvir* guarisce il 90%

dei pazienti (Garattini, 2022 p.54). Tuttavia, a causa della discriminazione dei prezzi effettuata dall'azienda *Gilead*, questi farmaci presentano notevoli differenze in termini di prezzi nei diversi paesi. In via esemplificativa in USA, quando il *Sofosbuvir* venne messo in commercio nel 2013, aveva un prezzo di 80.000 euro per ciclo, mentre in Europa il prezzo era di circa 47.000 euro per ciclo (Garattini, 2022 p. 54). Per lo sviluppo del farmaco si è speso un miliardo di dollari ma circa undici miliardi sono stati pagati dalla *Gilead* per acquistare la prima azienda che l'aveva prodotto. In soli tre mesi dalla commercializzazione, *Gilead* aveva raccolto trenta miliardi di dollari. I guadagni dimostrano che gli alti prezzi del farmaco non fossero giustificati dal costo di sviluppo o dall'acquisizione della prima azienda produttrice, ma aumentavano esponenzialmente la quotazione delle società, nonostante le migliaia di persone che ogni anno continuano a morire a causa dell'epatite C (Garattini, 2022 p.54). Quando il *Sofosbuvir* venne approvato dall'EMA, un milione di persone erano affette da Epatite C in Italia e, secondo un rapporto del Ministero della Salute, il costo per curarle sarebbe stato di circa 50 miliardi di euro. Mancando di tali risorse finanziarie, lo Stato limitò l'accesso alle cure solo ai pazienti coi sintomi più gravi, privando delle stesse tutti i restanti malati (Garattini, 2022 p.55). Molti Stati si opposero alla posizione monopolistica dell'azienda *Gilead* per poter curare i propri cittadini, principalmente paesi emergenti come Egitto, India e Cina. Ad oggi l'azienda *Gilead* ha concesso alcune licenze volontarie per la produzione dei farmaci generici. Gli accordi non coprono tuttavia tutti i Paesi e quindi continuano ad esserci decine di milioni di persone affette dal virus HCV privi delle cure necessarie. Anche il prezzo del farmaco rimane eccessivamente elevato, a causa della protezione brevettuale. In Italia, dopo lunghe trattative, costa 10.000 euro al ciclo, un prezzo ancora poco sostenibile per il SSN (Garattini, 2022 p.56).

## **2.3 IL CASO DEI FARMACI ONCOLOGICI**

Il mercato dei farmaci oncologici ricopre la quota maggiore del mercato farmaceutico mondiale. È al primo posto in termini di spesa globale per classe terapeutica. Per l'istituto IMS per *Healthcare Informatics*, la spesa globale totale dei farmaci oncologici ha raggiunto la soglia di cento miliardi di dollari nel 2014, crescendo del 10% rispetto al 2013 (Vazza, 2015). Secondo lo studio dell'IMS del 2015 dal titolo "*Global Oncology Trend Report*", l'oncologia rappresentava nell'Unione Europea il 14,7% della spesa farmaceutica totale ed era aumentata rispetto al 13,3% del 2010. Negli Stati Uniti invece, l'aumento era stato più contenuto, passando, sempre tra il 2010 e il 2015, dal 10,7% all'11,3% della spesa farmaceutica totale. Nel 2013 la dimensione del mercato statunitense per i farmaci oncologici era di 37 miliardi di dollari, un terzo dei quali relativo a dieci farmaci protetti da brevetto (Howard et al., 2015). Le



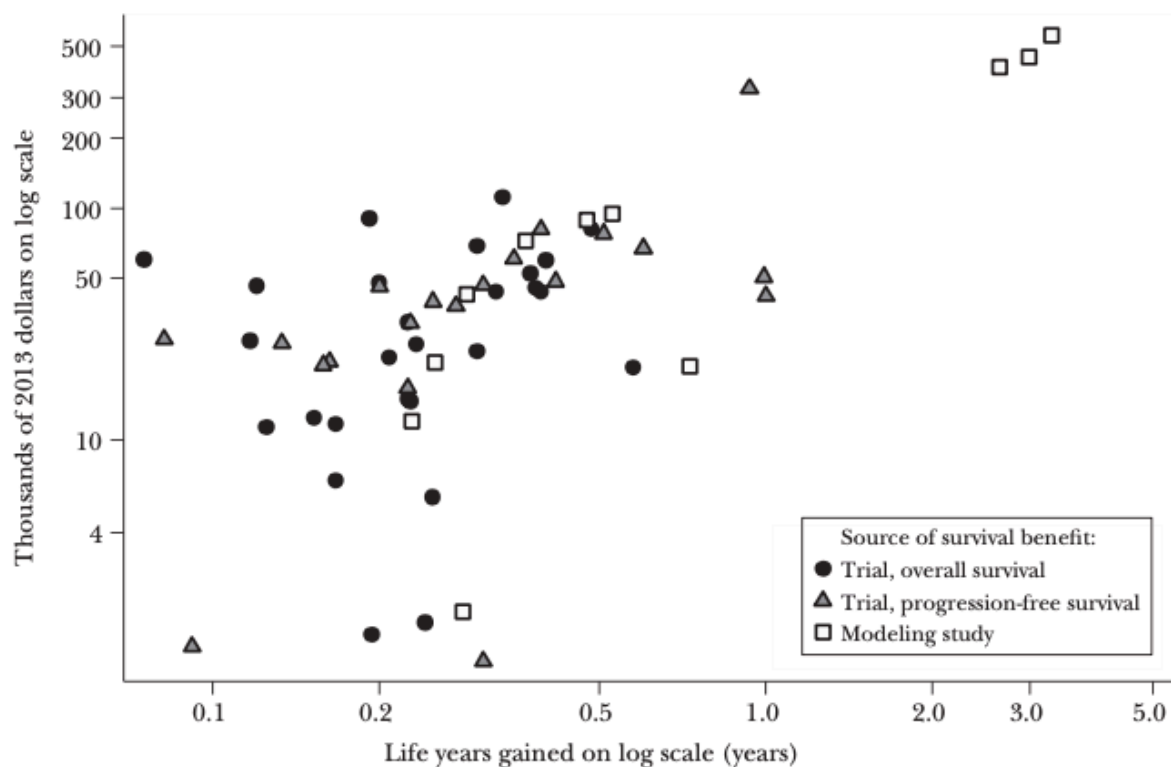
principali cause del *trend* di crescita si attribuiscono al numero sempre più elevato di malati, ma soprattutto, agli effetti della protezione brevettuale (Howard et al., 2015).

I farmaci oncologici sono gli unici trattamenti disponibili per prolungare la vita ai pazienti con tumori metastatici, ovvero tumori che si sono diffusi oltre il loro sito originale. Sono dunque farmaci caratterizzati da una domanda, da parte dei pazienti, altamente inelastica. Il rapido progresso della ricerca nel campo dei tumori, della genetica e dell'immunologia, ha stimolato lo sviluppo di molti nuovi farmaci oncologici. Prima del 2014, circa mille farmaci oncologici erano nelle fasi di *test* di pre-approvazione (IMS, 2014). Tale numero superava complessivamente la quantità dei nuovi farmaci per malattie cardiache, *ictus* e malattie mentali. Il progresso scientifico nel campo dell'oncologia è dunque cresciuto esponenzialmente ma non è sempre stato accompagnato da maggiori benefici per i pazienti. Ecco gli esiti di uno studio su 58 farmaci oncologici, approvati negli Stati Uniti tra il 1995 e il 2013. Nella Fig. 2 vengono rappresentati rispettivamente sulle ordinate i prezzi, in dollari del 2013, dei singoli trattamenti terapeutici per ogni farmaco e, sulle ascisse, i relativi benefici incrementali in termini di sopravvivenza. I marcatori del grafico identificano i farmaci oncologici, in base alla diversa fonte dei dati con cui vengono riportati i benefici incrementali. Tali fonti consistono in studi clinici (*Trial*), che misurano la differenza dei benefici, tra i farmaci esistenti e quelli nuovi, con uno studio randomizzato e con *endpoint*<sup>1</sup> in termini di *overall survival* (sopravvivenza globale); *Trial* che misurano la stessa differenza, sempre tramite uno studio randomizzato, ma con *endpoint* in termini di *progression-free survival*<sup>2</sup> e infine uno studio di modellizzazione, con *endpoint* in termini di *overall survival* (Howard et al., 2015).

