

ANNEX 1 – EXECUTIVE SUMMARY

When it comes to encourage investment in knowledge and stimulate innovation, the main tool that the most civilized jurisdictions have developed since the XIX century is the patent.

A patent grants a twenty-year monopoly to anyone who contributes to technical progress with an invention of a product, process or new use worthy of protection; during the term of the patent, the patent holder has the exclusive right to use and exploit his invention economically and to prevent anyone else from doing the same (within the jurisdiction where the patent has been granted).

Thus, patent is in essence a monopoly (even if temporary limited) and, as a monopoly, apparently incompatible with competition. For some time now, there has been debate about the compatibility between patent rights and the competition regime and, therefore, between the individual interest in the monopoly and the public interest to have access to the invention, especially with reference to incremental inventions.

This conflict seems even more relevant and urgent if we consider the applications of patent protection in the pharmaceutical field, where the public interest is not limited to access to knowledge but involves also health and lives of people. Not unsurprisingly, with regard to patents on Covid-19 vaccines, it has even come to propose in an official forum (the WTO) to suspend patent law (the so-called Waiver) to ensure a greater supply of vaccines to everyone.

The reasons that advise against suspending patent protection are, in this work, more prevalent than those supporting the Waiver. It is in fact here illustrated the unsuitability of the Waiver for the achievement of the noble purpose of protecting the community.

We have in fact argued that patent and competition can be compatible thanks to some “antibodies” that the patent system has, and thanks to its discipline and effects on the market.. Furthermore, we have explored the possibility to enhance innovative initiatives, such as specific incentive mechanisms, aimed at ensuring the balance between patent rights and competition.

More particularly, in this work we examine how the granted monopoly encourages investment in research and development and does not hinder progress and the interests of society as a whole.

The knowledge contained in pharmaceutical or biotechnological inventions is full of solutions and experiences that should be encouraged and supported in different forms by legislators, governments and market players, as we propose to do at the end of this work.

As innovative adjustments, we fuel the idea that a decisive pro-competitive contribution - always inspired by an Open Innovation approach - should focus on the efforts and investments in so-called "failed" research, because the current system does not envisage their adequate remuneration

even when such a failure was within the path of a patented invention or a product to be placed on the market.

In fact, it has been ascertained that, net of public or private support of various kinds, all pharmaceutical companies must try to recover all investments in research with the marketing of successful products, which represent the minority percentage of research.

In our country, the structural instrument of public support to innovation is the so-called "Patent Box", which, however, rewards only those efforts and investments that, once patented, are able to generate profits, and therefore have a market success (in fact, the tax relief intervenes on the "profits").

In the conclusions of this work, we propose some innovative tools unrelated to the logic of "result" of research, without touching the discipline of industrial property rights or the protection of the successful product.

The proposals are aimed at sharing the value of knowledge that a subject has not been able to exploit, because it has apparently "failed", but that could be functional to others, as happened for the same anti-Covid 19 vaccines, developed from research on different, previous and not pandemic viruses.

These proposed solutions should alleviate the costs that pharmaceutical companies are forced to recover in the prices of successful products, encouraging a more open attitude on the management of patent portfolios and boosting a circular approach in the pharmaceutical field, aiming to gain benefit and success which are measured in other sectors with success (energy and TLC, to limit us to those we have considered laterally in this work).

e-Legal Game 2021
“Small Pharma” Team

*“Uso pro-concorrenziale del brevetto in regime di open innovation: focus sul brevetto
farmaceutico. Aspetti etici e giuridici”*

di:

Marianna Capitti, Francesca Grifi, Miriam Lo Pinto, Andrea Andolina, Francesco Marchesi,
Orlando Mirra, Giovanni M. Pisani

Sommario

Introduzione a cura di Giovanni M. Pisani (Tutor)	4
i) C'è poco tempo – il farmaco prescrittivo ed il brevetto	4
ii) Chi siamo noi per dirlo?.....	4
iii) Ok, c'è poco tempo, andiamo veloci e siamo pratici, che abbiamo fatto?.....	4
iv) I poteri economici... e allora?.....	5
v) Va bene. E l'Open Innovation?.....	6
vi) I problemi etici li avete visti, o non c'era tempo?.....	6
vii) Allora, il tempo stringe, avete trovato o scoperto qualcosa di utile?.....	7
viii) Non c'è più tempo. Dovremmo preoccuparci delle Big Pharma, delle Small Pharma o di cosa? 8	
ix) E il vostro contributo?.....	9
Parte I – Il brevetto farmaceutico a cura di Marianna Capitti	10
I.1 Qualche opportuno cenno introduttivo sull'istituto brevettuale.....	10
I.2. Il brevetto farmaceutico: oggetto della tutela e peculiarità della disciplina giuridica.....	13
I.3. Profili di problematicità etica e giuridica legati alla tutela brevettuale dei farmaci (cenni e rinvio): dall'abolizione del divieto di brevettazione dei farmaci del 1978 all'odierna questione della sospensione dei brevetti sui vaccini antiCOVID19.	15
Parte II – Monopoli e concorrenza a cura di Francesca Grifi	23
II.1 L'istituto brevettuale: caratteristiche e funzioni della privativa industriale definita come un “monopolio ricco di anticorpi” (cenni).....	23
II.2 Gli "anticorpi" per favorire l'uso pro-concorrenziale del brevetto farmaceutico: la <i>disclosure</i> , come funzione fondamentale del brevetto per preservare il <i>public domain</i> e stimolare l'innovazione; eccezioni, limitazioni e licenze obbligatorie; invenzioni derivate e “ <i>designing around</i> ” del brevetto originale.....	25

II.3 Soluzioni alternative nel campo pharma: licenze FRAND, Patent Pools e Patent Pledges, dall'open source ai sistemi ibridi.....	33
Parte III – L'innovazione nel settore farmaceutico a cura di Francesco Marchesi	38
III.1 Analisi preliminare del mercato farmaceutico: iter, tempistiche e costi della nascita di un farmaco.	38
III.2 <i>Open Innovation</i> come paradigma di innovazione e modello culturale: indagine sulla diffusione nelle aziende farmaceutiche.	41
III.3 L'adozione del modello di open innovation nei “nostri” settori.....	47
Parte IV <i>Patent Box</i> – costi della ricerca ed incentivazione a cura di Miriam Lo Pinto	50
IV.1 Chi paga il costo degli insuccessi? Il limite dell'attuale sistema di sostegno fiscale all'innovazione	50
IV.2. La recente legislazione sul Patent box, vantaggi e limiti. Cambiamolo!	53
Parte V- La questione etica in ambito farmaceutico a cura di Orlando Mirra.....	60
V.1. L'attenzione alla sicurezza dei farmaci immessi sul mercato.....	60
V.2. L'impegno in farmaci innovativi	64
V.3. Marketing e pricing dei prodotti farmaceutici	68
V.4. L'impegno per un'industria farmaceutica più etica – gli impegni presi a livello internazionale e nazionale.....	73
Parte VI – Conclusioni	77
VI.1. Possibile soluzione: rimborsare, almeno parzialmente, i fallimenti della ricerca.	78
VI.2. Possibile soluzione: licenze FRAND e incentivi a supporto.....	79
ANNEX 1 – EXECUTIVE SUMMARY	81

“Non sempre cambiare equivale a migliorare, ma per migliorare bisogna cambiare”

Sir Winston Churchill

Introduzione a cura di Giovanni M. Pisani (Tutor)

i) C'è poco tempo – il farmaco prescrittivo ed il brevetto

Caro lettore, da alcuni mesi il brevetto farmaceutico è al centro del dibattito pubblico¹. Mentre le amministrazioni statali cercano di arginare la pandemia da Covid-19 con campagne di vaccinazione, alcuni leader politici di livello mondiale - tra cui il Presidente degli Stati Uniti d'America e, in un primo momento², la Presidente della Commissione Europea – hanno offerto spunti di riflessione sulla possibilità che i brevetti sui vaccini possano essere un ostacolo da abbattere, almeno temporaneamente, per tutelare il diritto alla salute della popolazione mondiale con maggiore celerità. Sarà vero? C'è poco tempo, ma lo vediamo. Il Covid-19 sembra aver stravolto il nostro tempo, dobbiamo abituarci a questo rincorrere, anticipare un tempo che non ci appartiene, e dominarlo nell'interesse del bene comune. Ecco perché il *time to market* del farmaco, che già soffriva, è divenuto vitale ed è la sfida del futuro, ci dobbiamo abituare e fare il possibile per migliorarlo, ma non solo. Ti anticipiamo che la AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) di un farmaco arriva anni dopo il deposito della domanda brevettuale dell'invenzione (una molecola, una sequenza DNA³, etc.) e dunque erode il tempo della tutela brevettuale rispetto alla capacità del farmaco di ripagare i costi della ricerca.

ii) Chi siamo noi per dirlo?

Sette avvocati curiosi, con diverse esperienze professionali e voglia di confrontarsi per scambiare ricerche, opinioni e soprattutto... per dare un contributo, idee, spunti utili per la collettività.

iii) Ok, c'è poco tempo, andiamo veloci e siamo pratici, che abbiamo fatto?

Ad un campo vastissimo come questo abbiamo dedicato tanto brainstorming e studio con l'intento di comprendere i meccanismi del settore, gli eventuali limiti, le potenzialità, e di individuare qualche elemento che potesse al contempo aiutare la ricerca farmaceutica a servire meglio il diritto alla salute

¹ L'Art. 10 del Testo Unico del Farmaco (Codice dei Farmaci) del 2006 che implementa e recepisce alcune direttive europee (tra cui la 2001/83/EC, la 2003/94/EC e 2004/27/EC) pur facendo salva la disciplina della tutela della proprietà industriale, introduce la definizione del prodotto medicinale generico e prodotto medicinale di riferimento, confermando che l'insieme di sperimentazioni volte all'ottenimento di una AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) per un farmaco generico non viola il diritto di brevetto esonerandolo dalla presentazione di un dossier di registrazione completa, consentendo sperimentazioni di bioequivalenza e l'esecuzione di altri studi richiesti per la registrazione dei biosimilari e l'immissione in commercio a partire dal decimo anno dall'autorizzazione iniziale del farmaco di riferimento, o undicesimo se nei primi otto anni del decennio sono state autorizzate nuove indicazioni terapeutiche in grado di offrire un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti. Chiaramente in questo lavoro ci riferiamo al farmaco prescrittivo (e non al generico) ed all'invenzione brevettata che lo tutela.

² A 24 ore da una prima apertura a Joe Biden, nel giro di 24 ore Ursula Von Der Leyen ha dichiarato che lo stop ai brevetti non risolverebbe il problema seguita dal Presidente Mario Draghi che ha chiesto un aumento di produzione e sblocco dell'export dei vaccini.

³ A scanso di equivoci ricordiamo che una sequenza genetica e, più in generale, i materiali biologici possono essere brevettati a condizione che gli stessi vengano isolati dal proprio ambiente naturale o prodotti tramite procedimento tecnico, e che la loro funzione o applicazione industriale siano concretamente indicate o descritte nella domanda di brevetto. In realtà, ci sarebbe tanto e molto di più da approfondire al riguardo, ma... ora non c'è tempo, andiamo avanti!

delle persone, che sono diventate nel tempo sempre più deboli se non addirittura secondarie rispetto ai grandi interessi economici. Esageriamo? Qualcuno sostiene che l'interesse delle grandi case farmaceutiche sia di mantenerci longevi e malaticci... e dunque quando ci si è palesata l'opportunità di intervistare informalmente qualcuno che lavora nel settore, l'abbiamo fatto.

iv) I poteri economici... e allora?

In un primo momento abbiamo sguainato la spada laser come probabilmente hai fatto tu, caro lettore, contro i brevetti (seguiti da autorevoli esponenti della scena pubblica internazionale!), prima di capire che il brevetto è il motore dell'innovazione nel settore farmaceutico, che lo vedeva vietato in Italia fino al 1978. Lo sapevi?

Ma forse (nel caso dei vaccini antiCovid) può starci una pericolosa eccezione, se molti *opinion leaders* sostengono che le grandi case farmaceutiche hanno approfittato oltremodo della situazione emergenziale.

In realtà ci sono stati casi in cui si è imposto l'obbligo della licenza farmaceutica gratuita⁴.

L'eccezione riveste pericolosità in quanto, detto (e spiegato più avanti) che il brevetto è il motore della ricerca, il suo abbattimento costituirebbe un precedente in grado di minare le poche certezze sulle prospettive economiche della ricerca farmaceutica.

Il campo di battaglia, tuttavia, non può risolversi in modo così semplicistico, devi sapere che per poter riprodurre un farmaco o tanto più un vaccino non basta la "ricetta" depositata col brevetto, ma anche le tecnologie all'avanguardia per la produzione ed i risultati delle sperimentazioni. Anche se non hai letto tanto al riguardo, avrai ascoltato la biologa Barbara Gallavotti⁵ spiegare queste cose in tv la sera tardi.

Dunque, cosa fanno le *Big Pharma* con tutti quei soldi? In questo lavoro troverai interessanti indizi. I media ci dicono, ad esempio, che è in sperimentazione un farmaco in pillola per la cura dei malati di Covid-19.

Vedremo che dei 20 anni del brevetto della molecola in realtà ce ne sono solo 10, a partire dalla commercializzazione del farmaco, per recuperare i costi e guadagnare⁶.

⁴ Come stabilito dai TRIPS (Trade Related Intellectual Property Agreements) il monopolio di un brevetto è prescindibile in casi di emergenza nazionale, come accaduto per la pandemia AIDS nell'Africa sub-sahariana e in Thailandia, e così si è giunti alla ridefinizione del monopolio sui farmaci utilizzati per la terapia antivirale a tre componenti, con la concessione di compulsory license, cioè licenze obbligatorie gratuite (vedi: http://www.wipo.int/about-ip/en/studies/pdf/iipi_hiv.pdf).

⁵ Barbara Gallavotti è l'esperta della trasmissione "Di Martedì" condotta da Giovanni Floris che si insinua con notizie inquietanti (tipo "il coronavirus è solo uno dei virus in circolazione: potrebbero essercene almeno 500mila!") nei sogni di molti in periodo pandemico. Qualcuno dice che si è convinto, ascoltandola, che la natura è una pericolosa nemica, specie in alcune aree del pianeta come la Sierra Leone, da dove è partito il virus Bombali

⁶ Allo scopo di recuperare almeno gli anni utilizzati per ottenere l'AIC (Autorizzazione all'Immissione al Commercio) sono stati istituiti gli SPC (Supplementary Protection Certificate o -in Italia- Certificati Complementari di Protezione) che allungano, secondo il regolamento UE 1768/92 fino a un massimo di 5 anni la durata del monopolio brevettuale.

Inoltre, mentre in Germania con l'approvazione dell'EMA il farmaco si può commercializzare, in Italia occorre anche l'approvazione dell'AIFA, e questo prende mediamente un altro anno, porta costi, ed in casi estremi, erode totalmente il tempo residuo di tutela brevettuale, arrivando a casi record di 15 anni dopo l'approvazione dell'EMA. Dunque in Italia quando avremo il farmaco? Ora cominci a capire perché c'è poco tempo?

v) Va bene. E l'Open Innovation?

Facile parlare di Open Innovation in settori dove ti basta essere sveglio o “smanettone” per trovare una soluzione innovativa col tuo pc collegato in rete da casa nelle pause dello smart working (ma quali pause?).

Il settore farmaceutico è tra quelli dove per fare ricerca devi aver studiato, e pure tanto, e ti aspetti che qualcuno paghi per quello che fai, fosse pure una Onlus. D'altronde questo ricercatore, per quanto “vocazionale”, deve poter mangiare, vestirsi, metter su famiglia e mantenerla.

Siamo dunque andati a caccia di questi individui, dovevano per forza essere organizzati in qualche modo, ed abbiamo scoperto che effettivamente lo sono, e costituiscono il *back-bone* della ricerca delle grandi case farmaceutiche, che nel tempo hanno dedicato parte del denaro che impiegavano nei loro centri ricerca per finanziare organizzazioni esterne spesso da esse partecipate.

È questa vera Open Innovation? Può darsi. Per lo più si tratta di start-up e *Small Pharma*. Più avanti ti racconteremo come la ricerca sull'mRNA è cominciata dall'intuizione di pochissimi ricercatori indipendenti e totalmente privi dei mezzi necessari per portare avanti le proprie idee, e di come Moderna sia nata soltanto 10 anni fa circa. Abbiamo appreso che anche per questo settore la digitalizzazione è divenuto un fattore chiave. Se vuoi saperne di più, sei nel posto giusto.

vi) I problemi etici li avete visti, o non c'era tempo?

Beh, questo è di certo un campo vastissimo in cui il rischio di perdersi è elevato: il diritto delle persone alla salute da un lato, gli interessi economici dall'altro. Il problema è capire come mettere le risorse economiche e la tecnologia al servizio dell'uomo, mica è facile! Papa Ratzinger⁷ ci si è soffermato, per fare un autorevole esempio. È un principio che dovrebbe guidare tutte le scelte dell'uomo, ma fatalmente non sempre guida tutti di noi. Ciascuno dovrebbe parlare di più con la propria coscienza, e fermarsi a riflettere, quando si trova a dover prendere una decisione che da un lato genera profitto per alcuni, mentre dall'altro può danneggiare o generare perdite per altri.

C'è da discutere sulle fonti del diritto e dell'etica e delle conseguenze del loro mancato rispetto. Quelle etiche sono universali e trovano radici antichissime, ne parlava Aristotele come ricerca del comportamento buono e quello cattivo per trovare la felicità⁸.

⁷ Cfr. Enciclica Caritas in Veritate.

⁸ L'Etica Nicomachea di Aristotele è il primo trattato sull'argomento (IV sec. a.C.).

Non parliamo di principi e condotte da tenere previsti dai codici etici delle aziende, ma idealmente di valori universali che sono più vicini alla moralità degli atti umani, e del fatto che non è sufficiente considerare la finalità, come ad esempio il bene di alcuni, per consentire atti che possano arrecare danno ad altri adducendo che le circostanze lo giustificano.