---

<sup>1</sup> L'endpoint in medicina consiste nel punto di fine osservazione per la misura dell'*outcome* finale (Gennaro, 2018).

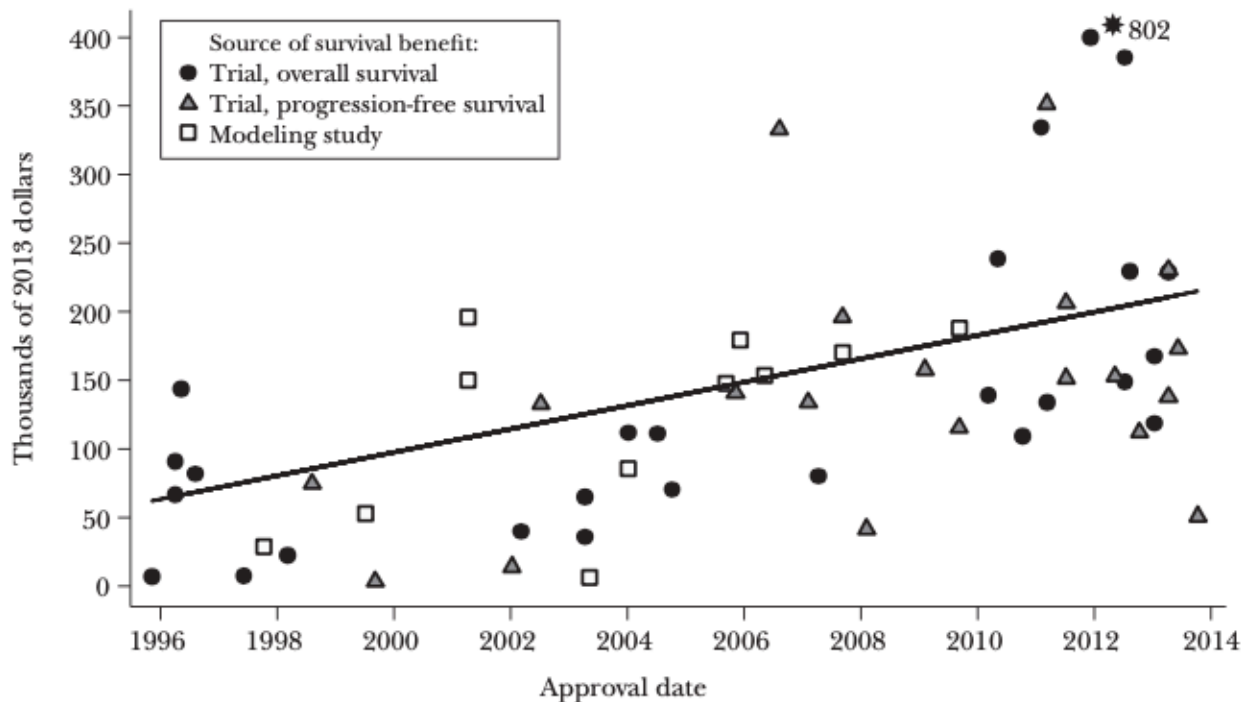
<sup>2</sup> *Progression Free Survival* (Sopravvivenza libera da progressione) è una metrica che tiene in considerazione il periodo di tempo in cui il cancro rimane sotto controllo.



*Figura 2* rappresenta i prezzi dei farmaci sulle ordinate rispetto agli anni di vita guadagnati sulle ascisse (Fonte: Howard, et al., 2015).

La Fig. 2 evidenzia che il prezzo medio dei farmaci è di circa 66 mila dollari, che il beneficio medio di sopravvivenza è di 0,46 anni e che esiste una correlazione positiva di 0,9 tra i prezzi di trattamento e i benefici incrementali di sopravvivenza. Il prezzo cresce del 120% per ogni anno di vita aggiuntivo guadagnato e quindi l'effetto corrisponde a 75.000 dollari aggiuntivi per ogni anno di vita guadagnato. I prezzi dunque sono significativamente aumentati nel tempo (Howard et al., 2015).

La Fig. 3 rappresenta sulle ordinate come cambia il prezzo dei farmaci per anno di vita guadagnato, al variare della data di approvazione degli stessi rappresentata sulle ascisse. Emerge ancora una correlazione positiva, che dimostra come i prezzi di lancio dei farmaci, corretti per l'inflazione e per i benefici alla salute, siano aumentati di 8.500 dollari all'anno (Howard et al., 2015).



*Figura 3* rappresenta il prezzo del farmaco per anno di vita guadagnato sulle ordinate rispetto alla data di approvazione del farmaco sulle ascisse. La retta di regressione è così rappresentata: Prezzo per anno di vita guadagnato =  $54.100\$ + 8.500\$ \times$  Anno di approvazione. L'Anno di approvazione è uguale a 0 per il 1995, 1 per il 1996, ... 19 per il 2014 (Fonte: Howard et al., 2015).

A fronte delle evidenze empiriche, nel 2013 cento esperti oncologi hanno proposto un modello di fissazione dei prezzi dei farmaci oncologici. Hanno ipotizzato che i produttori fissino il prezzo del farmaco nuovo, innalzandolo del 10-20% rispetto al prezzo di un farmaco simile esistente sul mercato. La tutela brevettuale, che protegge i produttori dalla concorrenza diretta, favorisce e consente la crescita dei prezzi dei farmaci nel tempo. Ciò accade anche per altri prodotti farmaceutici, ma con effetti di minore intensità, rispetto ai farmaci oncologici. Le imprese farmaceutiche giustificano i prezzi elevati, richiamando la necessità di recuperare i costi fissi di ricerca e sviluppo. Inoltre, sostengono che quest'ultimi costi aumentino nel tempo, perché i mercati *target* per le terapie oncologiche si riducono con l'arrivo di nuovi farmaci sul mercato (Howard et al., 2015).

I risultati finali dimostrano che i prezzi dei nuovi farmaci oncologici crescono molto più rapidamente dei benefici offerti. Crescono inoltre, anche quando compaiono nuovi concorrenti sul mercato; quando la dimensione del mercato cresce e quando i farmaci funzionano meno di quanto ci si aspettasse, contrariamente a quanto dovrebbe avvenire nei mercati concorrenziali. I prezzi dei farmaci oncologici non riflettono pertanto il valore aggiunto apportato ai pazienti (Howard et al., 2015).

Secondo alcuni (Budish et al., 2013), le politiche di copertura brevettuale e di rimborso spese incentivano le imprese farmaceutiche a non produrre farmaci che generano benefici in termini di sopravvivenza davvero significativi (Howard et al., 2015). In un articolo su BMJ, Wise ha osservato nel 2016 che, con alcune eccezioni, *“l’aumento della sopravvivenza a 5 anni in caso di tumore (...) è dovuto principalmente agli avanzamenti nella diagnosi precoce e ai farmaci che intervengono negli stadi iniziali della malattia, mentre gran parte dei nuovi farmaci approvati in USA ed Europa, che trattano prevalentemente le fasi più avanzate e terminali, non sembrano determinare benefici significativi rispetto alle terapie esistenti”* (Rebba, 2017). In un lavoro uscito sull’*American Economic Review*, (Budish et al., 2015), viene riportato che negli USA, tra il 1973 e il 2011, i produttori privati sviluppavano principalmente farmaci per gli stadi più avanzati della malattia oncologica, invece che investire nella prevenzione o in farmaci per il trattamento degli stadi iniziali. Una delle ragioni è che nel primo caso i risultati statistici vengono elaborati molto più velocemente. Produrre farmaci che allungano la vita di pochi mesi è una pratica più profittevole perché consente di ottenere più rapidamente l’autorizzazione al commercio e la relativa copertura brevettuale (Rebba, 2017).

## **CAPITOLO 3**

# **OLTRE IL BREVETTO: LE POSSIBILI SOLUZIONI**

### **3.1 LA TECNICA DI FISSAZIONE DEI PREZZI SUL VALORE DEL FARMACO**

Ho riferito delle inefficienze derivanti dalla brevettazione, da parte delle aziende farmaceutiche, di farmaci “*Me too*”. Per determinate categorie terapeutiche, come in via esemplificativa le statine ipocolesterolemizzanti, le inefficienze si presentano con maggiore frequenza, a causa dell’elevato mercato che caratterizza il prodotto (Stiglitz, Jayadev, 2021).

Esistono degli schemi con cui gli enti governativi centralizzati o grandi intermediari, determinano il prezzo di acquisto dei farmaci, cercando di riflettere i relativi valori aggiunti da essi apportati. La difficoltà consiste nello stabilire una misurazione corretta del valore incrementale del farmaco. L’*Office of Fair Trading* stimola il governo britannico a fissare limiti di spesa sui trattamenti sanitari, tenendo in considerazione il loro valore clinico e terapeutico incrementale per i pazienti, invece che controllare rigidamente i profitti e i prezzi delle imprese farmaceutiche. La proposta è stata implementata, valutando i farmaci attraverso l’utilizzo dei QALYs (*Quality Adjusted Life Years*), ovvero una metrica impiegata nell’analisi costi-utilità, che combina insieme valutazioni sulla mortalità e sulla morbilità dei pazienti. Uno degli obiettivi è ridurre l’incentivo delle imprese farmaceutiche a brevettare e commercializzare farmaci “*Me too*” (Stiglitz, Jayadev, 2021).

### **3.2 IL SISTEMA A PREMI**

Secondo la società di ricerche di mercato IMS, le vendite globali di prodotti farmaceutici sono state di 602 miliardi di dollari nel 2005, pari all’1,35% del Pil mondiale. Alcuni esperti ritengono che l’attuale sistema brevettuale, attraverso la monopolizzazione del mercato, abbia aumentato, nel 2006, i prezzi dei farmaci da 400 a 480 miliardi di dollari. Nel mercato statunitense i prodotti di marca sono in media 12 volte più costosi dei farmaci generici. L’*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations* (“IFPMA”) ha mostrato che gli investimenti del settore privato e globale, in ricerca e sviluppo, sono stati di circa 51 miliardi di dollari nel 2005. Quest’esigua spesa a sostegno dell’innovazione è tutto ciò

che si è ottenuto in cambio di prezzi che erano più elevati di 400-480 miliardi di dollari, per effetto dei monopoli sui brevetti (Love, Hubbard, 2007).

Verso la fine degli anni '90 Michael Kremer propose di utilizzare grandi fondi di “Impegni di acquisto anticipato” (*Advanced Market Commitment – AMC*), finanziati dal governo, per acquistare prodotti farmaceutici privati a prezzi elevati. Il particolare sistema venne progettato col fine di garantire l'accesso ai medicinali ai detentori di un basso reddito. Essendo volontario e assicurando agli sviluppatori dei farmaci l'utilizzo dei brevetti e dunque l'ottenimento di prezzi elevati per i prodotti, il piano di Kremer ottenne il sostegno della Fondazione Gates e delle grandi aziende farmaceutiche (Love, Hubbard, 2007).

Nel Maggio del 2001 a Montreux, il *World Business Council for Sustainable Development* (WBCSD) organizzò un incontro tra industria, accademici e ONG sui diritti di proprietà intellettuale in campo sanitario. L'incontro suscitò interesse per nuovi modelli di *business*, compreso l'uso di un sistema di fondi a premi, secondo cui “*Grandi premi monetari dovrebbero essere legati all'impatto effettivo dell'invenzione sui miglioramenti dei risultati sanitari, che i prodotti di successo effettivamente offrono*” (Love, Hubbard, 2007). Il contributo maggiore del sistema a premi consiste nel fatto che le innovazioni diventano di dominio pubblico una volta immesse sul mercato.

Il sistema a premi è stato discusso anche da accademici della Columbia University come Jeffrey Sachs e Joseph Stiglitz. Nel gennaio del 2005, Aidan Hollis e il politologo Thomas Pogge presentarono diverse proposte per fondi a premi su partecipazione volontaria. Nel gennaio 2005, il senatore Bernard Sanders presentò al Congresso degli Stati Uniti un sistema di fondi a premi su partecipazione non volontaria (*Medical Innovation Prize Fund Act*) basato sulle proposte di Hubbard e Love. Queste proposte costituiscono la prima illustrazione pratica di come opererebbe un sistema a premi. Prevedono un *budget* fisso, inizialmente stabilito allo 0,5% del PIL degli Stati Uniti e non eliminano il sistema brevettuale: gli inventori possono ancora utilizzare i brevetti. Tuttavia la protezione vale fino al momento in cui il prodotto viene registrato per la vendita, perché a questo punto i premi sostituiscono i diritti d'esclusiva brevettuale, come meccanismo per incentivare la ricerca. L'obiettivo delle proposte di Hubbard e Love è stimolare gli inventori ad utilizzare efficacemente i brevetti per rivendicare il montepremi, piuttosto che per creare monopoli sui prodotti farmaceutici (Love, Hubbard, 2007).

I premi sono assegnati sulla base di una serie di regole generali. Si tiene in considerazione il beneficio terapeutico incrementale di un farmaco per il trattamento di una malattia e il grado con cui un farmaco soddisfa le esigenze sanitarie prioritarie, come la ricerca su malattie infettive e su malattie diffuse in paesi in via di sviluppo. Una volta registrati i nuovi farmaci presso la FDA, le aziende farmaceutiche si contendono i premi, fornendo prove sulle invenzioni, relative al miglioramento della salute dei pazienti. I premi vengono pagati annualmente per un periodo di dieci anni, dato che le informazioni sulla sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci emergono col tempo. Nel caso in cui il governo volesse stimolare maggiori investimenti privati nella ricerca e sviluppo farmaceutica, avrebbe la facoltà di modificare la dimensione del montepremi, in percentuale al PIL. Tuttavia, nessun farmaco, prodotto biologico o processo di produzione, può ricevere più del 5% dei premi totali in un determinato anno per limitare il pericolo di un eccessivo potere di mercato (Love, Hubbard, 2007).

Dal lato della sostenibilità economica, il sistema a premi è finanziato dallo Stato e/o da organizzazioni filantropiche. Un sistema come quello di Hubbard e Love, basato su una partecipazione obbligatoria sarebbe più efficiente. Nel caso contrario, di partecipazione volontaria al programma, i costi aumenterebbero, dato che le aziende potrebbero scegliere fra i profitti monopolistici, garantiti dai brevetti e quelli dei grandi premi monetari (Love, Hubbard, 2007).