Da un lato è forte l'esigenza di una riduzione del *time to market* del farmaco, specie in casi come i vaccini Covid-19⁹; dall'altro individuata la molecola, fatta l'analisi di mercato (per fortuna in base a codici etici molte case farmaceutiche sono impegnate a portare avanti farmaci per numeri piccoli di pazienti), superate le prime due fasi di sicurezza e tollerabilità (valutazioni in vitro e sugli animali) e la sua efficacia, si passa allo studio sull'uomo da piccoli a grandi numeri (non preoccuparti, approfondiremo queste cose e molte altre, come ad esempio il colonialismo bio etico o le prescrizioni *off-label*). In questa fase tante cose possono andare storte, tant'è che pare che il settore farmaceutico offra enormi spazi agli avvocati. E si può arrivare al ritiro del farmaco. La posta in gioco è alta, chiaro che il gioco è per pochi, o non per molti, dotati di risorse e strategie. Le quindici *big pharma* e pochi altri.

vii) Allora, il tempo stringe, avete trovato o scoperto qualcosa di utile?

Abbiamo cercato, dopo un'analisi che non può pretendere l'eshaustività, di dare alcuni spunti di riflessione che possano guidare i decisori verso un'equilibrata remunerazione dei fallimenti della ricerca¹⁰.

Sì, hai capito bene, il brevetto di un farmaco di successo è di sicuro idoneo a remunerare la ricerca motore di quel farmaco, e una parte dei fallimenti ad esso connessi. Per questo diventano opinabili gli abusi economici dei successi farmaceutici, come nel caso dei vaccini anti Covid-19.

Al contrario, tutta la ricerca che non arrivi ad un farmaco di successo, o che non arrivi nemmeno a un risultato brevettabile, ha bisogno di sostegno economico. Se riuscissimo a remunerare i fallimenti della ricerca utili (mica facile, ma forse siamo riusciti a trovare la quadra in questo lavoro), i prezzi dei farmaci potrebbero venir regolati verso il basso. È in questo modo che pretendiamo di aver dato un piccolo contributo verso una maggiore sostenibilità della ricerca.

Gli sviluppi e adattamenti territoriali di questo nostro lavoro potrebbero anche consentire il fiorire della ricerca nei Paesi in via di sviluppo, notoriamente carenti di laboratori di ricerca o di tecnologie per la produzione di farmaci.

Considera che i tempi relativamente brevi con cui si è potuto disporre di alcuni vaccini anti Covid-19, tanto per fare un esempio (in parte attribuibili a tagli nella sperimentazione clinica e burocrazia

⁹ tant'è che si è proceduto con autorizzazione al commercio in emergenza d'uso.

¹⁰ Sarebbe anche opportuno intervenire su burocrazia (cominciando ad analizzare statisticamente i risultati a livello di Paesi Europei) e spesa farmaceutica (lo chiedono le case farmaceutiche nel nostro interesse, dicono), ma non c'è tempo.

giustificati dall'emergenza) sono riconducibili alla ricerca, non remunerata in senso stretto, di vaccini per altri virus che erano stati individuati come potenziale minaccia pandemica, come la SARS nel 2002, ma che poi non si sono diffusi. Fortunatamente! dirai tu. Ma se sei un laboratorio che ci ha investito, per te è quasi una disgrazia se la SARS non diventa pandemica. Eppure, in ottica di "Open Innovation", anche questa "quasi disgrazia" è stata fondamentale per accelerare i tempi, come detto, per reagire alla vera disgrazia che ha colpito tutto il mondo.

Il fallimento di una ricerca (e magari anche di imprese) è servito in questo caso per il successo di tutto il mondo: ma come avremmo fatto se la ricerca poi fallita non fosse mai iniziata (magari per mancanza di sostegno o per l'incertezza di recuperare i costi)? Ti pare piccolo come problema etico?

Però il cambiamento più difficile e importante sarà quello di noi stessi¹¹ e della nostra mentalità, perché dovremo capire molto velocemente che il benessere individuale è imprescindibile dal benessere collettivo, e viceversa.

La nostra cristiana solidarietà va a chi ha perso l'affetto terreno di qualcuno in questa pandemia, quanti sono o quanti avrebbero potuto essere per loro non fa differenza.

viii) Non c'è più tempo. Dovremmo preoccuparci delle Big Pharma, delle Small Pharma o di cosa?

I ritorni sugli investimenti in R&D del settore negli anni passati si sono contratti¹² fino al 2019, con una ripresa che parte nel 2020¹³.



Deloitte, Centre for Health Solutions, 2021

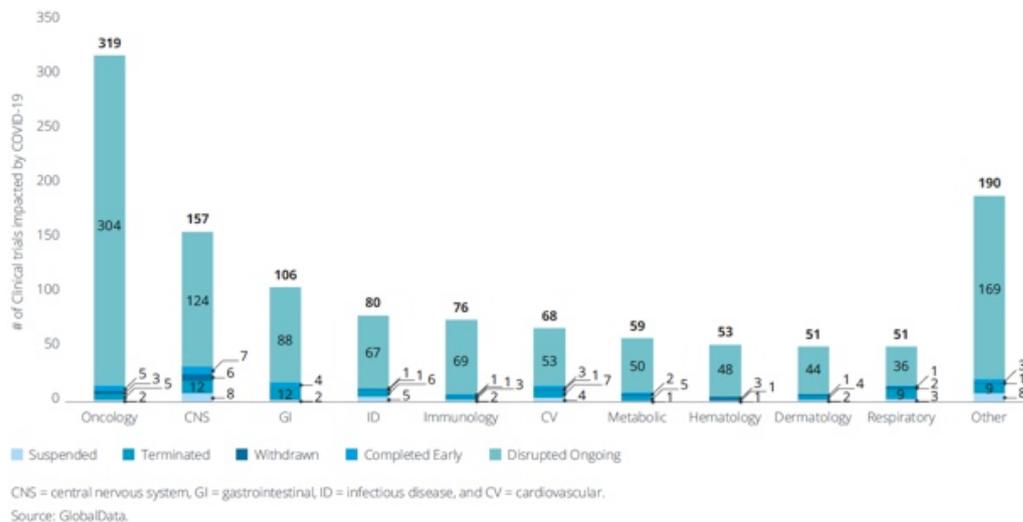
Le zavorre in estrema sintesi derivano dai fallimenti della ricerca, dai costi e tempi sempre maggiori per portare un farmaco in commercio.

Inoltre, l'impegno sul fronte Covid-19 ha rallentato il percorso di altre sperimentazioni tradizionali, in primis quelle nel settore oncologico.

¹¹ Cfr. Cambia-menti, 2014 V.Rossi (<https://youtu.be/n5j8ov9zHo4>)

¹² Il Deloitte Centre for Health Solutions raccoglie ed elabora i ritorni degli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore biofarmaceutico dal 2010. Ultimi dati pubblicati a maggio 2021, cfr. Deloitte *Seeds of change*- May 2021.

¹³ La media risulta dall'aggregazione dei dati delle 15 Big Pharma.



Il Covid-19, tuttavia, ha aperto nuovi e sterminati ambiti per la ricerca, grazie alla commercializzazione dei primi prodotti farmaceutici che hanno fatto ricorso, su grandissima scala, all'RNA messaggero come vettore di informazioni per codificare le proteine e generare una risposta del nostro organismo.

Il nome di due Small Pharma, BioNTech e Moderna, sono oramai noti a tutti, ma fino a ieri erano solo realtà interessanti per pochi addetti ai lavori. Molti dubitavano dell'efficacia delle loro ricerche e sul ricorso all'mRNA per lo sviluppo di farmaci innovativi e sicuri, ma oggi già si intravedono grandi prospettive per la cura del cancro e dell'AIDS.

Non c'è più tempo, almeno per noi, per analizzare come si possa ampliare la flessibilità regolatoria o snellire la burocrazia. Ci sembra un campo minato, ma abbiamo cominciato a camminarci in mezzo durante questo lavoro. Vediamo che il settore attende miglioramenti dagli investimenti in digitalizzazione, tra cui alcuni che consentiranno sperimentazioni virtuali o decentralizzate. Si tratta dell'anello di congiunzione tra Small Pharma e Big Pharma, che non potranno più fare a meno l'una dell'altra per passare dall'intuizione al successo. I mercati ci credono, i loro titoli salgono.

Il settore sta vivendo un processo di profonda trasformazione non solo tecnologica, ma anche in termini di esigenze di attrazione e *retention* di persone con capacità e competenze nei settori del *data science* e bioinformatica, e di bravi leader interdisciplinari che capiscano di AI ed altre tecnologie e che siano aperti a nuovi modelli operativi.

ix) E il vostro contributo?

Comincia ora. Tieniti forte e... buona lettura.

Parte I – Il brevetto farmaceutico a cura di Marianna Capitti

I.1 Qualche opportuno cenno introduttivo sull'istituto brevettuale.

Benché non si voglia tediare il lettore con introduzioni leziose o inutilmente prolisse, qualche cenno introduttivo sull'istituto brevettuale è pur sempre opportuno, se non altro per ragioni di completezza e coerenza espositiva prima di entrare *in media res*.

Ricordiamo brevemente che, in termini giuridici, il brevetto per invenzioni è un titolo di privativa su una invenzione (di prodotto, di procedimento o di nuovo uso, ideata in qualsiasi settore della tecnica) che garantisce al titolare il diritto esclusivo di sfruttare l'invenzione¹⁴ per un certo periodo di tempo (generalmente 20 anni decorrenti dalla data di deposito della domanda) nel territorio per il quale il titolo è concesso. In termini più squisitamente economici, il brevetto rappresenta anche una modalità di gestione dell'innovazione volta a stimolare il progresso tecnico¹⁵.

Storicamente, nonostante le fenomenologie variabili a seconda dei luoghi e dei periodi storici presi in considerazione¹⁶, il brevetto nasce come privilegio sovrano temporalmente e territorialmente limitato, concesso dall'autorità locale agli inventori di soluzioni innovative, tipicamente ideate nel settore della meccanica che, fino a poco meno di 50 anni fa, dominava quasi esclusivamente il panorama della tutela brevettuale.

Nel tempo, l'emergere di nuovi settori della tecnica da un lato, e l'affermarsi dell'economia e del commercio internazionale dall'altro, hanno stimolato un intenso processo di evoluzione del diritto dei brevetti e delle sue fonti che ha portato all'attuale morfologia del sistema brevettuale che, in

¹⁴ Vale la pena precisare che il diritto esclusivo di sfruttamento dell'invenzione concesso con il brevetto non può e non deve essere assimilato al diritto di attuare l'invenzione, che prescinde dalla brevettazione della stessa, coincidendo piuttosto con il diritto di impedire a qualsiasi terzo ogni attività diretta ad attuare e sfruttare economicamente l'invenzione.

¹⁵ La "funzione di stimolo al progresso tecnico" verrà esplorata più in dettaglio nel capitolo successivo. In questa sede, vale la pena rammentare che la suddetta funzione, ad oggi, giustifica l'esistenza ed il ricorso al sistema brevettuale e ne guida (o, perlomeno, ne dovrebbe guidare) l'interpretazione delle sue regole ed è subentrata – non senza polemiche – ad una primissima giustificazione di ispirazione giusnaturalistica secondo la quale la proprietà esclusiva sull'invenzione spetterebbe all'inventore in quanto frutto del suo lavoro. Per approfondimenti sulla funzione economica di incentivo all'innovazione tecnologica dell'istituto brevettuale e sulla evoluzione storica della giustificazione alla concessione di questa privativa v. G. GHIDINI, *Profili evolutivi di diritto industriale* (3°ed.), Giuffrè, 2015, pp. 2 e ss.; A. VANZETTI, V. DI CATALDO, *Manuale di diritto industriale* (7°ed.), Giuffrè, 2015, pp. 377 e ss.; V. FALCE, *Lineamenti giuridici e profili economici della tutela dell'innovazione industriale*, Giuffrè, 2006; W. CORNISH, *Secrecy and the Evolution of an Early Patent System*, in AA. VV. *Patents and technological Progress in a Globalized World. Liber Amicorum Josef Straus*, Springer, 2009, p. 751 e ss.

¹⁶ Si ha prova dell'esistenza di titoli di privativa concessi a tutela di invenzioni ed opere dell'ingegno già a partire dal XV secolo ("*Litterae Patentes*"). L'inizio della legislazione italiana moderna in materia di invenzioni industriali può farsi risalire alla Legge 12 marzo 1855, n. 782 per gli Stati sardi estesa al Regno d'Italia; detta legge, secondo le parole del Ministro Antonio Scajola Senior, segnano in Italia il passaggio storico della tutela brevettuale dall'area del privilegio sovrano a quello del diritto, eliminando così ogni idea di arbitraria concessione di tale tutela. Su questo punto cfr. G. FLORIDIA, *Le creazioni protette*, in P. AUTERI et. al, *Diritto Industriale. Proprietà intellettuale e Concorrenza* (4°ed.), Giappichelli, 2012, pp. 195-196. Per ulteriori approfondimenti in chiave storica cfr. V. MARCHIS, *150 (anni di) invenzioni italiane*, Codice Edizioni, 2011; V. MARCHIS, L. DOLZA, M. VASTA, *I privilegi industriali come specchio dell'innovazione nel Piemonte preunitario: 1814-1855*, La Rosa Editrice, 1992; AA.VV., *Brevetti del design italiano – Originals patents of italian design 1946 – 1965*, a cura di G Bosoni, Electa, 2000; R. FRANCESCHELLI, *Brevetti e Patenti industriali e d'autore nel periodo delle origini*, in *Studi in onore di Alfredo De Gregorio*, Vol. I, Città di Castello, 1955; N. LUCCHI, *I contenuti digitali: tecnologie, diritti e libertà*, Springer Verlag Italia, Milano, 2010.

ragione della natura dinamica degli eventi, è verosimilmente destinata a mutare anche negli anni a venire. Non è un caso, infatti, che quello brevettuale sia un ramo del diritto fortemente *mobile*, oltre che morfologicamente *composito e stratificato*¹⁷.

In particolare, il sistema brevettuale appare *composito* in ragione della diversificazione interna delle regole che lo compongono, le quali si articolano in un corpo centrale di regole generali e in più sotto regimi settoriali. E' celebre, in tal senso, la rappresentazione del sistema brevettuale come un sistema a struttura stellare¹⁸ dotato di un nucleo centrale di norme applicabili alle invenzioni di tutti i settori della tecnica dal quale si articolano sottoinsiemi di regole la cui applicazione, invece, è circoscritta alle invenzioni realizzate in determinati settori della tecnica (quali, ad esempio, il settore chimico-farmaceutico o il settore biotecnologico).

Il sistema appare inoltre *stratificato* in ragione della coesistenza di vari piani normativi: quello nazionale, quello internazionale e quello europeo, ai quali corrispondono titoli brevettuali e discipline sostanziali e procedurali parzialmente diverse ancorché armonizzate.

Provando a riassumere il quadro normativo possiamo dire che sul piano nazionale italiano, la disciplina che regola la concessione e la vita di un brevetto nazionale, concesso dall'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi (UIBM) con validità circoscritta al territorio italiano, è contenuta nel codice civile (artt. 2584- 2591), nel codice della proprietà industriale (CPI, D.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30) e nel relativo regolamento di attuazione (decreto 13 gennaio 2010, n. 33).

¹⁷ cfr. M. CAPITTI, *Problemi attuali e recenti evoluzioni delle regole brevettuali applicate alle invenzioni biotecnologiche*, Tesi di dottorato in Pluralismi giuridici. Prospettive Antiche e attuali, Università degli Studi di Palermo, 2015, che nel qualificare il diritto dei brevetti come ramo dinamico dell'ordinamento afferma che ne influenzano l'evoluzione "(...) *sul piano fattuale, l'innovazione tecnologica, sul piano giuridico, i processi di armonizzazione internazionale e le scelte nazionali di politica legislativa volte alla ricerca di un equilibrio dinamico e flessibile, tra i vari interessi confliggenti che emergono ogniquale volta si ricorra all'istituto brevettuale*". Sulla natura intrinsecamente dinamica del diritto dei brevetti e sulle cause che influiscono sulla sua evoluzione cfr. G. FLORIDIA., *Le creazioni intellettuali a contenuto tecnologico*, in AA. VV. *Diritto Industriale. Proprietà intellettuale e concorrenza*, Giappichelli, 2016, pp. 197-213 e pp. 214-232; N.S. SREENIVASULU, *Law Relating to Biotechnology*, Oxford, Oxford University Press, 2016, p. 73 e ss.; R. ROMANO, «*Le sementi elette di frumento, le nuove varietà di fiori, gli incroci di volatili*» ovvero *cenni sull'evoluzione dell'area del brevettabile*, in G. OLIVIERI, V. FALCE, E. AREZZO (a cura di), *Confini e fronti dell'innovazione biotecnologica per la proprietà intellettuale*, Quaderni di Giurisprudenza commerciale n. 380, Milano, Giuffrè, 2014, pp. 23- 66; V. FALCE, *Lineamenti giuridici e profili economici della tutela dell'innovazione industriale*, Milano, Giuffrè, 2006, pp.74- 83; V. DI CATALDO, *Sistema brevettuale e settori della tecnica. Riflessioni sul brevetto chimico*, in Riv. Dir. Comm., 1985, Vol. I, pp. 277 e ss. Nella letteratura straniera, si vedano invece i contributi di: D. ESTELLE LONG, *Mapping the new geography of Intellectual Property Rights in the 21st Century*, 6 The WIPO Journal, Issue 1, 2014, pp. 26-36 che in generale riflette sul carattere "flessibile" dei diritti di proprietà intellettuale; G. DUTFIELD, *Intellectual Property Rights and the Life Science Industries. A twentieth century history*, Hampshire, Ashgate Publishing Limited, 2003, pp. 49-72; N.S. SREENIVASULU, C.B. RAJU, *Biotechnology and patent law. Patenting living beings*, Delhi, Manupatra, 2008, pp. 19- 62 che riflettono sulla natura dinamica del diritto brevettuale e indagano, in chiave comparatistica, sull'evoluzione delle regole brevettuali stimolata dall'innovazione biotecnologica. Interessante, anche se circoscritto all'ordinamento inglese, la ricostruzione storica di W. CORNISH, *Secrecy and the Evolution of an Early Patent System*, in AA. VV. *Patents and technological Progress in a Globalized World. Liber Amicorum Josef Straus*, Vienna, Springer, 2009, p. 751 e ss.