Secondo le proposte di Hubbard e Love, a differenza del sistema proposto da Hollis e Pogge, in cui i premi vengono fissati esclusivamente con un *payout* proporzionale ai QALYs, i premi vengono assegnati per metà sulla base dei QALYs e per l'altra metà tenendo in considerazione la commercializzazione di un nuovo prodotto. Il meccanismo consente di creare un mercato competitivo invece che monopolistico. Valga il seguente esempio. S'ipotizzi uno scenario in cui i costi di ricerca e sperimentazione siano di circa 200 milioni di dollari, la dimensione del montepremi, fissata dal governo, ammonti a 2 miliardi di dollari e siano presenti cinque aziende candidate, che si aspettano di produrre farmaci innovativi, che garantiscono rispettivamente 1.000, 2.000, 3.000, 7.000 e 25.000 QALYs. Nel caso in cui i premi fossero assegnati rigorosamente sulla base dei QALYs, come nel caso delle proposte di Hollis e Pogge, dato il numero totale di QALYs di 38.000, le quote sul fondo a premi sarebbero così suddivise:  $1.000/38.000 = 0,03$ ;  $2.000/38.000 = 0,05$ ;  $3.000/38.000 = 0,08$ ;  $7.000/38.000 = 0,18$  e  $25.000/38.000 = 0,66$ . Solo le ultime due aziende riuscirebbero a coprire i costi di ricerca e sviluppo necessari e quindi solo due dei progetti verrebbero immessi sul mercato. Se invece il montepremi venisse assegnato in maniera più flessibile, considerando ulteriori variabili rispetto

ai QALYs, tutti e cinque i progetti avrebbero la possibilità di essere immessi sul mercato (Love, Hubbard, 2007).

Da ultimo, dato che il primo prodotto di una classe terapeutica è caratterizzato da investimenti più rischiosi in ricerca e sviluppo, le proposte di Hubbard e Love prevedono un sistema d'incentivi, sia per i primi arrivati che per le invenzioni successive, che migliorino l'efficacia e la sicurezza dei farmaci già esistenti sul mercato. Nel caso in cui nuovi farmaci offrano miglioramenti terapeutici rispetto alle terapie esistenti, si continuerebbe ugualmente a versare premi in denaro, in modo decrescente col passare degli anni, al primo farmaco originatore, nei limiti in cui i farmaci successivi sfruttino le conoscenze della terapia tradizionale. In questo modo, anche qualora la quota di mercato del farmaco principale scendesse a zero, rimarrebbe un certo ritorno economico (Love, Hubbard, 2007).

È quindi possibile realizzare un nuovo sistema che finanzia l'innovazione in campo farmaceutico, in modo da massimizzare l'accesso ai medicinali, continuando a sfruttare le dinamiche competitive del mercato. È importante però sottolineare che i montepremi dovrebbero essere implementati in combinazione con altri strumenti, come il finanziamento governativo diretto o indiretto della ricerca di base, i partenariati senza scopo di lucro tra organizzazioni pubbliche e private per lo sviluppo di nuovi prodotti e i finanziamenti pubblici delle sperimentazioni cliniche. I premi potrebbero anche essere utilizzati in modo complementare al sistema brevettuale, ma solo se i brevetti fossero utilizzati per rivendicare il premio, invece che per garantire un'esclusiva di mercato (Love, Hubbard, 2007).

### **3.3 IL FINANZIAMENTO PUBBLICO DEGLI STUDI CLINICI**

Le aziende farmaceutiche conducono gli studi clinici sui farmaci per ricevere l'approvazione al commercio, rilasciata dalle agenzie regolatorie. Gli studi clinici sono estremamente costosi, specialmente quelli di terza fase, in termini di ricerca, lavoro, tempo, risorse finanziarie e di volontari. Addirittura, secondo alcune stime, tali costi rappresentano circa la metà del costo finale di produzione di un farmaco e aumentano nel tempo. La maggior parte dei farmaci candidati non riescono ad essere approvati, e di conseguenza, le spese diventano irrecoverabili. Ridurre i costi privati delle sperimentazioni cliniche può essere di fondamentale importanza per riuscire a promuovere l'innovazione nel settore farmaceutico. Partendo da questo dato, Lewis e Baker hanno sviluppato piani di finanziamento pubblico degli studi clinici. Anche Stiglitz riporta in un suo lavoro che il finanziamento pubblico degli studi



clinici potrebbe migliorare il processo di ricerca, rendendo liberamente accessibili le informazioni raccolte. Verrebbero così favorite altre ricerche e aumenterebbero le informazioni per coloro che usano il farmaco (Stiglitz, Jayadev, 2021).

Lewis ricorda che le sperimentazioni cliniche sono un bene pubblico e devono essere finanziate con fondi pubblici e non tramite risorse private. I principi economici insegnano che i beni pubblici, se offerti dai privati, sono inevitabilmente sotto forniti, e nel settore farmaceutico le conseguenze possono essere gravi in termini di salute. Lewis sottolinea come sia anche nell'interesse del paziente che gli studi clinici vengano presentati da un ente pubblico indipendente (Lewis et al., 2007), perché in caso contrario, le imprese private sono incentivate a continuare a investire in studi clinici su farmaci "*Me too*", nella speranza di recuperare i costi fissi sostenuti per la ricerca (Baker, 2008) ed evitare esiti d'approvazione incerti (Lewis et al., 2007). L'attuale sistema non favorisce la ricerca su farmaci relativamente più innovativi e con un valore terapeutico aggiunto, mentre aumenta il tasso di brevettazione di farmaci "*Me too*" (Stiglitz, Jayadev, 2021). Un sistema di sperimentazioni cliniche finanziate tramite fondi pubblici riduce drasticamente i costi sostenuti dalle aziende farmaceutiche private. Il contenimento dei costi scoraggia le aziende dall'effettuare test clinici su farmaci con scarsi benefici terapeutici incrementali, rispetto alle terapie esistenti. La riduzione dei costi privati aziendali contiene altresì il prezzo finale, avvicinandolo al relativo costo marginale. L'abbassamento dei prezzi favorisce i fornitori dei servizi sanitari, ovvero lo Stato nel caso italiano, ma anche i pazienti a basso reddito o senza assicurazione medica, nel caso degli Stati Uniti, perché i pazienti avrebbero un maggiore accesso alle cure (Lewis et al., 2007). L'efficienza economica del sistema migliorerebbe così come la salute pubblica (Baker, 2008).

L'obiettivo principale delle proposte di Lewis e Baker è eliminare il conflitto d'interesse insito nel sistema delle sperimentazioni cliniche (Baker, 2008). Il conflitto sussiste perché le aziende private sono le uniche che mantengono la responsabilità primaria sulla conduzione e sul finanziamento delle sperimentazioni cliniche e sono poi loro stesse, mostrando gli esiti degli studi alle autorità regolatorie, a presentare la domanda di approvazione al commercio. Di conseguenza, gli investimenti sulla ricerca, effettuati dalle aziende, non rispondono alle esigenze di salute pubblica (Lewis et al., 2007) e le aziende sono incentivate a nascondere gli effetti collaterali dannosi dei farmaci e ad esaltarne i benefici (Baker, 2008).