¹⁸ . VANZETTI, V. DI CATALDO, *Manuale di diritto industriale*, 7°ed., Giuffrè, 2012, p. 382.

Sul piano internazionale coesistono poi svariati accordi (*ex multis*: Convenzione di Parigi, 1883; Patent Cooperation Treaty (P.C.T.), 1970; Convenzione di Monaco sul Brevetto Europeo (C.B.E), 1973; Accordo TRIPs, 1994) adottati dagli Stati con l'intento di armonizzare i regimi brevettuali nazionali e di facilitare la protezione di un'invenzione simultaneamente in più paesi, depositando un'unica domanda internazionale di brevetto anziché diverse domande nazionali/regionali (il cd. Brevetto Internazionale)¹⁹.

Presentando un'unica domanda di Brevetto Internazionale presso gli Uffici WIPO, EPO o UIBM, i richiedenti possono contemporaneamente richiedere la protezione di un'invenzione in un numero elevato di Paesi (si tenga conto che la lista degli aderenti al PCT è di circa 152 Stati) attraverso una procedura articolata in due fasi: quella internazionale gestita da WIPO, nella quale vengono effettuate una sola volta per tutti i paesi di interesse determinate verifiche (quali, l'esame formale della domanda e la ricerca di anteriorità); e, a valle, quella nazionale gestita dagli Uffici competenti i quali, alla luce della normativa nazionale/regionale, esaminano la domanda internazionale di brevetto e i reports di cui alla fase internazionale, decidendo sulla concessione o sul diniego del titolo brevettuale.

La propensione verso l'armonizzazione delle regole brevettuali ha trovato un'esemplare forma di espressione nella Convenzione di Monaco del 1973, attualmente sottoscritta da 38 paesi europei²⁰, istitutiva di un corpo omogeneo di regole sostanziali e della una procedura unica per la concessione di un titolo (il Brevetto Europeo) che equivale ad un fascio di brevetti nazionali efficaci nei paesi di designazione. Il Brevetto Europeo è concesso dall'Ufficio Europeo dei Brevetti (EPO) su domanda del richiedente e conferisce al titolare, una volta espletata la procedura di convalida nazionale nei Paesi designati, i medesimi diritti che deriverebbero da un brevetto nazionale ottenuto negli stessi Stati. Al pari del brevetto internazionale, il Brevetto Europeo non è un titolo unitario e per tale ragione è disciplinato, oltre che alla normativa sostanziale prevista dalla Convenzione di Monaco, dalle normative brevettuali nazionali degli Stati di designazione per gli aspetti residuali non espressamente normati dalla CBE.

Con l'Accordo di Bruxelles del 2013²¹ istitutivo del Brevetto Unitario, si compie un salto concettuale, politico e normativo finora senza precedenti che sposta l'obiettivo dall'armonizzazione all'unificazione delle regole brevettuali nei paesi aderenti all'Accordo. Attualmente, sono 25 i Paesi

¹⁹ Per maggiori informazioni sul Brevetto Internazionale, la procedura PCT e i paesi aderenti alla convenzione è possibile consultare i seguenti link istituzionali: https://uibm.mise.gov.it/images/documenti/1introduzione_al_PCT.pdf; <https://www.wipo.int/pct/en/guide/index.html>; https://www.wipo.int/pct/en/pct_contracting_states.html.

²⁰ L'elenco aggiornato dei paesi aderenti è reperibile sul sito dell'European Patent Office al seguente link: <https://www.epo.org/about-us/foundation/member-states.html>

²¹ cfr. <https://www.consilium.europa.eu/en/documents-publications/treaties-agreements/agreement/?id=2013001>. Per approfondimenti sul tema, cfr: <https://www.iusinitinere.it/il-brevetto-unitario-ed-il-tribunale-unificato-europeo-verso-un-nuovo-sistema-di-tutela-brevettuale-34799>; https://temi.camera.it/leg17/temi/il_brevetto_unitario_europeo; <https://www.giambrocono.com/it/il-brevetto-unitario-europeo.html>

dell'Unione Europea che hanno aderito all'Accordo di Bruxelles. Il Brevetto Unitario, che sarà efficace e operativo soltanto dopo l'entrata in vigore dell'Accordo internazionale sul Tribunale Unificato dei Brevetti (TUB), sarà concesso dall'Ufficio Europeo dei Brevetti (EPO) e consentirà di ottenere contemporaneamente la protezione brevettuale nei 25 Paesi UE aderenti all'iniziativa, affiancando i titoli brevettuali nazionali ed europei attualmente in vigore.

I.2. Il brevetto farmaceutico: oggetto della tutela e peculiarità della disciplina giuridica.

Per brevetto farmaceutico si intende un titolo brevettuale concesso su una invenzione (di prodotto, di procedimento o di nuovo uso) di tipo farmaceutico, cioè specificamente connotata per la finalità terapeutica di cura o di prevenzione. Al di là della connotazione funzionale, l'invenzione farmaceutica è, in ogni caso, nei suoi tratti più elementari, un'invenzione chimica o biotecnologica (perlomeno l'invenzione farmaceutica di prodotto), riguardando essenzialmente molecole di sintesi chimica, molecole naturali purificate, prodotti ricombinanti o derivati dall'ingegneria genetica. Per questa ragione, quando parliamo di invenzioni e/o di brevetti farmaceutici dobbiamo necessariamente anche parlare di invenzioni e brevetti chimici e biotecnologici e tenere a mente, a livello scientifico in primo luogo e a livello giudico in secondo luogo, la profonda interconnessione tra questi tre settori. Sul piano delle regole giuridiche l'interconnessione di questi settori si traduce e si riflette nel carattere composito del sistema brevettuale, del quale abbiamo accennato sopra. Alle invenzioni in campo farmaceutico si applicano, pertanto, non soltanto le regole brevettuali *ad hoc* per il settore farmaceutico, ma anche le regole brevettuali *ad hoc* (e le relative prassi interpretative) elaborate nel tempo specificamente per le invenzioni chimiche e biotecnologiche²². Il *modus procedendi* con cui gli uffici brevettuali verificano il soddisfacimento dei criteri di brevettabilità (novità, originalità, applicazione industriale, liceità) da parte di un'invenzione farmaceutica è infatti largamente coincidente con quello impiegato per le invenzioni chimiche e biotecnologiche dalle quali, come detto prima, le invenzioni farmaceutiche vengono ad essere distinte per la finalità terapeutica di cura o prevenzione.

Quanto alla disciplina delle invenzioni farmaceutiche va senz'altro segnalata la presenza dell'istituto del cd. Certificato di Protezione Complementare (CPP), introdotto in Italia con legge n. 349 del 19 ottobre 1991²³. L'istituto nasce con l'intento di consentire al titolare del brevetto di una invenzione farmaceutica o fitosanitaria, che ha l'ovvio interesse a depositare quanto più tempestivamente

²² cfr. Direttiva 98/44/UE sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche, attuata in Italia con legge n. 78 del 22 febbraio 2006, i cui contenuti sono oggi integralmente trasposti negli artt. 81 quater e ss. del c.p.i.

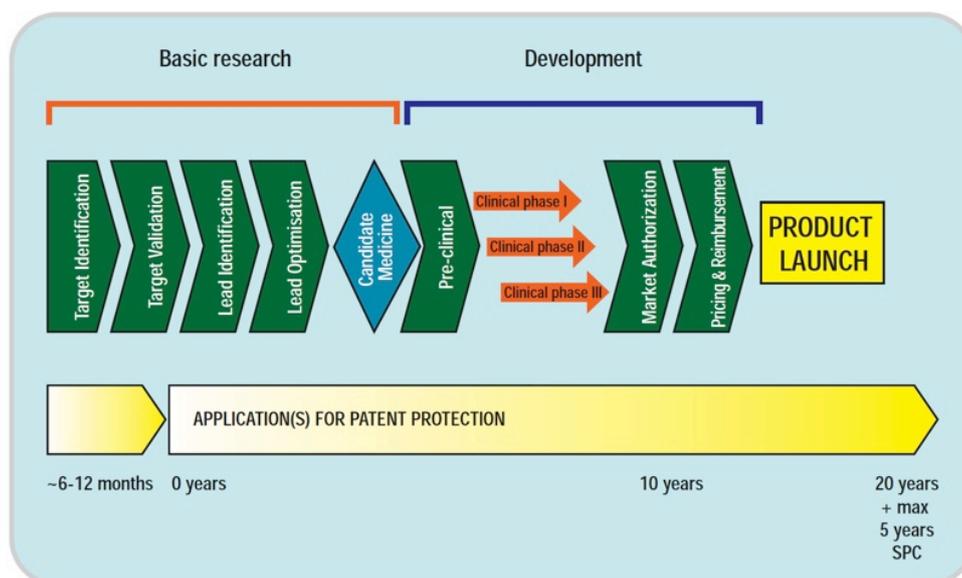
²³ consultabile al seguente link: <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1991-10-19;349!vig=>. Per approfondimenti sul brevetto farmaceutico e i CCP si veda ex multis: c. galli, Equivalenza terapeutica e diritto di brevetto nel settore farmaceutico, in *Il Diritto Industriale*, n. 6, Novembre 2017.

possibile la domanda di protezione dell'invenzione, di "recuperare" i tempi che, dal deposito della domanda di brevetto alla commercializzazione effettiva del prodotto, sono necessari per le sperimentazioni e l'ottenimento dell'autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) da parte dell'autorità competente²⁴ e che provocano una considerevole riduzione del tempo a disposizione del titolare per lo sfruttamento dell'invenzione in regime di esclusiva. Nella sua formula originaria, il CPP consentiva l'estensione del periodo ventennale di brevettuale delle invenzioni farmaceutiche fino ad un massimo di 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, per un totale di 38 anni dalla data di deposito della domanda di brevetto stesso (*sic!*).

Ad oggi, la concessione dei CCP è disciplinata anche in Italia dalla normativa europea (Regolamento 1768/92/CE, oggi 469/2009/CE per i prodotti medicinali (CCP) e dal Regolamento 1610/96/CE per i prodotti fitosanitari (CCPF)). In forza di questa normativa, la durata del certificato è pari al tempo trascorso tra il deposito della domanda di brevetto e la concessione della prima autorizzazione all'immissione in commercio del relativo prodotto in uno stato della Comunità, sottratto di cinque anni. Tuttavia, v'è da sottolineare che il CCP non può mai avere una durata superiore a 5 anni, decorrenti dalla data di scadenza del brevetto di base. Per completezza e in ottica pro-concorrenziale, va segnalato che il 1° luglio 2019 è entrato in vigore il Regolamento (UE) 2019/933 che ha modificato il Regolamento (CE) n. 469/2009 prevedendo alcune eccezioni alla tutela prevista dal certificato di protezione complementare per i medicinali, con l'esplicito obiettivo di promuovere la competitività delle industrie di farmaci generici e biosimilari aventi sede nel territorio dell'UE²⁵.

²⁴ E' possibile che trascorrono anche 10 anni dal deposito della domanda di brevetto al rilascio dell'AIC; tempo che, in assenza di un CCP, ridurrebbe drasticamente la possibilità di sfruttamento esclusivo dell'invenzione.

²⁵ Per sostenere la competitività dei fabbricanti con sede nel territorio dell'UE, il Regolamento (UE) 2019/933 ha introdotto per questi la possibilità di produrre una versione generica o biosimilare di un medicinale protetto da certificato durante il periodo di validità dello stesso, circoscrivendo l'applicazione della deroga per la fabbricazione (il c.d. SPC manufacturing waiver), ai seguenti casi: (a) ai fini dell'esportazione in un mercato non appartenente all'UE in cui la protezione conferita dal certificato sia scaduta o non sia mai esistita; (b) ai fini della creazione, nei sei mesi precedenti la scadenza del certificato, di uno stock destinato ad essere immesso nel mercato dell'UE immediatamente dopo la scadenza del certificato (il c.d. day-1 launch). Il fabbricante è tenuto inoltre ad informare tutti i soggetti coinvolti nella commercializzazione del prodotto che il medicinale oggetto del manufacturing waiver può essere immesso sul mercato solo al di fuori dell'UE. A tal fine, le confezioni di tali medicinali devono essere obbligatoriamente contraddistinte da un apposito logo che indichi chiaramente la destinazione esclusiva del prodotto all'esportazione nei mercati extra - UE. Fino al 01 luglio 2022, ovvero per i primi tre anni a decorrere dall'entrata in vigore del Regolamento, la nuova norma si applicherà ai soli certificati richiesti a partire da tale data. Successivamente, la deroga sarà estesa anche ai certificati richiesti anteriormente alla data di entrata in vigore del regolamento, ma che acquistano efficacia dopo tale data. Sul punto cfr. i seguenti link: <<https://www.egualia.it/it/biosimilari/cosa-sono/perche-un-biosimilare-non-e-un-generico.html>> , <<https://uibm.mise.gov.it/index.php/it/brevetti/certificato-di-protezione-complementare>>.



Dr. S. Merli, I Quaderni di Pharma Star, Notarbartolo&Gervasi²⁶.

Sarebbe riduttivo esaurire il tema della diversificazione delle regole brevettuali per le invenzioni farmaceutiche esclusivamente con quanto sopra riportato. Le regole brevettuali e le prassi degli uffici (anch'essa da non sottovalutare nel processo nomofilattico!) previste e applicate per le invenzioni nei settori della chimica e della biotecnologia (in quanto settori contigui o, se vogliamo, in buona parte sovrapposti a quello farmaceutico) hanno svariate e notevoli refluenze anche sulle invenzioni farmaceutiche; tuttavia, non è questa la sede adatta ad un simile approfondimento per il quale si rinvia all'ampia letteratura già precedentemente citata nelle note²⁷.

I.3. Profili di problematicità etica e giuridica legati alla tutela brevettuale dei farmaci (cenni e rinvio): dall'abolizione del divieto di brevettazione dei farmaci del 1978 all'odierna questione della sospensione dei brevetti sui vaccini antiCOVID19.

La tutela brevettuale per le invenzioni farmaceutiche, quantomeno in Italia, è un fenomeno relativamente recente. Infatti dal 1855 – anno di adozione della prima legislazione italiana moderna in materia di invenzioni industriali– fino al 1978, l'accesso alla tutela brevettuale era preclusa alle invenzioni farmaceutiche²⁸. Il regio decreto 29 giugno 1939, n. 1127 (Testo delle disposizioni

²⁶ https://www.pharmastar.it/binary_files/quaderni/Il_brevetto_nel_settore_Farmaceutico_08752.pdf.

²⁷ Analisi e spunti di riflessione da parte della dottrina su questo tema sono molteplici. Si veda, in riferimento alle problematiche di applicazione e adattamento delle regole brevettuali generali al settore chimico e biotecnologico: v. di cataldo, *Biotechnologie e diritto. Verso un nuovo diritto e verso un nuovo diritto dei brevetti*, in AA.VV., *Studi di Diritto Industriale in Onore di Adriano Vanzetti*, Milano, Giuffrè, Vol. I, 2004, pp. 474-476; R. Romano, *Brevetti e artefatti biologici*, Quaderni di AIDA n. 22, Torino, Giappichelli, 2012, p. 3. D.L. BURK, M.A. LAMLEY, *Is Patent Law Technology-Specific?*, in BTLJ, Vol. 17, 2002, p. 1155 e ss.; R. LEVINE, *A Patent System for the 21st Century*, in *Issues in Science*; N. GROENENDIJK, *The European patent system: dealing with emergine technologies*, in *Innovation: The European Journal of Social Science Research*, Vol. 24, Nos. 1-2, 2011, pp. 85- 105, disponibile al seguente link: <<https://www.utwente.nl/en/bms/csd/research/Kica%20en%20Groenendijk%202011.pdf>>.

²⁸ cfr. nota 3. L'art. 6 della legge n. 782 del 1855 così recitava “*Non possono costituire argomento di privativa: [omissis] I medicamenti di qualunque specie.*”

legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali) che riformava la materia della privativa industriale in Italia, in continuità con il divieto espresso dalla legge sabauda del 1855, continuava ad escludere ai sensi dell'art. 14, comma 1, la tutela brevettuale per i farmaci, segnatamente per i “*medicamenti e i processi diretti a produrli*”.

Le ragioni sottese a tale esclusione coincidevano con il timore di derive illecite e speculative che il regime di privativa avrebbe potuto favorire a danno dei malati e del mercato, collegati in particolar modo al rischio di incidere negativamente sulla libera produzione e commercializzazione dei farmaci brevettati da un lato, e di un aumento speculativo dei prezzi di vendita, dall'altro. Intorno a tale *ratio legis* si venne a polarizzare un acceso dibattito politico e culturale, prima ancora che giuridico, tra i sostenitori e i contrari, del quale le convulse vicende normative del trentennio compreso tra gli anni '40 e '70 del secolo scorso sono un eloquente riflesso²⁹.

A questo proposito corre l'obbligo di segnalare che l'art. 16 del r.d.l. 13 settembre 1934, n. 1602 (Privative industriali e marchi di fabbrica e di commercio) – regio decreto che esprime il primo tentativo di riforma della materia industriale in Italia successivo alla legislazione sabauda del 1855 – circoscriveva il divieto di brevettazione ai medicinali, ammettendo invece la concessione di privativa per i procedimenti utili al loro ottenimento. È noto che detto regio decreto non entrò mai in vigore a causa della mancata adozione del regolamento cui l'art. 134 del predetto r.d.l. ne condizionava l'entrata in vigore. Parte dei contenuti del r.d.l. del 1934 venne trasfusa nel testo del r.d.l. n. 1127 del 1939, chiamato ad “*integrare, modificare e sopprimere*” le disposizioni dell'abrogato r.d.l. del 1934. In particolare, l'art. 2 del nuovo regio decreto, disponeva il differimento di attuazione dell'art. 16, comma secondo, del r.d.l. del 1934 riguardante le invenzioni dei processi per medicinali, innescando così un'apparente antinomia con l'allora vigente articolo 14, comma primo, del r.d.l. del 1939 che, di contro, estendeva il divieto di brevettazione anche ai procedimenti³⁰.

Come detto, è soltanto nel finire degli anni '70, con la sentenza della Corte Costituzionale **n. 20 del 9 marzo 1978**³¹, che in Italia cade il divieto di brevettazione dei farmaci, per effetto della declaratoria di incostituzionalità del primo comma dell'art. 14 del r.d.l. n. 1127/1939 per contrarietà agli artt. 3, 9, 41, 42 e 43 della Costituzione.

²⁹ Per una attenta ricostruzione delle vicende normative si veda R. PARDOLESI, *Sul divieto di brevettazione di farmaci*, in Foro it., 1978, I, 809.; si veda anche C. CASONATO, *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, Rivista AIC, n.4/2017 reperibile online al seguente link: https://www.rivistaaic.it/images/rivista/pdf/4_2017_Casonato.pdf.

³⁰ Sul punto si veda più approfonditamente la Sentenza della Corte Costituzionale n. 20 del 9 marzo 1978 che ripercorre i suddetti passaggi e, richiamando precedente giurisprudenza della stessa Corte sulla presunta antinomia, afferma che nessuna antinomia può aver luogo tra una norma vigente ed una mai entrata in vigore, di guisa che quello della brevettabilità dei processi per medicinali resta un principio legislativamente accolto nel 1934, ma privo di operatività anche interpretativa in quanto mai attuato ed entrato in vigore.

³¹ Il testo integrale della sentenza è reperibile al seguente indirizzo web: https://www.cortecostituzionale.it/actionSchedaPronuncia.do?param_ecli=ECLI:IT:COST:1978:20

In particolare, dopo aver ricostruito la *ratio legis* della norma alla luce degli atti parlamentari, la Corte ha osservato che il divieto di brevettazione dei prodotti farmaceutici e dei procedimenti atti a produrli implica un trattamento differenziato per gli inventori e per le invenzioni del settore farmaceutico rispetto ad altri settori industriali del tutto privo di “*fondamento razionale*”³² e, come tale, lesivo anzitutto del principio di eguaglianza sancito dall’art. 3 della Costituzione sia in rapporto alla tutela del diritto personale dell’inventore sia alle situazioni economiche di vantaggio cui dà luogo la esclusiva derivante dal brevetto. La Consulta, infatti, ha escluso ogni relazione di congruità e strumentalità tra la disciplina derogativa da un lato, e gli interessi di rilievo costituzionali della tutela della salute (art. 32)³³ e della promozione della ricerca scientifica (art. 9)³⁴ dall’altro, assorbendo in tal modo anche le censure inerenti la violazione degli artt. 41 e 42 della Costituzione di cui all’ordinanza di remissione.

Nell’affermare la contrarietà dell’art. 14, primo comma, del r.d.l. n. 1127 del 1939 con l’art. 41 della Costituzione (libertà di impresa), la Consulta ha rilevato come il divieto di brevettazione non soltanto crei uno svantaggio tra gli imprenditori del settore produttivo farmaceutico (nonché alcuni imprenditori di questo nei confronti dei loro concorrenti) rispetto agli imprenditori di altri comparti,

³² Con le parole della Corte: “*In realtà, negli ultimi anni la presa di coscienza della sopravvenuta mancanza di ogni fondamento razionale della deroga è cresciuta di pari passo con l’affermarsi del valore della ricerca scientifico-tecnica e del dovere della Repubblica di promuoverla; con la più elevata capacità dell’industria farmaceutica italiana di organizzare la ricerca, anche in rapporto alle condizioni di competitività con quella degli altri paesi; ed infine con le più intense relazioni con i mercati esteri, particolarmente nell’ambito degli stati appartenenti alla organizzazione del Consiglio d’Europa ed a quella della Comunità economica europea (come è attestato dalle convenzioni stipulate dal governo italiano, tutte orientate a restringere o a eliminare radicalmente la possibilità di vietare la brevettazione in singoli settori).*”.

³³ Nel riferirsi alla tutela della salute la Corte Costituzionale sceglie parole forti e significative e afferma che “*ad esso devono coordinarsi, quali mezzi al fine, la disciplina del prezzo dei medicinali, la loro presenza sul mercato in quantità sufficiente, ed infine, ma non certo come ultimo fattore, la ricerca scientifica e tecnica organizzata nell’ambito dell’industria farmaceutica. Naturalmente, il coordinamento di questi fattori, perché sia raggiungibile l’obiettivo di interesse generale rappresentato dalla tutela della salute pubblica, deve risultare equilibrato, non sacrificandosi dunque in misura grave nessuno di essi. Ma la disciplina attuale sacrifica appunto la componente della ricerca scientifica e tecnica, essenziale ormai per assicurare l’ulteriore progresso nel settore della produzione farmaceutica*”; continua aggiungendo che “*la non congruità con l’interesse generale alla tutela della salute viene in evidenza ove si consideri la sproporzione tra il mezzo prescelto (divieto di brevettazione) e la possibilità di soddisfare quell’interesse con mezzi più rispettosi del principio di eguaglianza*”.

³⁴ Ancora una volta, sono significative le parole scelte dalla Consulta su questo punto: “*La necessità di “promuovere” la ricerca (art.9 Cost.), cioè di predisporre per l’avvenire le condizioni idonee alla sua esplicazione ed al suo sviluppo, è in contrasto radicale con la deroga dell’art. 14, primo comma, della legge n. 1127 del 1939. E ciò per almeno due ragioni [omissis...] una delle finalità del conferimento dei diritti patrimoniali derivanti dalla brevettazione è quella di incentivare la ricerca, coprendo innanzitutto le ingenti spese che comporta la sua organizzazione ed il suo svolgimento. Spetterà poi all’autorità che stabilisce i prezzi valutare quale margine di guadagno, al di là della copertura di questi e di altri costi, debba spettare al titolare del brevetto. [Omissis...] da un secondo punto di vista, [Omissis...] l’art. 14, primo comma, non solo non concorre a promuovere la ricerca, ma pone in condizione di svantaggio le imprese che organizzano la ricerca stessa rispetto a quelle che si avvalgono, puramente e semplicemente, della possibilità di imitare le invenzioni altrui, realizzate in Italia ed all’estero. In definitiva, nell’ambito del nostro ordinamento, si verificano insieme la disincentivazione della ricerca e la violazione dell’art.3, primo comma, Cost., giacché vengono trattate in modo eguale situazioni profondamente diverse. Né si può riparare al trattamento eguale di situazioni diseguali con la fissazione autoritativa dei prezzi, perché questi, per intrinseca necessità, non possono certo essere differenziati a vantaggio dell’impresa che ha organizzato la ricerca da cui è derivata l’invenzione del prodotto farmaceutico o del processo di fabbricazione.*”

ma ponga altresì in condizione deteriore gli stessi autori di invenzioni industriali dipendenti da datori di lavoro nel settore farmaceutico “*non potendo essi, a seguito del divieto di brevettazione, acquisire l'equo premio o il corrispettivo che la normativa vigente ricollega all'ottenimento del brevetto.*”

Infine, con riferimento alla violazione dell'art. 9 della Costituzione, la Corte ha osservato come la necessità di "promuovere" la ricerca scientifica, cioè di predisporre per l'avvenire le condizioni idonee alla sua esplicazione ed al suo sviluppo, sia in contrasto radicale con il divieto di brevettazione nel settore farmaceutico, dato che una delle finalità della privativa brevettuale è proprio quella di incentivare la ricerca, coprendo innanzitutto le ingenti spese che comporta la sua organizzazione ed il suo svolgimento.

Come osservato anche in dottrina, la sentenza della Consulta ha catalizzato un processo di apertura del sistema brevettuale che l'adesione dell'Italia alla Convenzione di Monaco (ratificata con legge n. 260 del 26 maggio 1978) avrebbe comunque reso necessario, non essendovi all'interno della CBE alcun divieto esplicito né differenziazione di trattamento tra invenzioni farmaceutiche e invenzioni in altri settori della tecnica, ad eccezione delle esclusioni alla brevettabilità previste all'art. 53 CBE³⁵, lett. b) e c) per le invenzioni di nuove varietà vegetali³⁶ e per i metodi di trattamento chirurgico, terapeutico e diagnostico³⁷.

³⁵ Cfr. art. 53 CBE: «**Art. 53 Eccezioni alla brevettabilità.** Non vengono concessi brevetti europei per: a) le invenzioni il cui sfruttamento commerciale sarebbe contrario all'ordine pubblico o al buon costume; tale contrarietà non può essere dedotta dal solo fatto che lo sfruttamento è vietato da una disposizione legale o amministrativa in tutti gli Stati contraenti o in parte di essi; b) le varietà vegetali o le razze animali come pure i procedimenti essenzialmente biologici per l'ottenimento di vegetali o di animali. Tale disposizione non si applica ai procedimenti microbiologici e ai prodotti ottenuti mediante questi procedimenti. c) i metodi di trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale. Tale disposizione non si applica ai prodotti, in particolare sostanze o miscele di sostanze, destinati all'utilizzazione in uno di questi metodi.» Le eccezioni alla brevettabilità prevista dalla CBE ai sensi dell'art. 53 sono sottese da ragioni profondamente diverse tra loro, come meglio illustrato nelle note successive.

³⁶ L'eccezione alla brevettabilità previste per le varietà vegetali è giustificata dall'introduzione, già nel 1961 con la Convenzione internazionale di Parigi per la protezione delle nuove varietà vegetali, di un sistema di regole apposite per la tutela delle innovazioni in campo vegetale (la cd. protezione varietale). Tale disciplina ad hoc venne introdotta con l'intento di apprestare un titolo di privativa anche per le invenzioni vegetali alle quali, per le peculiarità del settore dei prodotti (viventi) oggetto della tutela, non si ritenne opportuno applicare le regole brevettuali generali. Ad oggi, i due sistemi di tutela (varietale e brevettuale) coesistono: può accadere, infatti, che coesistano un brevetto di invenzione su una pianta e una privativa varietale su una specifica varietà della pianta brevettata. Ciò è possibile in virtù del mutato panorama tecnico-scientifico ed industriale e, in particolare, dell'accesso alla tutela brevettuale delle invenzioni in campo biotecnologico, dell'uso di tecniche di ingegneria genetica per l'innovazione vegetale e della conseguente possibilità di cumulare la privativa varietale e il brevetto sulla medesima invenzione vegetale con ovvi problemi di coordinamento, che alimentano gli studi e le proposte di nuove forme di coesistenza tra il sistema varietale e quello brevettuale. Per maggiori approfondimenti, v. ex multis: M. LENBEN, *The Overlap between Patent and Plant Variety Protection for Transgenic Plants: Problems and a Solution* (May 2006). Available at SSRN: <<https://ssrn.com/abstract=924343> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.924343>>; M. JANIS, J. KESAN, *Intellectual property protection for plant innovation: unresolved issues after J.E.M. v. Pioneer*, in Illinois Public Law Research Paper n. 3, 2003, disponibile sul sito ssrn.com e su researchgate.net: <https://www.researchgate.net/publication/11055060_Intellectual_Property_Protection_for_Plant_Innovation_Unresolved_Issues_After_JEM_v_Pioneer>.

³⁷ La *ratio* sottesa alla esclusione della tutela brevettuale per i metodi di trattamento chirurgico, terapeutico e di diagnosi coincide con ragioni di coercibilità ed effettività della tutela inibitoria funzionale allo *ius excludendi alios*. Come osserva G. FLORIDIA, *Le invenzioni*, in AA. VV. *Diritto Industriale. Proprietà intellettuale e concorrenza*, Giappichelli, 2016,

Riteniamo che i ragionamenti svolti dalla Corte Costituzionale nella sentenza n. 20 del 1978 siano ancora oggi attuali e possano essere utilmente recuperati e spesi nel dibattito che in questi mesi sta interessando non soltanto gli Stati e i tecnici, ma anche e soprattutto l'opinione pubblica. Il dibattito in questione riguarda, com'è noto, la proposta di sospensione dei brevetti sui vaccini anti-COVID19 che, in vero, trae origine dalla richiesta di India e Sud Africa di sospendere le previsioni di cui alle Sezioni 1, 4, 5 e 7 della Parte II (riguardanti i diritti di copyright, disegni industriali, brevetti e know how) e la Parte III (riguardante *l'enforcement* dei diritti brevettuali in caso di contraffazione) dell'accordo TRIPs, in funzione del contenimento, della prevenzione e del trattamento del COVID-19³⁸.

Esaminando in dettaglio la proposta formulata da India e Sud Africa emerge quanto segue:

- la sospensione richiesta (cd. Waiver) ha, in astratto, una portata molto ampia, interessando previsioni del TRIPs che riguardano anche altri diritti IP e non soltanto i brevetti, posto che il Waiver è inteso a favorire l'accesso e la produzione non soltanto di vaccini antiCOVID19, ma più in generale di medicinali antiCOVID19 (mascherine, respiratori, etc.);
- Il Waiver, per quanto temporaneo, resterebbe valido per un diverso numero di anni (non ancora definito) e verrebbe riesaminato annualmente a cura del Consiglio Generale del WTO, per verificarne gli effetti;
- la sospensione sarebbe applicabile a qualsiasi Stato membro del WTO, non soltanto ai *Least Developed Countries*;
- la sospensione, in quanto derogatoria rispetto ai principi generali fissati dal TRIPs, necessita di una decisione della Conferenza Ministeriale del WTO ed implica una modifica dell'accordo TRIPs.

Le ragioni sottese al Waiver consistono nella necessità di far fronte al problema dell'approvvigionamento del vaccino in vari Paesi del mondo, ad accelerarne la produzione, a commercializzarlo a prezzi accessibili e, più in generale, a favorire lo *scale-up* delle attività di ricerca, dello sviluppo, della produzione e della fornitura di prodotti medici essenziali per combattere il virus COVID19.

pp.220-221, "ha senso attribuire la tutela brevettuale o comunque qualsiasi altra forma di tutela basata (omissis) sull'inibitoria nei confronti di terzi, in quanto tale inibitoria sia suscettibile di esecuzione potendo essere garantita distruggendo ciò che viene fatto in violazione dell'inibitoria nel caso delle invenzioni di prodotto oppure distruggendo i mezzi preordinati all'attuazione dei procedimenti brevettati. Quanto al rapporto tra il metodo e lo strumento della sua attuazione, è ovvio che il problema della sussistenza dell'attività inventiva si pone negli stessi termini in cui si pone il rapporto tra scoperta ed invenzione (omissis)."

³⁸ Il documento ufficiale contenente la proposta di Waiver formulata da India e Sud Africa è consultabile sul sito del World Trade Organization (WTO) al seguente link: <https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/IP/C/W669.pdf&Open=True>. Per un commento alla proposta di Waiver si veda il documento al seguente link: < https://msfaccess.org/sites/default/files/2021-05/COVID_TechBrief_MSF_AC_IP_TRIPSWaiverQ%26A_ENG_27May2021-2.pdf>.

Le opinioni aggregatesi intorno alla proposta di India e Sud Africa sono varie e diverse e non si vuol certo qui banalizzarle, tuttavia l'esigenza analitica e di razionalizzazione del discorso ci portano inevitabilmente a ricondurre la molteplicità di tesi e opinioni a due grandi macro-insiemi: quello dei favorevoli e quello dei contrari al Waiver. Purtroppo, però, il dibattito pubblico – come in un metaforico gioco del telefono senza fili – ha un po' deformato il contenuto originario della proposta concentrandosi semplicemente sulla generica proposta di "sospensione dei brevetti sui vaccini antiCOVID".

In verità, come detto sopra, la proposta formulata è molto più complessa sia nel suo contenuto sia nei suoi effetti, così come molto complessi sono i fattori che debbono essere presi in considerazione nel decidere le sorti della stessa³⁹.

Da un lato, i favorevoli al Waiver vedono nella temporanea sospensione dei diritti di proprietà intellettuale una possibile soluzione al problema dell'approvvigionamento e dell'accesso alle cure contro il COVID19, in quanto consentirebbe ad altre società farmaceutiche di 1) riprodurre i vaccini esistenti e 2) aumentare sostanzialmente la produzione, in modo da garantire adeguate coperture anche ai Paesi in via di sviluppo. Tuttavia, nel fare tali considerazioni non si tiene conto del fatto che le difficoltà nel reperire i vaccini non sono necessariamente né esclusivamente dovute alla presenza di brevetti⁴⁰. Infatti, i fattori in grado di influenzare la produzione del vaccino possono essere svariati e riguardare, a titolo meramente esemplificativo, il *know how* necessario ad eseguire il procedimento produttivo in maniera sicura ed efficiente⁴¹ come la (in)disponibilità delle materie prime o della manodopera. Inoltre il Waiver non comporta un automatico accesso alle materie prime e/o alle infrastrutture necessarie per realizzare il vaccino⁴². La liberalizzazione, pertanto, consentirebbe sì di superare il problema dell'esclusiva, ma non di risolvere quello della realizzazione del farmaco. Inoltre, alla scarsità di materie prime e strutture adeguate, si aggiunge il tema della disponibilità di

³⁹ Ricordiamo brevemente il calendario che riguarda i negoziati sulla proposta Waiver: (i) la proposta di Waiver risale al 2 ottobre 2020; (ii) un primo confronto sul testo della proposta ha avuto luogo presso il General Council del WTO il 30 aprile 2021; (iii) un secondo ed ultimo confronto si è svolto il 5 e il 6 maggio 2021, in questo ultimo nessuna decisione è stata raggiunta e i lavori sono aggiornati alla Conferenza Ministeriale del WTO che si terrà il prossimo 30 novembre 2021.

⁴⁰ F. BOSCARIOL DE ROBERTO, *Non è il brevetto l'ostacolo al reperimento dei vaccini anti Covid* <https://www.aboutpharma.com/blog/2021/05/05/non-e-il-brevetto-lostacolo-al-reperimento-dei-vaccini-anti-covid/>; cfr. anche Editoriale in *The International Journal of Science*, April 2021, reperibile al link < <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-00863-w/d41586-021-00863-w.pdf>>

⁴¹ Così come accade per le ricette culinarie, anche la descrizione dell'invenzione presente nel brevetto – che è preordinata a consentire l'attuazione della invenzione rivendicata - non include necessariamente tutte quelle eventuali informazioni e/o istruzioni ulteriori che sono un presupposto dell'invenzione, ma non sono state proceduralizzate in forma scritta nel brevetto (d'altronde, per un preparare un soufflé o un babà, non è sufficiente avere una buona ricetta... ma occorre un ottimo cuoco, ingredienti di qualità e una cucina attrezzata!)