Lewis e Baker hanno proposto l'istituzione di organizzazioni indipendenti, pubbliche e private, non affiliate in alcun modo alle aziende farmaceutiche, che operino in condizioni di

trasparenza per la conduzione degli studi clinici sui farmaci. Si tratterebbe di enti finanziati da fondi pubblici, raccolti tramite la tassazione generale e contro l'industria farmaceutica, ma il sostegno pubblico principale proverrebbe dalla riduzione della spesa pubblica per i rimborsi dei farmaci, causata dalla riduzione dei prezzi finali dei farmaci. Il finanziamento pubblico degli studi clinici richiederebbe alle organizzazioni indipendenti di selezionare i farmaci proposti dalle aziende, seguendo un criterio di massimizzazione del beneficio sociale invece che di quello privato (Lewis et al., 2007). Qualora gli enti pubblici rifiutassero il pagamento delle sperimentazioni cliniche, le aziende resterebbero libere di eseguirle a proprie spese. Tuttavia, nel caso in cui il farmaco venisse approvato, il prezzo finale stabilito non potrebbe discostarsi da quello dei farmaci testati attraverso il sistema finanziato con fondi pubblici. In questo modo le aziende farmaceutiche non troverebbero conveniente testare farmaci a basso valore terapeutico aggiunto rispetto alle terapie esistenti (Baker, 2008).

Un'ulteriore grave distorsione è costituita dal fatto che i medici che partecipano alle sperimentazioni cliniche sono incentivati a promuovere determinati farmaci per ragioni economiche, poiché vengono compensati dalle aziende per reclutare pazienti. Negli Stati Uniti, uno studio del Novembre 2004, pubblicato sul *Journal of General Internal Medicine*, ha riportato che, il 37% degli internisti intervistati nello Stato del *Maryland*, ha partecipato a degli studi clinici per aumentare il proprio reddito (Hafemeister, Bryan 2009). Qualora le sperimentazioni cliniche fossero finanziate tramite fondi pubblici, si eliminerebbe ogni relazione tra l'azienda proprietaria di un farmaco e i medici prescrittori (Baker, 2008). I medici non sarebbero più inclini a prescrivere farmaci peggiori ai pazienti, perché non ne ricaverrebbero alcun guadagno (Stiglitz, Jayadev, 2021).

La ricerca in campo farmaceutico potrebbe anche avanzare più rapidamente, poiché tutti i risultati degli studi clinici finanziati con fondi pubblici verrebbero immediatamente divulgati, consentendo ad altri ricercatori di beneficiare delle informazioni. Anche i medici prescrittori otterrebbero un vantaggio significativo dalla trasparenza degli esiti sugli studi clinici, avendo maggiori possibilità d'individuare i migliori farmaci da prescrivere ai loro pazienti (Baker, 2008).

### **3.4 LE TECNOLOGIE DI FRONTIERA E L'ACQUISTO PUBBLICO DEI BREVETTI**

Ho mostrato che impatto ha avuto, in termini d'innovazione ed ostacolo all'accesso alla salute, il sistema brevettuale. Nel tentativo di compensare le sottostanti inefficienze, può essere importante garantire l'accesso al pubblico alle tecnologie di frontiera nel settore farmaceutico, ovvero a tecnologie che generano grandi guadagni in termini di ulteriori conoscenze e risultati in campo sanitario. Essendo la conoscenza scientifica un bene "non rivale", una sua limitazione all'uso, non genererebbe alcun beneficio e sarebbe dunque inefficiente. Tale situazione è descritta come "tragedia degli *anti-commons*", ed indica appunto situazioni caratterizzate da scarsi incentivi, che comportano un sottoutilizzo di una risorsa "non rivale". Le politiche sanitarie devono cercare di massimizzare l'accesso alle tecnologie di frontiera nel settore farmaceutico (Stiglitz, Jayadev, 2021).

Nel 1998 Michael Kremer propose un programma per contrastare il limitato accesso alle cure determinato dal sistema brevettuale, descrivendolo nell'articolo: "*Patent buyouts: a mechanism for encouraging innovation*". Il metodo fu pensato per cercare di eliminare le inefficienze, legate ai prezzi monopolistici e alle ricerche duplicate, derivanti dalla protezione brevettuale, e per incentivare la reale innovazione nel settore farmaceutico. I governi dovrebbero acquistare i brevetti delle imprese farmaceutiche private al valore determinato in un'asta, essendo questo il solo modo per rilevare il vero valore di beni "indivisibili", moltiplicato per un *markup* fisso, dato dal rapporto tra il valore sociale e quello privato dell'invenzione. Secondo il rapporto, più alto è il valore privato e più basso il valore sociale dell'invenzione sotto brevetto, minore sarà il valore attribuito dal governo, e di conseguenza, più basso il prezzo pagato. Il prezzo del brevetto deve riflettere il reale valore sociale dell'invenzione. Il postulato è che i brevetti sono strumenti ottimali per compensare le innovazioni che hanno un alto valore privato e un basso valore sociale. Una volta effettuato l'acquisto, il governo deve poi rendere pubblico il contenuto dei brevetti (Kremer, 1998).

Il sistema di Kremer prevede che i titolari dei brevetti possano decidere, a loro discrezione, se partecipare all'asta. Il governo propone un'offerta, data dal prodotto tra il *markup* e il valore d'asta del brevetto. A questo punto i titolari dei brevetti hanno la facoltà di accettare o rifiutare l'offerta. Nel caso in cui la rifiutino, possono conservare i loro diritti brevettuali. Qualora la proposta venga accettata, il governo rende accessibile il contenuto del brevetto al pubblico. Tuttavia il governo, per incentivare i partecipanti all'asta a rilevare il vero valore privato delle loro innovazioni, una volta accettata la proposta d'acquisto da parte dei titolari dei brevetti e avvenuta la relativa compensazione, seleziona casualmente una piccola

proporzione di brevetti, da vendere al secondo miglior offerente dell'asta, invece che rendere i contenuti brevettati accessibili al pubblico (Kremer, 1998).

Questo sistema di acquisto pubblico dei brevetti presenta diversi vantaggi. Il *markup* fissato dal governo incentiva le imprese farmaceutiche a promuovere innovazioni originali e con un alto valore sociale. Rendendo il contenuto dei brevetti accessibile al pubblico, elimina le inefficienze tipiche del sistema monopolistico (Kremer, 1998).

### **3.5 IL PROGETTO BIOMED EUROPA**

Esistono più ragioni per incentivare gli investimenti in ricerca e sviluppo nei mercati farmaceutici attualmente sotto finanziati. Il primo, di natura prettamente morale, è che a tutti deve essere garantita un'aspettativa di vita minima. Inoltre gli investimenti nelle cure contro le malattie infettive (Chen, 1999) e nella prevenzione di epidemie (Stein, Sridhar, 2017), riguardano beni che non sono né escludibili né rivali, identificandosi dunque come beni pubblici puri, caratterizzati da significative esternalità positive. Gli effetti positivi di tali esternalità sono molto più importanti che nel passato, perché viviamo in un mondo globalizzato, ovvero fortemente interconnesso e dunque la tutela della salute pubblica di una nazione influenza inevitabilmente e positivamente il *welfare* degli altri paesi (Florio, Gamba, 2021).

La spesa per la ricerca biomedica e farmaceutica nell'UE è di soli 42 euro pro capite all'anno, meno del 2% dei costi sanitari. Gli Stati Uniti investono nella ricerca sanitaria in valore assoluto e relativo, rispetto al PIL, somme sensibilmente superiori, fino a tre volte in più per persona all'anno (Bouillon et al., 2015).