⁴² A. SANTOS RUTSCHMAN & J. BARNES-WEISE, *The covid-19 vaccine patent waiver: the wrong tool for the right goal*, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=384048 6

personale con adeguate competenze tecniche che, se distolto da un sito di produzione per seguirne un altro, potrebbe compromettere la capacità di produzione del primo sito.

Dall'altro, i contrari al Waiver rilevano come la sospensione possa non essere una soluzione idonea ed efficace ai problemi sopra illustrati, facendo leva – tra le altre cose- anche sulla funzione incentivante dei diritti IP. Le argomentazioni addotte al rigetto del Waiver e al mantenimento dei diritti brevettuali sui medicinali antiCOVID19 possono essere riassunte come segue:

- la tutela brevettuale e la presenza di brevetti su prodotti e procedimenti sottesi ai brevetti sui vaccini antiCOVID19 hanno favorito l'addivenire, in tempi relativamente rapidi, alle soluzioni vaccinali attualmente in uso⁴³;
- la tutela brevettuale permette ai titolari dell'invenzione brevettata di recuperare i costi sostenuti per la messa a punto dell'invenzione;
- parlare di sospensione dei brevetti è più uno slogan che un'operazione concretamente perseguibile, atteso che i brevetti sui vaccini antiCOVID19 sono stati concessi su un prodotto, per la cui messa a punto è stato necessario utilizzare prodotti e tecniche brevettate da una molteplicità di soggetti. Per questa ragione, la sospensione dei brevetti sui vaccini antiCOVID19, avrebbe inevitabilmente degli effetti anche sui brevetti dai quali essi dipendono⁴⁴;
- esistono diversi strumenti giuridici e politici che possono essere utilizzati per ovviare al problema dell'approvvigionamento e favorire la produzione e la commercializzazione dei medicinali antiCOVID19⁴⁵.

Come team dedito alla stesura di questo lavoro, sentiamo di condividere le preoccupazioni etiche relative all'approvvigionamento dei medicinali antiCOVID19, tuttavia riteniamo che quella della sospensione dei diritti IP e, in particolare dei brevetti, non sia la strada da percorrere. Lo

⁴³ Sul punto cfr. Il Position Paper del Gruppo italiano di AIPPI, disponibile al seguente link: <https://aippi.it/comunicati/vaccini-e-brevetti-la-posizione-di-aippi/>; C. GALLI, *Brevetti e Vaccini, l'abolizione è una strada senza uscita*, in *Corriere della Sera*, 2 marzo 2021 leggibile al seguente link <https://www.corriere.it/opinioni/21_marzo_02/brevetti-vaccini-l-abolizione-strada-senza-uscita-f1888f54-7b2a-11eb-a9cc-1eebe11a6a7c.shtml>

⁴⁴ C. GALLI, v. nota precedente. Per indicazioni di dettaglio in merito alla rete di brevetti su cui poggiano gli attuali brevetti dei vaccini antiCOVID19 si veda: D. SHORES, *The mRNA IP and Competitive Landscape Through One Year of the COVID-19 Pandemic-Part I*, in *JdSupra.com*, reperibile al seguente link: <<https://www.jdsupra.com/legalnews/the-mrna-ip-and-competitive-landscape-1115681/>> (12 aprile 2021). ID., *The mRNA IP and Competitive Landscape: Translate BIO; Arcturus; eTheRNA and Other Startups; and LNP Technology (Part II)*, in *JdSupra.com*, reperibile al seguente link <<https://www.jdsupra.com/legalnews/the-mrna-ip-and-competitive-landscape-8652492/>> (3 maggio 2021) e ID. *The mRNA Patent and Competitive Landscape: Pioneers, Litigation Outlook and Big Pharma's Next Moves (Part III)*, in *JdSupra.com*, reperibile al seguente link <<https://www.jdsupra.com/legalnews/the-mrna-patent-and-competitive-7682620/>>.

⁴⁵ A favore dell'uso delle licenze obbligatorie v. G.martinez, *Compulsory licensing: A solution to the current debate on anti-covid vaccines?* disponibile online al seguente link <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=08e57073-a0ba-4ec8-b64b-3df94899a6fe>.

argomenteremo nel corso di questo lavoro, a conclusione del quale intendiamo offrire possibili soluzioni e spunti di riflessione per risolvere i problemi sopra elencati e quelli che, nel corso dello studio, ci sono apparsi come altri problemi collegati al brevetto farmaceutico, meritevoli di attenzione e studio.

Parte II – Monopoli e concorrenza a cura di Francesca Grifi

II.1 L'istituto brevettuale: caratteristiche e funzioni della privativa industriale definita come un "monopolio ricco di anticorpi" (cenni).

Autorevole dottrina ritiene che la disciplina brevettuale “*dischiuda una significativa ricchezza di quei lineamenti pro-concorrenziali, e pro-conoscitivi, che fungano da “anticorpi” rispetto a non poche... esondazioni del potere escludente oltre gli argini della funzione protettiva “essenziale” dell’istituto*”⁴⁶.

Il monopolio conferito dalla tutela brevettuale consente al titolare di escludere gli altri dal produrre, utilizzare, vendere o comunque trarre profitto da qualsiasi cosa coperta dal brevetto in tutti i Paesi in cui questo sia stato registrato.

Se, quindi, è indubbio che il sistema brevettuale conferisce al titolare del diritto un certo grado di potere di mercato, è tuttavia questione da analizzare - in dettaglio e caso per caso - se tale potere possa costituire una minaccia per l'equilibrio concorrenziale del mercato.

Il diritto di brevetto è finalizzato a proteggere il titolare contro il rischio di perdite da *free riding* economicamente significativo e solo per quanto attiene alla specifica soluzione tecnica da lui descritta e rivendicata.

Si ritiene che la prospettiva di ottenere una tutela brevettuale rappresenti di per sé un incentivo affinché i soggetti attivi nel campo della ricerca e sviluppo investano in aree che altrimenti sarebbero prive di fondi⁴⁷.

Il brevetto, infatti, consente di allocare:

- a) il rischio di non recuperare i costi di ricerca e sviluppo (rischio che comprende gli investimenti falliti nel percorso che ha portato all'invenzione brevettata), interamente e solo su inventori e investitori; e
- b) il costo dell'invenzione a valle, e pro quota, sui soli fruitori dell'innovazione.

Ogni diversa forma di finanziamento – da quello pubblico alla ricerca-sviluppo alle facilitazioni o agevolazioni all'invenzione – graverebbe sullo Stato e, dunque, sull'intera collettività.

Ne discende che i rischi di “monopolizzazione” non sono collegabili all'esercizio del brevetto in sé, quanto piuttosto ad abusi del potere escludente, che consentono al titolare di potenziarne l'effetto oltre il limite necessari e sufficienti per il conseguimento della funzione protettiva “essenziale”.

Ad alterare l'equilibrio concorrenziale del mercato sarebbero pertanto fenomeni di uso strumentale

⁴⁶ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale* 2015, pagg. 96 e 97.

⁴⁷ ANA SANTOS RUTSCHMAN & JULIA BARNES-WEISE, *The COVID-19 vaccine patent waiver: the wrong tool for the right goal*, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3840486

del brevetto, quali, per esempio la ‘brevettazione strategica’. Sono esempi specifici di tale fattispecie le strategie di “*wrap around*” che si sostanziano nella creazione di *patent clusters* o *thickets*⁴⁸, vale a dire il deposito, simultaneo o immediatamente successivo a quello del brevetto ‘principale’, di una serie di domande che sviluppano ulteriormente una certa porzione della innovazione protetta dal primo brevetto. E il cosiddetto *evergreening* del brevetto⁴⁹: il deposito di brevetti secondari, caratterizzati da innovazione minimale, tipicamente poco prima della scadenza di quello principale, con la finalità di prolungare artatamente la durata della protezione dell’invenzione principale⁵⁰.

Nel settore farmaceutico la privativa intellettuale ha, inevitabilmente, ripercussioni sociali. Le imprese del settore fanno leva sul fatto che i farmaci richiedono anni di ricerca e sviluppo e che devono affrontare i rischi della sperimentazione, delle approvazioni e del mercato. Tale privativa, inoltre, incentiva il titolare del brevetto a investire anche successivamente sull’invenzione, al fine di individuare modalità di produzione più efficienti o nuovi utilizzi⁵¹. Il *discrimen* per tracciare una giusta linea di confine tra deposito di privative finalizzato a tutelare l’innovazione dell’impresa e il deposito strumentale, ma pur sempre lecito per il diritto brevettuale, di titoli di protezione con l’unica finalità di arrecare un danno ai genericisti, potrebbe cogliersi nella prova della mancata attuazione del trovato, unitamente alla consapevolezza dell’aver richiesto ed ottenuto la tutela per fini diversi da quelli tutelati e promossi dal diritto brevettuale. Come noto, infatti, l’ordinamento brevettuale attribuisce il diritto esclusivo di sfruttamento economico a fronte della disseminazione dell’invenzione, nel senso più ampio del termine. Intesa, dunque, vuoi come divulgazione immediata dell’oggetto del brevetto, vuoi come attuazione dell’invenzione medesima.

Il primo e unico caso italiano di “brevettazione strategica” riguarda proprio una nota casa farmaceutica, la quale, attraverso lo strumentale deposito tardivo di un brevetto divisionale⁵², di fatto

⁴⁸ Sui *patent thickets* si vedano, *inter alia*, BESSEN, *Patents Thickets: Strategic Patenting of Complex Technologies* (2002), disponibile al sito <http://www.researchoninnovation.org/thicket.pdf>; SHAPIRO, *Navigating the Patent Thicket: Cross Licenses, Patent Pools, and Standard-Setting in Innovation Policy and the Economy I*, a cura di Jaffe, Lerner e Stern, Boston, MIT Press, 2001, 119; COHEN-NELSON-WALSH, *Protecting their Intellectual Assets: Appropriability Conditions and Why US Manufacturing Firms Patent (or Not)*, NBER Working Paper no. W7552 (2000), disponibile al sito <http://www.nber.org/papers/w7552>.

⁴⁹ COMMISSIONE EUROPEA, *Pharmaceutical Sector Inquiry*, *supra* nota 24, § 480.

⁵⁰ *Ibidem*, §§ 987 e ss.

⁵¹ Si pensi al caso del sildenafil (Viagra) originariamente testato e brevettato per combattere l’ipertensione. Quando il farmaco ha causato erezioni nei partecipanti maschili al test, Pfizer ha iniziato le sperimentazioni per combattere le disfunzioni erettili, ottenendo l’approvazione e vendendo pillole per milioni di dollari nei termini della tutela brevettuale. Il sildenafil ha poi ottenuto l’approvazione anche per lo scopo originale. Ciò a dimostrazione del fatto che la privativa incentiva l’approfondimento della ricerca da parte dell’inventore iniziale. W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁵² Uno dei principi fondanti l’ordinamento brevettuale europeo e nazionale è il c.d. *principio dell’unità dell’invenzione* (art. 82 CBE e art. 161 c.p.i.), in base al quale ogni brevetto può avere ad oggetto una ed una sola invenzione. Di conseguenza, se un esaminatore si rende conto che la domanda di brevetto contiene un’abbondanza di materiale inventivo tale da poter metter capo a più contributi tecnici, dovrà chiedere all’inventore di presentare una seconda (o addirittura una terza) domanda ‘divisionale’, così definita proprio perché tesa a “suddividere” il primo brevetto (detto c.d. parentale) in

ha riallineato in tutti i Paesi europei la scadenza della protezione sul brevetto c.d. parentale di un certo farmaco, creando una situazione di incertezza giuridica tale da impedire l'ingresso dei genericisti nel mercato⁵³ e, per l'effetto, protraendo la situazione di monopolio.

II.2 Gli "anticorpi" per favorire l'uso pro-concorrenziale del brevetto farmaceutico: la *disclosure*, come funzione fondamentale del brevetto per preservare il *public domain* e stimolare l'innovazione; eccezioni, limitazioni e licenze obbligatorie; invenzioni derivate e “*designing around*” del brevetto originale.

Il sistema dei monopoli concessi ai titolari di brevetto contiene gli "anticorpi", per riprendere la definizione dell'Autore già citato, per dare al brevetto una funzione sistemica pro-concorrenziale, determinando un circolo virtuoso di creazione di ulteriore innovazione⁵⁴.

I lineamenti fondamentali dell'istituto brevettuale sono infatti finalizzati a una equilibrata conciliazione fra la tutela dell'innovazione già realizzata, da un lato, e quella dell'invenzione successiva, dall'altro, in un'ottica di composizione dei conflitti di interesse propri della dialettica “esclusione-accesso”, tesa a generare una concorrenza dinamica, anche a vantaggio della collettività e segnatamente, seppur non esclusivamente, dei fruitori finali⁵⁵.

Tali "anticorpi" sono, in parte, congeniti al sistema (la *disclosure* e la tutela del *public domain*; la licenza obbligatoria e l'esproprio) e, in altra parte, aggiustamenti legislativi introdotti nei vari anni (come l'eccezione a favore dei genericisti). Accanto agli "anticorpi" normativi, che tratteremo nel prosieguo di questo paragrafo, ve ne sono poi altri, per così dire, di "mercato", ovvero elaborati direttamente dagli operatori che menzioneremo invece nel successivo paragrafo e che sono i primi frutti di quella sensibilità “*open*” sempre più diffusa anche in ambito brevettuale, che poi tratteremo nel capitolo dedicato alla Open Innovation.

Cominciamo allora dagli "anticorpi" di sistema in senso stretto, ovvero quelli previsti dalla stessa

più domande ciascuna volta a proteggere una autonoma invenzione. La domanda divisionale – configurandosi come una specificazione del brevetto principale – può essere depositata solo per elementi già ricompresi nella descrizione dell'invenzione iniziale, purché si riferiscano a invenzioni separate e distinte. Per un approfondimento v. G. SENA (nt. 36), 233 e ss. e 272 e ss. Sul principio dell'unità dell'invenzione si veda, invece, V. DI CATALDO, *I brevetti per invenzione e per modello di utilità: i disegni e modelli: artt. 2584-2594 in Il Codice Civile – Commentario*, a cura di Busnelli, 3° ed., Milano, Giuffrè, 2012, 28 ss.

⁵³ Si tratta del caso *Pfizer* (Prov. AGCM n. 23194 dell'11 gennaio 2021, in boll. N. 2/2012 e Cons. di Stato, sez. VI, 12 febbraio 2014 n. 693) con riferimento al quale il brevetto divisionale depositato 13 anni dopo il parentale è stato ritenuto non tutelasse, in realtà, alcuna nuova invenzione, sul presupposto che (i) il brevetto era stato convalidato esclusivamente in Italia e in Spagna (unici due Paesi in cui la Pfizer aveva omissso di chiedere il CCP per estendere la durata dell'esclusiva su un principio attivo) e che (ii) in nessuno dei detti Paesi al conseguimento della privativa aveva fatto seguito la commercializzazione di un nuovo farmaco, né di una nuova e diversa composizione o dosaggio.

⁵⁴ A cura di G. GHIDINI, *Proprietà intellettuale e concorrenza*, 2021, pag. 2.

⁵⁵ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.82.

normativa di settore.

A. La *disclosure* e il ruolo del *public domain*

La libera circolazione delle informazioni sottese alla concessione della privativa – i.e. la pubblicazione della “sufficiente” descrizione dell’invenzione – è di per sé uno stimolo allo sviluppo di innovazioni “derivate”, elaborate sulla base della precedente invenzione brevettata. La descrizione è ritenuta sufficiente in quanto idonea a consentire l’attuazione del trovato da parte del c.d. tecnico medio. Si ritiene che tale requisito comporti effetti pro-concorrenziali e pro-conoscitivi⁵⁶.

La conoscibilità del brevetto da parte di terzi rende possibile la contestazione giudiziale dell’esclusiva. Ciò in quanto il principio della libera concorrenza presuppone che siano meritevoli di esclusiva le innovazioni realmente tali. È pertanto estremamente opportuno che l’effettiva novità dell’invenzione sia soggetta alla critica dei concorrenti.

Inoltre, anche laddove l’invenzione sia meritevole di tutela, la sua pubblicità stimola ulteriori effetti pro-concorrenziali favorendo la c.d. “*competition by substitution*”, dove la *substitution* va intesa tanto nel senso di soluzione alternativa alla risoluzione del problema tecnico, quanto come soluzione migliorativa e derivata della precedente, e dunque dipendente (c.d. *follow-on innovation*)⁵⁷.

Inoltre, la pubblicazione dell’invenzione al momento del rilascio del brevetto può essere vista come un contributo “anticipato” al *public domain*, ovvero a quel patrimonio di conoscenza accessibile a tutti sulla base del quale a tutti è poi data la possibilità di “costruire sopra”. Ciò consente sia di creare invenzioni nuove o derivate che siano brevettabili (e quindi abbiano, tra le altre cose, quello “scarto” inventivo rispetto al *public domain* tale da meritare una privativa), sia anche solo di replicare e applicare la conoscenza *disclosed* dal titolare - ovviamente - a brevetto originale scaduto. In tal senso, la non rinnovabilità del titolo brevettuale (a differenza, per esempio, di marchi e design) e la durata relativamente breve del monopolio (se comparata ai settanta anni post-mortem della tutela autorale) possono essere letti come ulteriore “anticorpo” di sistema, proprio a tutela del *public domain* e dell’accrescimento del patrimonio di conoscenza comune a tutto il genere umano: venti anni possono sembrare tanti (e in tal caso lo sono) per una singola invenzione e una singola impresa, ma non lo sono affatto se visti nella prospettiva dello sviluppo della conoscenza e del progresso. Per fare un esempio, i brevetti per i primi farmaci per curare l’HIV (una epidemia di cui il ricordo collettivo non è certo lontano come le “classiche” epidemie del secolo scorso) sono oggi abbondantemente in *public domain*, e non è un caso che tale malattia che sembrava trent’anni fa inarrestabile è oggi affrontabile su larga scala in maniera efficace e non invasiva⁵⁸.

⁵⁶ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.88.

⁵⁷ E. AREZZO, *Brevettazione strategica e “non uso” del brevetto*, *Giurisprudenza Commerciale* Anno XLVI Fasc. 2 – 2019, p.290

⁵⁸ <https://www.ilpost.it/2021/05/25/avere-hiv-oggi/>

B. Le limitazioni specifiche per i brevetti farmaceutici

Accanto alle eccezioni e limitazioni generalmente applicabili a tutti i brevetti (e.g., l'uso privato o sperimentale, senza finalità commerciali)⁵⁹, vi sono eccezioni e limitazioni al diritto di brevetto specificatamente introdotte per il brevetto farmaceutico e volte a stimolare e preservare la funzione pro-concorrenziale del sistema.

Il riferimento è in primo luogo alla eccezione dei c.d. "genericisti", già accennata in precedenza, talvolta nota come Bolar exemption, dal nome del legislatore nordamericano che ha per primo introdotto tale eccezione, e che, in Italia, sulla scorta del diritto europeo⁶⁰, prevede che gli studi diretti all'ottenimento di un'autorizzazione in commercio di un farmaco possano avvenire anche contestualmente alla pendenza del brevetto del farmaco "originale", in modo da garantire la commercializzazione del generico appena scaduto il primo brevetto.

Un'ulteriore limitazione alla privativa è quella rappresentata dalla destinazione d'uso del trovato, che preserva le utilizzazioni non previste e le c.d. *subsequent innovation*. Nel campo farmaceutico ciò si traduce nella "brevettabilità di una sostanza o di una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica, purché in funzione di una nuova utilizzazione"⁶¹. La privativa è limitata anche in senso verticale, dal momento che si esaurisce una volta che i prodotti siano stati messi in commercio dal titolare o con il suo consenso nel territorio dello Stato o nel territorio di uno Stato membro della Comunità europea o dello Spazio economico europeo. In sostanza, una volta messo in commercio con il suo consenso, il prodotto cirolerà in base alle regole della concorrenza, potendo opporre l'esclusiva solo ai contraffattori e ai loro distributori.

C. La licenza obbligatoria per mancata attuazione e l'espropriazione

Altro "anticorpo" di sistema a potenziali abusi monopolistici derivanti dalla privativa brevettuale è costituito da due rimedi per così dire "estremi" e che rappresentano una salvaguardia limite a disposizione di concorrenti e collettività affinché un'invenzione essenziale o comunque benefica per la società sia effettivamente ed efficacemente utilizzata e goduta. Senza entrare in eccessivi tecnicismi, ci riferiamo in primo luogo alla c.d. licenza obbligatoria per mancata attuazione dell'invenzione da parte del titolare (o per attuazione *in misura tale da risultare in grave sproporzione con i bisogni del Paese*)⁶²: in tal caso il terzo potrà chiedere e ottenere una licenza (non esclusiva) una volta trascorso un triennio dal rilascio del brevetto e il brevetto decadrà qualora l'invenzione non sia stata attuata entro due anni dalla data di concessione della prima licenza obbligatoria o lo sia stata

⁵⁹ Art. 68 Codice della Proprietà Industriale

⁶⁰ Cfr. in particolare l'*excursus* in nota 25.

⁶¹ Art. 46.4 Codice della Proprietà Industriale

⁶² Art. 70 Codice della Proprietà Industriale

in misura tale da risultare in grave sproporzione con i bisogni del Paese. Mediante questo meccanismo, da un lato si consente ai titolari un potere di interdizione nei confronti dei *free rider* (perché la privativa rimane in capo comunque al titolare originale) e, dall'altro lato, si incentiva a sfruttare l'invenzione⁶³.

Un secondo rimedio "limite" è dato dalla possibilità da parte dello Stato di procedere alla espropriazione della privativa "nell'interesse della difesa militare del Paese o per altre ragioni di pubblica utilità"⁶⁴.

D. Invenzioni derivate e "designing around"

Le limitazioni alla privativa brevettuale appena descritte contribuiscono alla "concorrenza dinamica" – in cui l'innovazione stimola la competizione e la competizione si poggia sull'innovazione⁶⁵ - aprendo spazi all'iniziativa innovativa dei concorrenti.

Tale iniziativa può dare luogo a innovazioni a) derivate, che incorporano innovazioni precedentemente brevettate, in una più progredita soluzione utile; e/o b) sostitutive, che conseguono il medesimo risultato utile, senza tuttavia interferire con l'invenzione precedente.

Le invenzioni derivate si distinguono, a loro volta, in "dipendenti", quando migliorano lo stesso tipo di utilità di quella protetta dall'esclusiva anteriore⁶⁶, e "non dipendenti", quando combinino in maniera originale elementi oggetti di privativa dando luogo a un nuovo risultato utile. Si pone il tema dell'equilibrio tra gli interessi del primo e del secondo inventore. In entrambi i casi è possibile brevettare l'invenzione successiva, quello che varia è la possibilità di attuare tale invenzione. Qualora non vi sia dipendenza, l'inventore può attuare liberamente la sua invenzione, mentre nel caso in cui vi sia dipendenza è necessario il consenso di chi ha brevettato l'invenzione originaria, consenso che, pertanto potrà essere negato, anche in danno della collettività dei consumatori. Circostanza che appare tanto più emblematica in campo farmaceutico, potendo comportare che un farmaco che migliori uno precedente protetto da brevetto, rimuovendo per esempio effetti collaterali, non possa essere messo in commercio in assenza del consenso del titolare del brevetto originario. Consenso che può essere da questo negato. In ottica pro-concorrenziale, il bilanciamento tra gli interessi dei due inventori viene raggiunto riconoscendo:

- al titolare del brevetto posteriore il diritto di ottenere una licenza ("obbligatoria", con un meccanismo simile alla licenza obbligatoria per mancata attuazione, già vista prima), a ragionevoli condizioni, nella misura necessaria a sfruttare l'invenzione, purché questa

⁶³ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pagg.120-121.

⁶⁴ Art. 141 Codice della Proprietà Industriale

⁶⁵ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.165.

⁶⁶ Vale a dire quella innovazione che, ai sensi dell'Art. 32.2. TRIPs "non si possa sfruttare senza contraffazione di un altro brevetto".

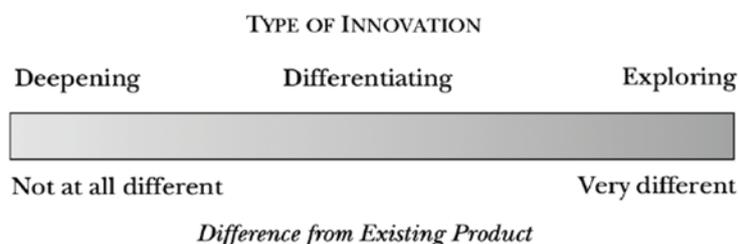
rappresenti, rispetto all'oggetto del precedente brevetto, un importante progresso tecnico di considerevole rilevanza economica⁶⁷; laddove la “rilevanza economica” è riferibile anche al beneficio della società⁶⁸; e

- al titolare del brevetto anteriore il diritto di ottenere una licenza, su basi di reciprocità, sulla nuova tecnologia. In tal modo consentendo allo stesso di diventare un concorrente diretto del secondo inventore⁶⁹ e, per l’effetto, alimentando una più vivace dinamica competitiva al servizio dell’innovazione e del mercato⁷⁰.

La tutela brevettuale, inoltre, tutelando solo la specifica “idea di soluzione”⁷¹, stimola i concorrenti a conseguire invenzioni “non dipendenti”: nuovi risultati innovativi che, nel rispetto dalla soluzione brevettata (*invent around*), rappresentino un’alternativa, dando vita a una concorrenza dinamica “di sostituti”⁷². Tale approccio implica indirizzare la ricerca al fine di apportare modifiche al prodotto o al processo tali da non violare i brevetti di titolarità di altri e, conseguentemente, non sostenere i costi di licenza.

Questo tipo di “innovazione divergente”⁷³, premia la differenza, il che – tuttavia – non necessariamente implica che a nuova invenzione sia migliore, essendo sufficiente che sia diversa.

FIGURE 1: DEEPENING, DIFFERENTIATING, AND EXPLORING INNOVATION



74

L’innovazione divergente può portare benefici anche quando non è migliore della precedente: in un modo di diverse necessita, soluzioni differenti possono essere comunque utili, si pensi ad esempio a farmaci con diversi effetti collaterali. Invenzioni divergenti possono anche solo ridurre i costi di produzione e, conseguentemente, la concorrenza tra sostituti comporterà un abbassamento dei prezzi. Sebbene tale effetto, nel campo farmaceutico, sia mitigato dalla tendenza di medici e pazienti ad

⁶⁷ Art. 71 Codice della Proprietà Industriale

⁶⁸ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.159.

⁶⁹ Art. 31.1(l) TRIPs.

⁷⁰ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.162.

⁷¹ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.143.

⁷² A cura di G. GHIDINI e G. CAVANI, *Proprietà intellettuale e concorrenza*, 2021, pag. 2.

⁷³ L’innovazione divergente può avvenire perseguendo limitate variazioni rispetto alla tecnologia esistente (“differentiating”) o grandi differenze rispetto alla tecnologia esistente, in una direzione significativamente diversa (“exploring”). Ciascun cambiamento può essere astrattamente positivo o negativo: la misura del cambiamento non è indicativa del fatto che l’innovazione sia migliorativa, peggiorativa o neutra. W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁷⁴ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

utilizzare determinati farmaci⁷⁵.

L'invenzione divergente presenta tuttavia un "lato oscuro"⁷⁶ quando la tutela brevettuale spinge gli inventori oltre il confine al solo scopo di differenziarsi da quanto sia già oggetto di privativa: ciò comporta l'assunzione di costi che – sebbene diversi rispetto al pagamento di una licenza – devono in ogni caso essere sostenuti. Nel campo farmaceutico ciò si traduce, ad esempio, in costi legati alla ricerca, ai trial clinici e alle approvazioni. Inoltre, andando a ramificare gli studi, inevitabilmente si termina per limitare la conoscenza sia del farmaco precedente, che di quello nuovo. Ciò ha ulteriori ripercussioni in termini di efficienza, proprio nel campo farmaceutico, in cui gli utilizzatori non hanno generalmente gli strumenti per valutare la qualità delle innovazioni in maniera indipendente. Anche se il risultato di tali investimenti si riveli utile, tale circostanza non implica che i fondi impiegati non avrebbero potuto essere investiti in maniera più efficiente. Alcuni studi – sebbene risalenti – affermano che per i nuovi farmaci i costi collegati all'innovazione divergente rispetto alla precedente brevettata comportino un incremento dei costi del 40%⁷⁷.

Due esempi tipici di innovazione divergente con alti costi di *inventing around* sono i farmaci "me-too" e le pratiche di *evergreening* (di cui si è già parlato nel precedente paragrafo).

I farmaci "me-too" – o "follow-on" – hanno una composizione chimica e modalità di funzionamento simili ad altri farmaci in commercio e rappresentano entrambe le posizioni circa le invenzioni divergenti: i critici ritengono che richiedano attività di R&D ridondante con scarsi benefici, mentre i sostenitori ritengono che possano meglio rispondere alle esigenze di alcuni pazienti e ridurre i prezzi meditando la competizione. Un caso emblematico è quello delle statine (utilizzate per abbassare il colesterolo e ridurre i rischi di malattie coronarie), dopo l'approvazione ricevuta dalla Merck da parte dell'FDA per la lovastatina, ulteriori statine scoperte da altre industrie farmaceutiche hanno ricevuto l'approvazione. La differenza tra i prodotti è quasi impercettibile, ma le diverse statine approvate, da un lato, hanno comportato costi di R&D, trials e valutazione e, dall'altro lato, non essendo farmaci generici, hanno comunque un prezzo elevato⁷⁸.

⁷⁵ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁷⁶ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁷⁷ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁷⁸ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

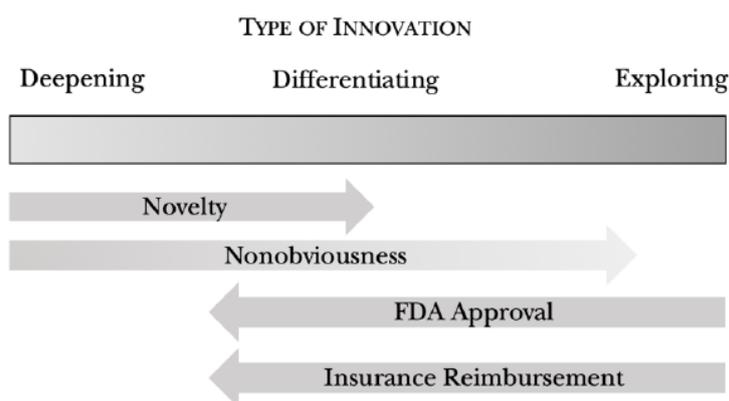
TABLE 1: DIFFERENT POTENTIAL INNOVATIONS

	Nondivergent	Divergent	
	Deepening	Differentiating	Exploring
Allergies	Improve EpiPen manufacturing	Slightly modify EpiPen	Develop a new form-factor auto-injector
Statins	Identify new Lipitor dosing regimen	Develop a new statin	Pursue a different anti-cholesterol drug
Insulin	Adopt the existing connector	Tweak the connector	Develop a new connector

79

In tale campo, intervengono alcuni fattori ulteriori, come ad esempio i processi autorizzativi – che sono semplificati per i farmaci simili a quelli già autorizzati – o le policy di rimborso assicurativo, che seguono un processo analogo. Tali elementi possono, di fatto, indurre l’innovazione a seguire il percorso delle tecnologie esistenti, facendo sì che l’innovazione divergente debba sostenere dei costi senza tuttavia necessariamente avere tratti distintivi tali da portare sostanziali benefici⁸⁰. Tuttavia il sistema attuale già prevede dei correttivi: ad esempio l’FDA ha dei programmi che riducono gli oneri per quei farmaci che vanno a colmare esigenze mediche (c.d. *Fast Track and Accelerated Approvals*⁸¹), l’istruttoria è più semplice anche nei casi di significativi miglioramenti di tecnologie esistenti, come nei casi di *Breakthrough Therapy* o *Priority Review*⁸². Anche le policy di rimborso assicurativo tengono in considerazione prodotti che presentano un valore innovativo significativo o che vanno a colmare delle carenze del mercato, in tal modo promuovendo l’innovazione divergente.

FIGURE 2: IMPACTS OF PATENT, FDA, AND INSURANCE INCENTIVES ON INNOVATION³³⁹



33

⁷⁹ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁸⁰ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

⁸¹ <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>

⁸² <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>

⁸³ W. NICHOLSON PRICE II, *The cost of novelty*, <https://columbialawreview.org/content/the-cost-of-novelty/>

In altre parole, una interpretazione eccessivamente blanda del parametro di “non ovvietà” dell’invenzione rischia di falsare la funzione premiale del brevetto, incentivando anche innovazioni successive di livello insignificante. Nel campo farmaceutico questo fenomeno può comportare che alcuni medicinali sebbene efficaci non vengano sviluppati perché basati su componenti già brevettate, mentre ne vengano sviluppati altri – anche meno efficaci – solo perché brevettabili.

In ogni caso, non volendosi fermare all’adeguamento interpretativo della disciplina brevettuale, ma spingendoci ad ipotizzare ulteriori interventi normativi volti ad ampliare i meccanismi pro-concorrenziali, si condividono alcune proposte che – con specifico riferimento al settore farmaceutico - potrebbero ulteriormente adattare l’equilibrio tra gli interessi in gioco anche sulla base delle esigenze emerse dalle attuali vicende pandemiche, intervenendo in particolare sul regime delle licenze.

Per esempio, rispetto ai brevetti “dipendenti” (sopra descritti) si potrebbe ipotizzare una applicazione delle *cross licenses*⁸⁴ prescindendo dall’“*important technical advance of considerable economic significance in relation to the invention claimed in the first patent*”, in tal modo consentendo di accelerare la realizzazione e la commercializzazione di farmaci che esigono l’impiego di altri farmaci (e.g. anti-rigetto) incentivando la ricerca e il dinamismo innovativo⁸⁵.

Anche oltre gli innovatori “dipendenti”, qualora un farmaco brevettato diventi “*standard di settore*” *de facto*⁸⁶, si potrebbe ipotizzare di introdurre direttamente nella disciplina brevettuale un sistema di licenze di tipo FRAND (*fair, reasonable and non-discriminatory*), su cui ci soffermeremo nel paragrafo successivo.

Analoga soluzione potrebbe essere adottata per i farmaci la cui più diffusa fruizione risponda a preminenti ragioni di pubblica utilità⁸⁷, ragioni alle quali sono sempre più sensibili anche le imprese che comprendono i rischi anche economici che possono derivare da una immagine legata esclusivamente al profitto.

⁸⁴ Art. 31.1(l) TRIPs.

⁸⁵ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.169.

⁸⁶ G. GHIDINI, *Profili evolutivi del diritto industriale*, 2015, pag.170, il quale chiarisce che uno standard può essere dichiarato tale sia da un *setting body* pubblico o privato che grazie al plebiscito dei consumatori.

⁸⁷ Tale principio era previsto nella abrogata DIRETTIVA 96/92/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 19 dicembre 1996 concernente norme comuni per il mercato interno dell'energia elettrica, considerando (13) “*considerando che, per taluni Stati membri, l'imposizione di obblighi di servizio pubblico può essere necessaria per garantire la sicurezza dell'approvvigionamento, la protezione del consumatore e dell'ambiente che, a loro avviso, la libera concorrenza, di per sé, non può necessariamente garantire*”.

II.3 Soluzioni alternative nel campo pharma: licenze FRAND, Patent Pools e Patent Pledges, dall'open source ai sistemi ibridi

Accanto ai meccanismi "di sistema" in senso stretto sopra descritti, negli ultimi decenni si sono sviluppati nella prassi degli operatori di mercato soluzioni e meccanismi, talvolta poi fatti propri anche da autorità e legislatori (si pensi alle licenze FRAND, come vedremo) anch'essi volti a semplificare o comunque permettere l'accesso ai brevetti, quindi in qualche modo "aprendo" il sistema per natura chiuso quale è la privativa monopolistica.

Come accennato, si tratta di una sensibilità che ha molto in comune con il movimento "Open Innovation", su cui ci soffermeremo nella parte III di questo lavoro, e che parte dalla convinzione che l'accesso al brevetto – ancor più quando sia accesso reciproco - dei concorrenti del titolare possa essere condizione di mutui vantaggi rispetto allo sviluppo di progetti di ricerca tecnologica e /o di produzione non realizzabili con forze separate. La reciproca collaborazione fra concorrenti (c.d. *coopetition*) può infatti dare vita a forme di cooperazione virtuosa, fonte di nuovi progressi e/o razionalizzazioni produttive o logistiche a vantaggio anche dei pazienti, come a intese restrittive della concorrenza.