Esiste un nuovo approccio di politica pubblica, fondato su una proposta europea, con l'obiettivo di promuovere la ricerca e lo sviluppo in campo biomedico e farmaceutico. La recente pandemia da Covid-19 ha reso drammaticamente attuale il problema di come evitare che emergenze sanitarie causino danni irreparabili al *welfare* sociale, sia dal punto di vista economico che sanitario. Un importante progetto prevede l'instaurazione di un'infrastruttura di ricerca, chiamata "Biomed Europa", finanziata tramite fondi pubblici. La proposta muove dal presupposto che le politiche pubbliche basate su sussidi pubblici e imposte non siano state in grado di correggere il disallineamento delle priorità sanitarie tra i sistemi sanitari pubblici e l'industria farmaceutica. Biomed Europa cerca d'identificare le priorità di ricerca nel settore della sanità pubblica, concentrandosi sullo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche contro

quelle malattie che, pur rappresentando gravi minacce per il benessere individuale e sociale, vengono ignorate dall'industria farmaceutica. Biomed Europa dovrebbe intervenire durante l'intero ciclo di vita del farmaco (ricerca, sviluppo, produzione e distribuzione), non solo in presenza di emergenze sanitarie, ma anche in quelle aree critiche non oggetto d'investimento da parte dell'industria farmaceutica. Non necessita di ritorni finanziari e profitti immediati e può assumere maggiori rischi ed effettuare maggiori investimenti a lungo termine (Castelnovo, Florio, 2020). I responsabili dell'infrastruttura selezionano le priorità di salute pubblica su cui investire, su stimolo della comunità scientifica e delle autorità sanitarie. La *mission* è costituire in un periodo di vent'anni un portafoglio di progetti innovativi non offerti dall'industria privata. Biomed Europa dovrebbe svolgere studi clinici anche su farmaci già autorizzati o i cui brevetti siano scaduti, con l'obiettivo di valutare l'efficacia comparata dei trattamenti terapeutici esistenti. L'obiettivo è co-sviluppare alcuni progetti con le aziende farmaceutiche, coordinando l'uso delle strutture pubbliche e private esistenti. Dovrebbe distinguersi per il capitale umano d'eccellenza, stimolare il mercato del lavoro dei ricercatori europei e offrire una valida alternativa all'occupazione lavorativa nell'industria e nelle università. Come istituzione sovranazionale dovrebbe essere costituita tramite un trattato intergovernativo (Florio, 2019) e poter stipulare contratti con l'industria farmaceutica. È importante tuttavia sottolineare che la negoziazione dei trattati internazionali non sarebbe priva di ostacoli, perché richiederebbe l'approvazione di ciascun parlamento nazionale (Florio, Gamba, 2021).

L'accessibilità e la disponibilità dei farmaci rappresenta uno degli obiettivi principali del progetto Biomed Europa. Consentendo un uso della proprietà intellettuale (PI) orientato al pubblico, Biomed Europa può stimolare l'innovazione, condividendo le sue risorse di PI, come dati sensibili, tecnologie e principi attivi, con ricercatori qualificati. La condivisione delle risorse di PI potrebbe avvenire anche attraverso partenariati pubblico-privati per condividere i rischi dei progetti di ricerca e sviluppo. Per mantenere i diritti di PI sulle innovazioni, facilitando allo stesso tempo l'accesso ai medicinali brevettati, l'infrastruttura pubblica può derogare al sistema brevettuale o emettere licenze volontarie non esclusive. Nel primo caso rinuncia a fare valere i diritti brevettuali in determinati paesi o in determinate circostanze, mentre nel secondo concede volontariamente a più produttori il permesso a sviluppare e produrre versioni generiche di farmaci, coperti da brevetto. I progetti di Biomed Europa includono studi su nuovi vaccini, nuovi antibiotici, nuovi trattamenti antivirali, terapie biologiche, farmaci per disturbi neurologici, farmaci orfani nonché studi comparativi di farmaci in termini di rischio-beneficio e profili di costo. La sostenibilità finanziaria è assicurata da trasferimenti dai bilanci degli Stati membri e dai fondi pubblici nazionali a sostegno della

ricerca, attualmente utilizzati non adeguatamente dalle aziende private. Il sostegno finanziario è garantito anche dai ricavi derivanti dall'emissione delle licenze di produzione e dalla distribuzione dei nuovi farmaci. Sempre per disporre di sufficienti risorse finanziarie, si potrebbe effettuare, per alcuni anni, una tassazione sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci delle aziende private in Europa o stabilire una compartecipazione agli utili (Florio, Gamba, 2021).

Recenti studi ipotizzano che ogni dieci anni vi sarà un'elevata probabilità del ripetersi di una pandemia. Supponendo che il valore economico accumulato del PIL, definitivamente perso nell'UE in un decennio, possa essere di un punto percentuale e che la spesa pubblica per la ricerca e sviluppo di strumenti utili per la prevenzione di episodi pandemici corrisponda allo 0,10% del PIL annuo, ne consegue che le spese sostenute verrebbero facilmente recuperate in termini di rischio evitato. Senza contare il valore economico delle vite salvate e la possibilità di ridurre la sofferenza. Dunque Biomed Europa risulta essere una sorta di assicurazione sociale, che copre rischi sanitari della perdita di un punto percentuale del PIL annuo, destinata a ripetersi periodicamente. La proposta appare particolarmente attraente dato che, a metà del 2021, la produzione mondiale era scesa del 3,5% rispetto alle stime precedenti alla pandemia da Covid-19 (Florio, Gamba, 2021).

### **3.6 LA PROPOSTA DI GARATTINI**

Nel lavoro "Brevettare la Salute, una medicina senza mercato", Garattini propone un piano per tutelare la proprietà intellettuale in campo farmaceutico, garantendo allo stesso tempo una diminuzione della brevettazione indiscriminata di farmaci, da parte delle ditte farmaceutiche.

Il piano si compone di diverse fasi, da realizzarsi in maniera graduale. Occorre innanzitutto abolire la possibilità di brevettare i nomi commerciali brandizzati dei farmaci, lasciando brevettabile il solo nome generico assegnato dall'OMS. Nel caso l'azienda volesse differenziare il proprio prodotto, si potrebbe prevedere la possibilità di affiancare il nome generico a quello dell'azienda. Eliminando la brevettazione del nome commerciale, i medici sarebbero obbligati a prescrivere i farmaci con il nome generico ai pazienti. Non solo aumenterebbero le possibilità di prescrivere il farmaco più economico, ma si attiverebbe una maggiore concorrenza dato che, attualmente, la prima industria che commercializza i farmaci col nome brandizzato, per la forte notorietà dei suoi prodotti, riesce a farli apparire al pubblico

come i più efficaci. In secondo luogo si dovrebbe evitare la brevettazione dei processi di produzione dei farmaci, perché la loro protezione è una barriera insormontabile, che ostacola l'innovazione. In seguito sarebbe necessario anche abolire la possibilità di brevettare nuovi farmaci con la stessa indicazione terapeutica di altri esistenti: esistono gruppi di farmaci dotati dello stesso meccanismo d'azione che vengono brevettati, nonostante siano assenti studi comparativi idonei a dimostrare rilevanti differenze di efficacia. Lo scopo è lasciare brevettabili solo i farmaci migliori in termini di rapporti di costo-efficacia o che si siano dimostrati efficaci su diverse categorie di pazienti. Per stabilire i farmaci migliori, oltre alla valutazione dei parametri di qualità, efficacia e sicurezza, deve prendersi in esame anche il valore terapeutico aggiunto<sup>3</sup>. Per quest'ultima valutazione, è necessario condurre studi comparativi indipendenti, prima dell'approvazione dei farmaci. Gli studi dovrebbero comparare l'efficacia, la tossicità e la sicurezza anche tra farmaci che possiedano diversi meccanismi d'azione, ma che prevedono la stessa indicazione terapeutica. Così operando, i farmaci meno efficaci o meno sicuri verrebbero eliminati dal mercato. Per la riduzione del mercato, le aziende farmaceutiche sarebbero con tutta probabilità contrarie alla conduzione di studi comparativi indipendenti. Tenendo conto, nella fase di approvazione dei farmaci, del valore terapeutico aggiunto, s'incentiverebbe tuttavia l'innovazione verso malattie ignorate dalle aziende. Dovendo dunque dimostrare un'efficacia incrementale rispetto le terapie esistenti, la ricerca si sposterebbe anche verso pazienti non presi in considerazione dall'industria (Garattini, 2022).

### **3.7 IL PUNTO DI VISTA DI BIG PHARMA**

Mi sono chiesto quale possa essere l'opinione delle imprese farmaceutiche rispetto alla possibilità che le sperimentazioni cliniche siano condotte direttamente da un ente pubblico indipendente, come Biomed Europa.

Ho rivolto la domanda, in un'intervista, ad Agnes Westelinck, farmaco-economista che ha coperto ruoli dirigenziali per la messa in commercio di prodotti farmaceutici e per lo sviluppo di nuovi farmaci per multinazionali farmaceutiche, come La Roche e la GlaxoSmithKline. È stata anche membro della *Food Drug Administration* negli Stati Uniti, gestendo relazioni con EMA e ricopre attualmente il ruolo di *Principal*, presso l'azienda di consulenza *AMW Consulting LLC* a Manhattan, New York.

---

<sup>3</sup> Il valore terapeutico aggiunto indica che il farmaco, oltre a ridurre la morbilità o la mortalità, apporta un beneficio incrementale al paziente rispetto ai farmaci già esistenti.

Avendo avuto esperienza lavorativa sia nel settore pubblico che in quello privato, la Westelinck è convinta che solo le *Big Pharma* dispongano di un'organizzazione in grado di gestire in maniera efficiente gli studi clinici sui farmaci. Non crede nella possibilità che le sperimentazioni cliniche possano essere condotte da organizzazioni pubbliche con gli stessi risultati. Le ho chiesto se sussista un grave conflitto d'interessi tra le aziende private e gli enti regolatori per l'approvazione dei farmaci, dato che le imprese effettuano e presentano gli studi di valutazione clinica sui propri farmaci. La Westelinck si dice sicura che le *Big Pharma* non tollerino comportamenti opportunistici da parte dei dipendenti e che, qualora tali comportamenti si verificano, i responsabili vengono allontanati. Le ho allora chiesto se la sua esperienza la porta a individuare possibili strumenti alternativi ai brevetti per promuovere l'innovazione, garantendo allo stesso tempo gli stessi margini di profitto alle aziende. La replica della Westelinck è stata netta: non sussistono valide alternative al sistema brevettuale. Ha sottolineato come negli Stati Uniti, a differenza che in Europa, non essendoci alcuna regolamentazione sui prezzi dei farmaci, il brevetto è così fondamentale che, una volta scaduto, le *Big Pharma* decidono di non investire più risorse nel farmaco fuori brevetto. Il mercato farmaceutico delle multinazionali è talmente monopolizzato che, o si sviluppa per primi e da soli un determinato tipo di farmaco o i produttori disinvestono e abbandonano il prodotto. I farmaci generici non dispongono di un'ampia quota di mercato e vengono ampiamente sotto utilizzati. D'altronde la maggior parte delle *Big Pharma* operano nel territorio statunitense. In Europa sono presenti regolamentazioni sui prezzi più stringenti, tetti di spesa fissati dai governi e soprattutto la sanità pubblica ha un ruolo tendenzialmente prevalente su quella privata, con possibilità di rimborso dei farmaci da parte dello Stato. È allora proprio in Europa che il mercato dei farmaci generici è in crescita e copre una quota più rilevante del mercato.



# Conclusioni

Ho cercato di fornire evidenze del fatto che il sistema brevettuale nel settore farmaceutico non si sia rivelato uno strumento ottimale per la promozione dell'innovazione e paradossalmente l'abbia limitata. Ha incentivato le aziende farmaceutiche a investire solo in determinati mercati, caratterizzati da elevati poteri d'acquisto e da sicurezza economica, in termini di profitti certi nel breve periodo. I brevetti hanno anche alimentato il potere monopolistico degli agenti economici privati, limitando l'accesso alle cure, a causa dei prezzi troppo elevati dei farmaci e delle esigue quantità prodotte.

Valide alternative ai brevetti per promuovere l'innovazione non sembrano rinvenibili nell'immediato presente. Le imprese farmaceutiche non sono intenzionate a lasciare il sistema brevettuale, temendo una contrazione dei profitti, e paventano una riduzione dei livelli di occupazione. Le critiche degli accademici e le evidenze empiriche non possono però rimanere inascoltate.

Riprendendo le proposte discusse e focalizzandomi soprattutto su quelle di Lewis, Baker e Florio, è necessario ricercare un punto di equilibrio tra le esigenze di salute pubblica e gli interessi privati delle aziende farmaceutiche. La soluzione può consistere in un'organizzazione pubblica, indipendente e nazionale, che aiuti le aziende farmaceutiche, sia da un punto di vista finanziario, in termini delle risorse impiegate, sia nella fase esecutiva di conduzione degli studi clinici sui farmaci. Gli aiuti finanziari sono fondamentali perché le sperimentazioni cliniche rappresentano un'ingente componente di costo per i privati. Gli aiuti potrebbero essere proporzionati all'innovatività del farmaco e favorire le aziende farmaceutiche che investono maggiori risorse nei mercati generalmente ignorati dal settore privato. Le asimmetrie informative tra le imprese farmaceutiche e l'organizzazione pubblica indipendente costituiscono un problema in grado di ostacolare il funzionamento del sistema. Le asimmetrie sono fonte d'inefficienze e sono in parte inevitabili perché un ente pubblico indipendente, per determinare la congruità del compenso finanziario, è comunque costretto a valutare in quale misura le proposte delle aziende private sui nuovi farmaci soddisfino le esigenze di salute pubblica. Dopo la valutazione delle proposte, all'ente deve essere riconosciuto un ampio potere discrezionale per determinare l'opportuna compartecipazione finanziaria per la conduzione degli studi clinici. L'ente deve essere posto nelle condizioni di conoscere le capacità degli impianti produttivi, il fatturato e la *mission* aziendale. Il sostegno finanziario non può essere offerto alle aziende gratuitamente ma subordinatamente alla condivisione finanziaria dei costi