Di seguito verranno analizzati alcuni strumenti di questo tipo, alcuni dei quali hanno trovato applicazione anche nel contesto della pandemia COVID-19.

A. Licenze FRAND

La licenza FRAND è un istituto che nasce per regolare e risolvere il problema dell'accesso a un'invenzione brevettata che costituisce uno standard tecnico essenziale (*standard essential patent* o SEP) per un determinato settore. Il problema di fondo, originariamente di natura antitrust, concerne(va) la necessità di coniugare i diritti del titolare dell'invenzione (e l'interesse di recuperare l'investimento fatto) con il diritto dei concorrenti e in generale l'interesse del mercato a garantire l'accesso a quell'invenzione per poter offrire prodotti e servizi in settori contigui. Per evitare, da una parte, la vanificazione del diritto di brevetto del titolare o, dall'altra, un blocco all'innovazione in settori contigui (per cui il brevetto costituisce un SEP) si è elaborato l'istituto della licenza FRAND, ovvero la sottoposizione del brevetto SEP a un regime di licenza *fair, reasonable and non-discriminatory* (da cui l'acronimo FRAND) che permettesse, al contempo, al titolare di mantenere il proprio brevetto e monetizzare il proprio investimento ed agli altri operatori di mercato di accedere allo standard.

Si tratta di una soluzione di compromesso in cui il titolare del brevetto rinuncia alla "arbitrarietà" tipica dell'autonomia privata, in quanto, in sostanza, non può scegliere il proprio licenziatario, ma può invece determinare le condizioni di licenza, purché siano *fair, reasonable and non-discriminatory*. Di contro gli altri operatori (eventualmente anche concorrenti), a fronte dell'accesso

all'invenzione brevettata, sono comunque tenuti a corrispondere le royalties e, in generale, a rispettare i termini e le condizioni della licenza FRAND.

La licenza FRAND, nata, come detto, per risolvere un "problema" antitrust, è ora utilizzata sempre più frequentemente in diversi settori (reti, telecomunicazioni, sistemi operativi ecc), in particolare ovunque si presenti un brevetto SEP.

Applicata al settore farmaceutico, la licenza FRAND potrebbe costituire un paradigma interessante e, se opportunamente incentivata dalle autorità governative - per esempio mediante agevolazioni fiscali o altri strumenti, come suggeriremo di fare nelle conclusioni di questo lavoro - istituto prezioso per l'implementazione della Open Innovation e in generale la dinamica e proattiva coesistenza tra brevetto e concorrenza.

B. Patent Pools

WIPO definisce il *patent pool* come un accordo tra due o più titolari di brevetti finalizzato a concedere in licenza uno o più dei loro brevetti reciprocamente o a terze parti⁸⁸.

Uno dei più estesi e conosciuti esempi è il *Medicines Patent Pool* (MPP)⁸⁹, un'organizzazione creata da Unitaid⁹⁰ nel 2010 allo scopo di negoziare licenze volontarie per medicinali necessari in Paesi con scarse risorse. MPP opera come un meccanismo di licenze volontarie non-profit attraverso *partnerships* tra compagnie farmaceutiche e produttori generici al fine di agevolare l'accesso e promuovere l'innovazione. MPP negozia con titolari di brevetti licenze in favore di una pluralità di produttori che sviluppano il farmaco oggetto di licenza (e.g. HIV, epatite C e tubercolosi). I medicinali vengono resi disponibili in un numero predeterminato di Paesi in via di sviluppo, a volte a fronte di *royalties* eque. Le licenze consentono anche di sviluppare nuovi trattamenti più adatti a contesti con risorse limitate. Le licenze comprendono deroghe all'esclusività dei dati e trasferimenti di tecnologia per accelerare la registrazione dei prodotti generici, non sono esclusive, non restrittive per incoraggiare la concorrenza fra molti produttori e contribuire a far scendere i prezzi⁹¹.

Nel marzo 2020 il governo della Costa Rica ha proposto alla *World Health Organization* (WHO) di creare un *patent pool* finalizzato a coprire un'ampia gamma di tecnologia medica⁹². La proposta del

⁸⁸ WORLD. INTELL. PROP. ORG., PATENT POOLS AND ANTITRUST _ A COMPARATIVE ANALYSIS (2014), https://www.wipo.int/export/sites/www/ip-competition/en/studies/patent_pools_report.pdf.

⁸⁹ Medicines Patent Pool, About Us, <https://medicinespatentpool.org>.

⁹⁰ <https://unitaid.org/#en>

⁹¹ STEFANO VELLA & CARLO PETRINI, *Innovazione farmaceutica e accesso ai medicinali* <https://www.forumdisuguaglianzediversita.org/wp-content/uploads/2019/09/Vella-Petrini.x96206.pdf>.

⁹² "This pool, which will involve voluntary assignments, should include existing and future rights in patented inventions and designs, as well rights in regulatory test data, know-how, cell lines, copyrights and blueprints for manufacturing diagnostic tests, devices, drugs, or vaccines. It should provide for free access or licensing on reasonable and affordable terms, in every member country." Lettera del Costa Rica alla World Health Organization, Knowledge Ecology Int'l (Mar. 23, 2020), <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/President-MoH-Costa-Rica-Dr-Tedros-WHO24March2020.pdf>.

Costa Rica è stata in parte motivata dalla preoccupazione che le tecnologie sviluppate durante la pandemia potessero avere prezzi non accessibili per i Paesi economicamente svantaggiati⁹³.

Il *COVID-19 Technology Access Pool* (C-TAP) è stato lanciato a maggio 2020⁹⁴ allo scopo di agevolare l'accesso tempestivo, equo e conveniente a prodotti medici relativi al Covid-19. Il C-TAP costituisce un *one-stop shop* globale per gli sviluppatori di prodotti terapeutici, diagnostici, vaccinali e medicali relativi al COVID-19 che consente di condividere i loro diritti di proprietà intellettuale, conoscenze e informazioni con produttori di riconosciuto standard qualitativo, mediante licenze trasparenti, volontarie, non esclusive e finalizzate alla salute pubblica. Questo strumento consente ai produttori che allo stato hanno potenziali *know how* e capacità di realizzare prodotti medicali relativi al COVID-19 di avere il diritto di produrre e vendere tali prodotti.

Alla data del presente contributo, trenta Paesi e diverse organizzazioni internazionali hanno aderito a C-TAP⁹⁵.

I *patent pool* sono strutturati al fine di ridurre i rischi e i costi relativi ai processi di negoziazione⁹⁶. Inoltre, possono aiutare a velocizzare le tempistiche delle attività di R&D, mediante la loro funzione di segnalazione: gli attori dell'R&D (dagli scienziati ai rappresentanti delle istituzioni ai soggetti che sovvenzionano) sono consapevoli sin dall'inizio che conferire un brevetto nel *pool* vuol dire che la tecnologia o la metodologia sottostante può essere data in licenza e non contrastata da sostituti o mediante il *worked around*.

Tuttavia i *patent pool* non sono esenti da limiti/svantaggi. A titolo esemplificativo i *pool* sono volontari, circostanza che spesso comporta un limite in termini di partecipanti, della loro eterogeneità e del numero e ambito dei brevetti condivisi nei *pool*. Inoltre non garantiscono che la distribuzione delle - e l'accesso alle - innovazioni avvenga automaticamente su basi eque. Gli accordi di licenza, infatti, non necessariamente regolano gli aspetti del prezzo di vendita o della distribuzione, circostanza che può comportare l'esclusione per alcune popolazioni, soprattutto in aree economicamente svantaggiate⁹⁷.

⁹³ Ed Silverman, *WHO is Asked to Create a Voluntary Intellectual Property Pool to Develop Covid-19 Products*, *STAT* (Mar. 24, 2020), <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/24/covid19-coronavirus-costa-rica-intellectual-property/>.

⁹⁴ WORLD HEALTH ORG., *COVID-19 Technology Access Pool*, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/covid-19-technology-access-pool>.

⁹⁵ UNITED NATIONS, *COVID-19: Countries Support "One-Stop Shop" to Share Science and Research*, <https://news.un.org/en/story/2020/05/1065132>.

⁹⁶ Muhammed Zaheer Abbas, *Treatment of the Novel COVID-19: Why Costa Rica's Proposal for the Creation of a Global Pooling Mechanism Deserves Serious Consideration?*, *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 7, Issue 1, January-June 2020, Isaa049, <https://doi.org/10.1093/jlb/Isaa049>.

⁹⁷ A. SANTOS RUTSCHMAN, *How "Vaccine Nationalism" Could Block Vulnerable Populations' Access to COVID-19 Vaccines*, *THE CONVERSATION* (Jun. 17, 2020), <https://theconversation.com/how-vaccine-nationalism-could-block-vulnerable-populations-access-to-covid-19-vaccines-140689>

Ciononostante, non si può negare che i *patent pool* presentino dei vantaggi in termini di incentivi per⁹⁸:

- le **popolazioni dei Paesi a basso e medio reddito**, accelerando l'accesso ai medicinali;
- gli **sviluppatori di medicinali** consentendo l'accesso a ulteriore capacità di produzione non utilizzata a fronte di royalties; e
- i produttori – nel caso di C-TAP con il supporto ottenuto tramite lo stesso e la WHO – assicurando che la produzione di medicinali avvenga secondo gli standard internazionali di qualità, sicurezza ed efficacia.

Dal punto di vista antitrust si segnala che, dal momento che i *patent pool* non hanno ad oggetto la produzione di “prodotti contrattuali” non beneficiano dell'esenzione per categoria prevista dal regolamento 316/2014, ma vanno analizzati caso per caso.

C. Patent Pledges

Un'altra strada per promuovere l'utilizzo delle innovazioni brevettate prevede l'adozione di un altro meccanismo volontario: il *patent pledge*⁹⁹, che è strutturato sul non esercizio o il limitato esercizio del diritto brevettuale¹⁰⁰.

Un gruppo di scienziati ed esperti di diritto¹⁰¹ si è fatto promotore dell'“Open COVID Pledge”¹⁰², a cui si può aderire mediante 1) commitment pubblico e 2) implementazione di licenze¹⁰³ per la concessione di diritti di proprietà intellettuale alle condizioni “Open Covid License (OCL)”; in particolare sono ammesse tre tipologie di licenze:

- A. *Open COVID Standard Licenses*, create dal team legale dell'organizzazione;
- B. *Open COVID Compatible Licenses*, che garantiscono un set minimo di concessioni e altri termini ritenuti compatibili con le OCL; e
- C. *Open COVID Alternative Licenses*, vale a dire quelle licenze che non rientrano nel primo o nel secondo gruppo ma sono tuttavia compatibili con l'Open Covid Pledge.

Questa pluralità di strumenti consente ai soggetti che intendono aderire al pledge di scegliere la

⁹⁸ WHO - C-TAP Enhancing global manufacturing capacity to address today's and tomorrow's pandemics <https://www.who.int/publications/m/item/c-tap-enhancing-global-manufacturing-capacity-to-address-today-s-and-tomorrow-s-pandemics>

⁹⁹ A. SANTOS RUTSCHMAN, *The Intellectual Property of COVID-19* <https://scholarship.law.slu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1537&context=faculty>

¹⁰⁰ JORGE L. CONTRERAS, *Patent Pledges*, 47 ARIZ. ST. L.J. 543 (2015). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2525947 “[patent pledges] are commitments made voluntarily by patent holders to limit the enforcement or other exploitation of their patents. They are made not to direct contractual counterparties, but to the public at large, or at least to large segments of certain markets. And they are made without any direct compensation or other consideration”.

¹⁰¹ <https://news.bloomberglaw.com/ip-law/scientists-lawyers-create-coronavirus-ip-pledge>

¹⁰² <https://opencovidpledge.org/>

¹⁰³ <https://opencovidpledge.org/licenses/>

soluzione più idonea rispetto ai propri interessi, anche in termini di durata.

Tale soluzione consente di dimostrare quanto sia flessibile lo strumento delle licenze per promuovere il trasferimento di tecnologia finalizzato al raggiungimento di interessi pubblici nella dinamica della proprietà intellettuale¹⁰⁴: mantenendo la titolarità del diritto di proprietà intellettuale, e al contempo allentando il controllo di alcune prerogative di tale diritto, gli aderenti al pledge – per un limitato periodo di tempo - seguono una diversa strategia che consente l'adozione della loro tecnologia e potenzialmente un significativo contributo alla salute pubblica.

Moderna si è impegnata a condividere le proprie informazioni senza far valere i brevetti nei confronti di coloro che producano vaccini per combattere la pandemia, dichiarandosi disponibile a concedere licenze per il periodo post pandemia¹⁰⁵.

¹⁰⁴ A. SANTOS RUTSCHMAN, *The Intellectual Property of COVID-19*
<https://scholarship.law.slu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1537&context=faculty>

¹⁰⁵ G. GUGLIELMETTI, *Ok agli accordi ma la proprietà va tutelata*, Il Giorno, 15 maggio 2021
https://ddfzdmww8urne.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/05/13122837/IL-Giorno_Giovanni-Guglielmetti.pdf

Parte III – L’innovazione nel settore farmaceutico a cura di Francesco Marchesi

III.1 Analisi preliminare del mercato farmaceutico: iter, tempistiche e costi della nascita di un farmaco.

Abbiamo anticipato come lo sviluppo di nuovi farmaci sia un processo estremamente lungo, costoso e caratterizzato da un’alta percentuale di rischio di fallimento.

Il processo ordinario di realizzazione di un nuovo farmaco prevede una prima fase di **sperimentazione pre-clinica**, che viene condotta attraverso test svolti su un cosiddetto modello sperimentale della malattia, vale a dire un sistema che esibisca lo stesso bersaglio farmacologico per cui si studia il nuovo farmaco, volto a valutarne l’efficacia potenziale tramite modelli teorici (*in silico*) e, successivamente, su colture cellulari (*in vitro*). In particolar modo, la sperimentazione è volta a studiare gli effetti che derivano dall’interazione del principio attivo di un farmaco con il suo bersaglio e serve a produrre dati sulla sicurezza del medicinale che consentano di individuare, in un secondo momento, la dose iniziale per la prima somministrazione nell’uomo. Questi dati così importanti sono ottenuti grazie a test di tossicologia (*in vivo*) sugli animali, dove molta attenzione è volta alla valutazione degli effetti sui sistemi nervoso, cardiovascolare e respiratorio.

Gli studi di sicurezza sugli animali consentono anche di valutare eventuali reazioni che potrebbero verificarsi in seguito ad un trattamento a lungo termine (cronico), gli effetti sulla fertilità, sulla riproduzione e sullo sviluppo della prole, i potenziali effetti cancerogeni. I dati di sicurezza ottenuti negli animali da laboratorio, estremamente critici per l’autorizzazione alla sperimentazione clinica, sono prodotti secondo le regole della buona pratica di laboratorio (Good Laboratory Practice GLP) presso strutture certificate dal Ministero della Salute.

Se al termine degli studi preclinici un farmaco dovesse dimostrarsi promettente, il Comitato Etico (CE) pertinente deve approvare un programma che descriva lo studio clinico per poter presentare all’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) o alla Commissione Europea una domanda di approvazione del nuovo farmaco sperimentale. Se le autorità approvano la domanda, il farmaco può quindi essere testato su soggetti umani, attraverso i cosiddetti **studi clinici o trial**.

Sono già trascorsi una media di 5-6 anni, ed il farmaco non è nemmeno stato testato su esseri umani.

Gli studi clinici si svolgono in diverse fasi e solo su soggetti volontari che abbiano espresso il proprio pieno consenso informato.

- Nella **Fase 1** si valutano la sicurezza e la tossicità del farmaco in soggetti umani. Lo studio prevede la somministrazione di quantità diverse di farmaco a un ridotto gruppo di soggetti sani, giovani, generalmente di sesso maschile, al fine di stabilire la dose alla quale si manifestano i primi esiti tossici. **Durata media 1-2 anni.**

- Nell'ambito della **Fase 2** si valuta l'effetto prodotto dal farmaco sulla patologia in studio e la possibile dose corretta. Diverse quantità di farmaco vengono somministrate a un numero massimo di 100 soggetti affetti dalla patologia target al fine di verificare eventuali benefici. Sebbene il farmaco abbia dato prova di efficacia su animali nell'ambito degli studi preclinici, non significa infatti che sia efficace anche nell'uomo. **Durata media 1-2 anni.**
- Gli studi di **Fase 3** valutano il farmaco in un campione di soggetti molto più esteso (spesso composto da centinaia a migliaia di partecipanti) affetti dalla patologia target. Questi soggetti vengono selezionati secondo criteri che rendano il campione valutato quanto più simile possibile ai soggetti che potrebbero fare uso del farmaco nel mondo reale. Nell'ambito di questa fase si valuta ulteriormente l'efficacia del farmaco e si rilevano eventuali nuovi effetti collaterali. Gli studi di Fase 3 confrontano generalmente il nuovo farmaco con un farmaco comprovato, con un placebo o con entrambe le formulazioni. **Durata media 1-2 anni.**

Oltre a determinare l'efficacia del farmaco, gli studi clinici si focalizzano sul tipo e sulla frequenza degli effetti collaterali e sui fattori che predispongono a tali reazioni (come età, sesso, patologie associate e impiego di altri farmaci).

Sono trascorsi ulteriori 5-6 anni, ed il farmaco non ha ancora ricevuto alcuna formale autorizzazione al commercio.

Se gli studi indicano che il farmaco è efficace e sicuro, viene presentata all'AIFA una richiesta di approvazione di nuovo farmaco, che include i dati provenienti dalle sperimentazioni sugli animali e sull'uomo, le procedure di fabbricazione del farmaco previste, le informazioni prescrittive e l'etichetta del prodotto. L'ente esamina, quindi, tutte le informazioni e decide se il farmaco sia sufficientemente sicuro ed efficace per l'immissione sul mercato. In caso di approvazione, al termine delle negoziazioni con il produttore sul prezzo al dettaglio, il farmaco diventa disponibile a scopo terapeutico. **Durata media 1 anno.**

In Italia, il Ministero della Salute rilascia le autorizzazioni per la sperimentazione sugli animali, mentre quelle per la sperimentazione sull'uomo sono rilasciate dall'AIFA.