degli studi clinici. Le *Big Pharma*, inoltre, dovrebbero coinvolgere negli studi clinici *team* multidisciplinari di scienziati qualificati, composti in prevalenza da medici e farmacoeconomisti, collegati all'organizzazione pubblica indipendente. Il sostegno finanziario deve essere condizionato al coinvolgimento dei *team*. Il compito dei gruppi di lavoro di esperti è assicurare studi clinici comparativi indipendenti sui nuovi farmaci. Nelle sperimentazioni cliniche verrebbe così valorizzato anche il quarto criterio fondamentale proposto da Silvio Garattini per lo studio dei farmaci, ovvero "il valore terapeutico aggiunto". Non riscontrando alcun valore terapeutico incrementale, i *team* dovrebbero avere la possibilità d'interrompere gli studi sui nuovi farmaci. Per evitare possibili condizionamenti dei gruppi di lavoro, deve anche essere previsto un limite temporale del coinvolgimento del personale negli stessi studi clinici. Le multinazionali concederebbero appropriati spazi e strumenti di lavoro ai componenti dell'organizzazione pubblica. La relativa spesa rimarrebbe però sostenibile, per i risparmi assicurati nella conduzione delle sperimentazioni. Gli studi comparativi clinici verrebbero condotti nelle sedi delle *Big Pharma* e i risultati comunicati all'ente pubblico indipendente. I *team* dovrebbero avere anche compiti di vigilanza, per ridurre le asimmetrie informative che ostacolano la fissazione di compensi finanziari appropriati per gli studi clinici e la ricerca del valore terapeutico aggiunto dei farmaci. Nell'ipotesi in cui le *Big Pharma* ignorassero le esigenze di salute pubblica e proponessero ripetutamente nuovi farmaci con identiche indicazioni terapeutiche e molto simili tra loro, valutato il contesto aziendale, i *team* sarebbero autorizzati a fissare compartecipazioni finanziarie elevate, anche fino al 100% dell'ammontare dei costi relativi alle sperimentazioni cliniche.

L'attesa è che la quantità dei farmaci approvati si riduca a quelli che si dimostrino davvero innovativi e con un'efficacia incrementale rispetto alle terapie esistenti. Tramite appropriati sistemi informatici centralizzati, propri dell'ente nazionale indipendente, verrebbero acquisiti tutti i *dossier* finali delle sperimentazioni cliniche delle aziende farmaceutiche. I gruppi di lavoro pubblici potrebbero così condurre studi comparativi mirati tra tutti i farmaci candidati ed approvati.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

Badinella Martini M., Nobili A., Garattini L., 2021. “Quale futuro per i brevetti farmaceutici in Europa: riformarli o eliminarli?”. *Recenti progressi in Medicina*, Vol. 113, p. 157-160.

Baker D., 2008. “The Benefits and Savings from Publicly – Funded Clinical Trials of Prescription Drugs.” *International Journal of Health Services*, Vol 38, p. 731-750.

Boldrin M., Levine D., 2009. “*Against Intellectual Monopoly.*” Cambridge: Cambridge University Press. p. 212-242.

Bouillon R., Slordahl S., Nogueira M. M., et al., 2015. “Public investment in biomedical research in Europe.” *The Lancet*, Vol. 386, p. 1335.

Budish E., Roin B., Williams H., 2013. “*Do Fixed Patent Terms Distort Innovation? Evidence from Cancer Clinical Trials.*” Stanford: Stanford Institute for economic policy research. Discussion Paper No. 13-001. p. 12-29. Disponibile su <https://siepr.stanford.edu/publications/working-paper/do-fixed-patent-terms-distort-innovation-evidence-cancer-clinical-trials> [Data di accesso: 4/06/2022].

Castelnovo P., Florio M., 2020. “Mission-oriented public organizations for knowledge creation.” *The Routledge Handbook of State-Owned Enterprises*, Londra: Routledge. p. 587-604.

Chen L.C., Evans T.G e Cash R.A., 1999. “Health as a global public good.” *Global public goods*, Oxford University Press. Vol. 1. p. 284-304.

Florio G., Gamba S., 2021. “Biomed Europa: After the coronavirus, a public infrastructure to overcome the pharmaceutical oligopoly.” *Annals of Public and Cooperative Economics*, Vol. 92, p. 387-409.

Florio M., 2019. “*Investing in science. Social cost-benefit analysis of research infrastructures.*” Cambridge: MIT Press. p. 1-53.

Garattini, S., 2022. “*Brevettare la salute? Una medicina senza mercato.*” Bologna: il Mulino.

Gennaro D. 2018. “*Il ruolo degli endpoint negli studi clinici: cosa è importante per un paziente con il cancro?*” IRCCS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma. Disponibile su <[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/20190705PG\\_22\\_Daniele.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/20190705PG_22_Daniele.pdf)> [Data di accesso: 05/06/2022].

Hafemeister T.L., and Bryan S., 2006. “Beware those bearing gifts: Physicians’ fiduciary duty to avoid pharmaceutical marketing.” *University of Kansas Law Review*, Vol.57, p. 492-500.

Howard D., Bach P., Bach P., Berndt E e Conti R., 2015. “Pricing in the Market for Anticancer Drugs.” *Journal of Economic Perspectives*, Vol 29. p. 139-162.

IMS Institute for Healthcare Informatics, 2015. “Developments in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patent Access and Value.” *Global Oncology Trend Report 2015*, p. 19-26.

Kremer M., 1998. “Patent Buyouts: A Mechanism for Encouraging Innovation.” *The Quarterly Journal of Economics*, Vol. 113. p. 1137-1167.

Ledley F., McCoy S., Vaughan G., Cleary E., 2020. “Profitability of large pharmaceutical companies compared with other large public companies.” *Jama Journal*, Vol. 323. p. 834-843.

Lewis T., Reichman J and D. So A., 2007. “The Case for Public Funding and Public Oversight of Clinical Trials.” *The Economists’ Voice*, Vol. 4. p. 1-4.

Love J. e Hubbard T., 2007. “The Big Idea: Prizes To Stimulate R&D For New Medicines.” *Chi.-Kent L. Rev. Journal*, Vol. 82. p. 1520-1550.

OECD (2017), *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability*, *OECD Publishing*, Paris. p. 81-113. Disponibile su <<https://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>> [Data di accesso: 05/06/2022].

Ottaviano G., 17 Settembre 2020. “Vaccino anticovid: un bene pubblico globale.” *e&plus*, sezione rivista: Emergenza Coronavirus. Disponibile su <<https://emplus.egeaonline.it/it/396/emergenza-coronavirus/1184/vaccino-anticovid-un-bene-pubblico-globale>> [Data di accesso: 05/06/2022].

Rebba V., 2017. “Farmaci ad alto costo tra etica ed economia.” *Scelte per una sanità sostenibile: La problematica etica dei farmaci ad alto costo*. Corso di perfezionamento in bioetica. Università degli studi di Padova.

Scalzini, S., 2021. “*Proprietà intellettuale Segni distintivi, brevetti, diritto d'autore.*” (A cura di Francesco Antonio Genovese). Milano: Utet.

Stein F., Sridhar D., 2017. “Health as a global public good: Creating a market for pandemic risk.” *BMJ*, Vol. 358, p. 1-4.

Stiglitz J., Jayadev A., 2010. “Medicine for tomorrow: Some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals.” *Journal of Generic Medicines*, Vol. 7, p. 217-226.

Vaccaro G., 18 Aprile 2022. “Brevetti sui farmaci. Il giusto e il rovescio.” *Salute internazionale*, sezione rivista: Salute Globale. Disponibile su <<https://www.saluteinternazionale.info/2022/04/brevetti-sui-farmaci-il-giusto-e-il-rovescio/>> [Data di accesso: 05/06/2022].

Vazza L., 5 Maggio 2015. “Report Ims Health: la spesa mondiale dei farmaci oncologici vola a 100 mld di dollari (+10%).” *Il Sole 24 Ore*. Sezione quotidiano: Sanità24. Disponibile su <<https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2015-05-05/report-ims-health-boom-farmaci-oncologici-spesa-mondiale-vale-100-mld-10percento-un-anno-172558.php?uuid=ABU03vaD>> [Data di accesso: 20/05/2022].

Wieseler B., McGauran N., Kaiser T., 2019. “New drugs: where did we go wrong and what can we do better?”. *BMJ*, Vol. 366 p. 1-8.