Le procedure autorizzative previste dalla normativa europea sono¹⁰⁶:

- o procedura centralizzata
- o procedura nazionale
- o procedura di mutuo riconoscimento (che consente l'estensione a uno o più paesi dello Spazio Economico Europeo (SEE) di una AIC concessa da uno Stato Membro) e procedura decentrata (che consente di ottenere un'AIC valida simultaneamente in due o più paesi del SEE sulla base di documentazione identica).

¹⁰⁶ <https://www.aifa.gov.it/autorizzazione-dei-farmaci>

- importazione parallela (i medicinali di importazione parallela sono farmaci, registrati e regolarmente in commercio in uno Stato dell'Unione Europea o dello Spazio economico Europeo, per i quali l'AIFA, su richiesta dell'importatore, qualora esista un medicinale analogo sul mercato italiano, autorizza l'importazione nel nostro Paese).

La procedura centralizzata rappresenta quella di più frequente utilizzo ed è coordinata dall'EMA, che lavora in rete con le autorità competenti di ciascuno Stato membro. L'Autorizzazione così ottenuta è valida in tutti i paesi dell'UE e nei tre Stati dell'Associazione Europea di libero scambio (European Free Trade Association, EFTA) dello Spazio Economico Europeo (SEE): Islanda, Liechtenstein e Norvegia.

Attraverso il suo Comitato scientifico per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP), l'EMA valuta la documentazione presentata dall'azienda farmaceutica, verifica il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di efficacia e sicurezza del medicinale ed esprime un parere entro un arco di tempo predefinito (massimo 210 giorni). Il CHMP è composto da rappresentanti di ciascuno Stato Membro e da esperti selezionati sulla base di specifiche competenze scientifiche.

L'iter di valutazione prevede il coinvolgimento attivo di due Stati membri - (Co-)Rapporteur - che operano indipendentemente e di uno Stato membro (peer reviewer) che verifica la qualità delle valutazioni dei (Co)Rapporteur. L'azienda farmaceutica ha la possibilità di rispondere alle richieste di chiarimento emerse dalla valutazione e gli altri Stati membri possono esprimere commenti.

Il parere espresso dal CHMP, a maggioranza o all'unanimità, viene trasmesso alla Commissione Europea, che emana una decisione definitiva sull'AIC del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

L'AIC rilasciata con **procedura nazionale** ha invece validità solo in Italia. L'AIFA verifica la conformità della documentazione presentata dall'azienda e accerta che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione, che i suoi componenti (principio attivo e altri costituenti) siano idonei e che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante siano soddisfacenti.

Con il supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'AIFA effettua la valutazione dei dati presentati dalle aziende farmaceutiche inerenti le caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche su ciascun farmaco destinato a essere immesso sul mercato italiano, al fine di assicurarne i requisiti di sicurezza ed efficacia.

Tali valutazioni, che iniziano all'atto della prima AIC, si protraggono per l'intero ciclo di vita del farmaco e per ogni successiva modifica dell'autorizzazione (estensioni di linea, estensioni di indicazioni terapeutiche, ecc.).

L'intero processo normalmente richiede quindi circa 12-13 anni e gli investimenti sostenuti possono superare il **miliardo di dollari**, circa 10-15 volte in più rispetto ai primi anni novanta.

A ciò si aggiunga che, in media, solo 5 sui circa 4.000 farmaci studiati in laboratorio passano alla sperimentazione clinica, mentre solo 1 farmaco su 5 studiati sui pazienti viene autorizzato e prescritto. Ogni Paese, inoltre, segue un proprio processo di approvazione, che può essere diverso da quello in essere in Italia, ed il fatto che un farmaco sia approvato per l'uso in un Paese non significa che lo stesso sia disponibile in un altro.

Dopo che il farmaco è stato approvato, il produttore deve monitorarne l'uso e riferire tempestivamente all'EMA e all'AIFA eventuali effetti collaterali nuovi precedentemente non rilevati (la cosiddetta "farmacovigilanza"). I medici e i farmacisti sono invitati a partecipare al monitoraggio continuo del farmaco. L'EMA e l'AIFA hanno quindi facoltà di ritirare l'approvazione se nuove evidenze sono indicative di potenziali gravi effetti collaterali causati dal farmaco.

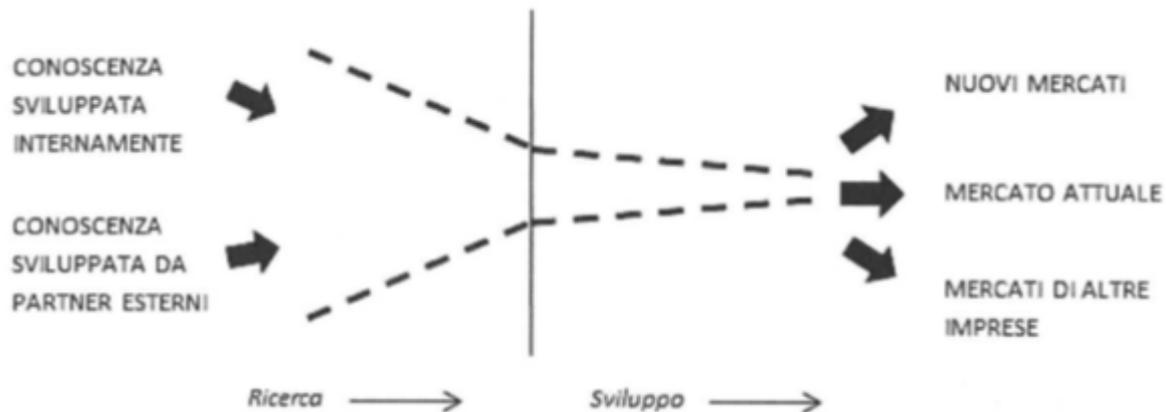
III.2 *Open Innovation* come paradigma di innovazione e modello culturale: indagine sulla diffusione nelle aziende farmaceutiche.

Il concetto di *Open Innovation* nasce con la pubblicazione del libro "*Open Innovation: the new imperative for creating and profiting from technology*" da parte di Henry Chesbrough, professore e direttore esecutivo del Centro per l'Open Innovation a Berkeley, presso l'Università della California. Il concetto chiave è che le imprese possano, anzi debbano fare ricorso ad idee esterne, così come a quelle interne, accedendo con percorsi interni ed esterni ai mercati, al fine di innovare le proprie tecnologie, strategie e organizzazioni. In altre parole, si sostanzia in quei flussi di conoscenza in entrata e in uscita, che hanno lo scopo di accelerare il processo d'innovazione interna e accrescere i mercati per l'utilizzo dell'innovazione all'esterno.

Le aziende, in pratica, dovrebbero sfruttare maggiormente idee e tecnologie esterne all'interno del proprio business, lasciando che le proprie idee inutilizzate possano essere sfruttate da altre imprese. Il processo richiede che le imprese adottino un modello di business aperto, che lasci fluire idee e tecnologie dall'esterno all'interno dell'impresa e dall'interno all'ambiente esterno.

L'idea centrale è quindi che, in un mondo in cui la conoscenza è largamente diffusa e distribuita e i confini tra azienda e ambiente stanno diventando più permeabili, l'innovazione non debba provenire esclusivamente dai centri di ricerca interni, ma debbano essere considerate anche idee sviluppate da risorse esterne, quali centri di ricerca pubblici o privati e altre aziende. Il flusso sarebbe, in questa prospettiva, bilaterale: ad un flusso di idee entrante dal mondo esterno ne corrisponderebbe uno

contrario che dall' interno dell'azienda, inutilizzato, giungerebbe all'esterno per essere utilizzato da terzi come risorsa.



107

L'innovazione rappresenta ad oggi uno strumento imprescindibile per lo sviluppo, la crescita e la competitività delle imprese. Il settore bio-farmaceutico, in particolar modo, si caratterizza per un'elevatissima incidenza sul fatturato degli investimenti in ricerca e sviluppo (R&D), motivo per cui anche nel settore farmaceutico l'innovazione trova forti nuove flessioni, principalmente derivanti dall'impatto con cui la globalizzazione sta influenzando i processi economici. Se da un lato, infatti, il ciclo di vita dei prodotti si è enormemente abbreviato, per l'incessante incremento del processo tecnologico e della competizione internazionale, dall'altro, l'aumento dell'integrazione di tecnologie differenti ha reso l'innovazione più rischiosa ed onerosa.

In tale ambito si introduce l'*Open Innovation* come nuovo modello, presentato come nuovo paradigma di gestione dell'innovazione: dove la conoscenza è ampiamente distribuita e diffusa e le imprese iniziano ad affidarsi a centri di ricerca esterni e si diffonde sempre maggiormente il pensiero per cui **la concessione in licenza o lo scambio di innovazioni con le altre imprese e la proposizione di invenzioni sviluppate esternamente alla propria azienda possano diventare una vera e propria opportunità.**

Il successo dell'innovazione aperta, sia da un punto di vista teorico che pratico, è dovuto a numerose necessità e fattori che si sono sviluppati nel mondo della ricerca e sviluppo negli ultimi anni, tra cui cicli di innovazione più brevi, crescenti costi di ricerca e sviluppo industriale e scarsità di risorse, mettendo così in discussione il tradizionale modello di innovazione.

Due, in particolar modo, sono i principali fattori che hanno mutato il quadro competitivo e strategico, abbracciando sempre di più un modello che mira all'apertura:

1. l'incremento dei costi e dei tempi di sviluppo dei prodotti;
2. cicli di vita più brevi.

¹⁰⁷ (Chesbrough, 2003a)

Per quanto riguarda il primo punto, analizzando i risultati finanziari pubblicati dalle imprese, con particolare riferimento a dati quali il rapporto tra crescita delle vendite e le spese di ricerca e sviluppo, si nota come il tasso di crescita annuale della spesa in R&D, soprattutto nel campo farmaceutico, abbia superato quello delle vendite, rendendo il modello di business corrente insostenibile.

Un'evidenza concreta della brevità dei cicli di vita è riscontrabile in particolar modo nel **settore della telefonia mobile**: ci ricordiamo tutti di come vent'anni fa nessuno di noi avrebbe mai pensato di cambiare il proprio telefono cellulare prima di almeno 4-5 anni di utilizzo, in quanto le innovazioni tecnologiche proposte dai produttori avvenivano su base media pluriennale e non erano certamente tali da creare un distacco determinante, per l'utente medio, rispetto ai modelli precedenti. Al giorno d'oggi vengono invece immessi sul mercato nuovi prodotti su base addirittura settimanale, con continui incrementi di funzionalità che stravolgono completamente le logiche competitive degli anni 90 e del primo decennio del ventunesimo secolo. A ciò si aggiunga che il proliferare del consumismo incontrollato ha contribuito a generare una nuova forma di ricerca compulsiva del modello più performante da parte del consumatore, cui i produttori debbono inevitabilmente conformarsi. Parimenti, l'ingresso nel mercato di operatori virtuali ed il passaggio dall'elemento qualitativo a quello quantitativo (cd. guerra dei prezzi) come elemento determinante nella scelta del consumatore, tendono sempre più a manipolare il confronto competitivo tra gli operatori, rendono di fatto un'offerta mobile meno "conveniente" dal punto di vista economico anche dopo poche settimane dal lancio sul mercato, creando un evidente gap tra gli sforzi profusi da un operatore per la predisposizione di un'offerta ed il relativo ritorno dell'investimento.

Il risultato è evidente: in breve tempo il prodotto diviene obsoleto e l'effetto combinato dei due fenomeni è deleterio per il processo d'innovazione in quanto, da un lato l'incremento dei costi rende eccessivamente gravosa l'attività di ricerca e sviluppo se condotta internamente, dall'altro la riduzione del ciclo di vita riduce la possibilità per l'azienda di recuperare l'investimento a causa della prematura uscita dal mercato del prodotto. **Apprendosi a fonti esterne di conoscenze da integrare a quelle sviluppate internamente, l'azienda riduce i costi di sviluppo nonché il time to market**; inoltre può ottenere delle entrate addizionali derivanti dalla vendita a terzi di tecnologie sviluppate internamente¹⁰⁸.

Per quanto riguarda nello specifico il settore farmaceutico, abbiamo visto come lo sviluppo di nuovi farmaci sia un processo costoso, notevolmente lungo e caratterizzato da un'alta percentuale di rischio e fallimento: come possono le imprese del settore farmaceutico ridurre i tempi di sviluppo e gli investimenti? Molte imprese hanno trovato risposta a tali esigenze proprio nell'Open Innovation. In particolare, le imprese bio-farmaceutiche ricorrono a processi *inbound* - ovverosia la ricerca di

¹⁰⁸ Cfr. H. CHESBROUGH, M. APPELYARD, *Open Innovation and Strategy*, Berkley, 2007.

soluzioni innovative esterne da integrare a quelle sviluppate internamente - principalmente nelle prime fasi della ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, ossia la determinazione del target e la validazione, l'identificazione del prodotto, l'ottimizzazione del processo e le prove precliniche. È soprattutto in queste fasi, infatti, che le imprese non sono in grado di padroneggiare tutti i compiti e non possiedono le competenze necessarie per svolgere tutte queste attività ed entrano così in rapporti con organizzazioni esterne, sia per sostenere il processo innovativo che per accedere a conoscenze esterne. Le modalità maggiormente utilizzate per implementare i processi *inbound* sono¹⁰⁹:

- **alleanze e collaborazioni** con altre imprese bio-farmaceutiche, università o centri di ricerca con lo scopo di perseguire il raggiungimento dello stesso obiettivo innovativo;
- **acquisizioni di servizi di ricerca e sviluppo esterni** per ovviare alla mancanza di competenze interne all'impresa e sviluppare ulteriori conoscenze;
- **contratti di *in-licensing***, attraverso i quali l'impresa acquista da un'altra impresa i diritti di prodotto.

Viceversa, le imprese ricorrono a processi *outbound* - ovvero la ricerca di nuovi percorsi di mercato volti a commercializzare le *capabilities* non utilizzate dall'impresa a causa di una scarsa aderenza con il business in cui attualmente opera - nell'ultima parte del processo di sviluppo del farmaco, cioè durante i test clinici e l'attività di post-approvazione. In queste fasi, infatti, le imprese hanno maggiori probabilità di aprire i propri confini aziendali ad organizzazioni esterne per la valorizzazione dei risultati della loro attività di innovazione, assicurandosi un accesso più rapido al mercato.

Le modalità maggiormente utilizzate per implementare i processi *outbound* sono (Bianchi et al., 2011):

- alleanze e collaborazioni con altre imprese biofarmaceutiche, favorendo l'accesso ad alcune attività complementari necessarie per sfruttare commercialmente il nuovo farmaco;
- **vendita di servizi di ricerca e sviluppo a terze parti** traendo profitto dall'incasso di ricavi derivanti dalla commercializzazione a terzi della tecnologia sviluppata;
- **contratti di *out-licensing***, attraverso i quali l'impresa cede ad un'altra impresa i diritti di prodotto.

Durante le nostre ricerche abbiamo analizzato in particolar modo le proposizioni in ambito di *open innovation* di due società multinazionali operanti nel settore farmaceutico.

Novo Nordisk, società multinazionale danese specializzata nella cura del diabete, dell'emofilia, dei disturbi della crescita e della terapia ormonale sostitutiva, offre attraverso il proprio sito internet un vasto catalogo di opportunità per scienziati, ricercatori e imprenditori farmaceutici. In particolar

¹⁰⁹ BIANCHI et al., *Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis*, 2011

modo, con la dichiarata finalità di accelerare l'innovazione, Novo Nordisk offre un accesso facile e gratuito a composti selezionati di alta qualità a scienziati curiosi e appassionati di tutto il mondo, per la ricerca preclinica.

Il manifesto della società danese è che la condivisione possa far progredire la ricerca di coloro che vogliono scoprire nuove modalità d'azione ed espandere la comprensione della biologia delle malattie, la quale può contribuire ad accelerare le future scoperte per soluzioni mediche.

Il processo e i criteri appaiono ad una prima indagine semplici e trasparenti e prevedono che Novo Nordisk fornisca gratuitamente i composti per convalidare la ipotesi scientifiche di terzi, lasciando a questi ultimi la titolarità dei risultati e incoraggiandone la pubblicazione.

La multinazionale farmaceutica non richiede alcun tipo di contributo economico per poter accedere a quanto sopra, apparentemente confermando le finalità etiche del proprio operato. Ma come tutti sappiamo il business è pur sempre il business... per cui Novo Nordisk non si esime dal formulare un caloroso invito agli scienziati che dovessero trovare risultati interessanti a mettersi in contatto per una discussione sui dati e sulle possibilità di una futura collaborazione.

Anche **AstraZeneca**, operante nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale, meglio nota ai più per il proprio coinvolgimento nello sviluppo del vaccino Oxford-Astrazeneca Covid-19, offre composti pronti per il paziente per la ricerca innovativa, clinica e traslazionale in malattie con significativi bisogni medici insoddisfatti. Tali composti, che hanno dimostrato prova di copertura del bersaglio e tollerabilità gestibile negli esseri umani, sono offerti dalla società al fine espresso di esplorare la biologia della malattia, far progredire la scienza medica e potenzialmente scoprire nuove terapie per i pazienti.

Astrazeneca, tuttavia, in maniera più diretta rispetto a quanto proposto da Novo Nordisk, si propone di diventare partner nella ricerca clinica o traslazionale, a conferma del fatto che, soprattutto in una società di capitali quotata in borsa, la finalità etica, seppur presente, difficilmente possa prevaricare la finalità di profitto ed il rendiconto agli investitori.

Per quanto riguarda la promozione dell'open innovation da parte della società, il Dr. Menelas Pangalos, della direzione R&S Biofarmaceutici, ha affermato come la gestione della proprietà intellettuale ne costituisca la chiave. Il parere del dirigente è infatti che sia essenziale costruire la fiducia reciproca e premiare l'innovazione, in modo tale che se una parte genera proprietà intellettuale, venga premiata e riconosciuta per i propri sforzi. Allo stesso modo, qualora dovesse essere AstraZeneca a creare una nuova proprietà intellettuale come risultato della collaborazione, il lavoro

della società mira ad indagare come condividerla, caso per caso, in un modo che funzioni per entrambe le parti.

Ad oggi la società ha dichiarato di aver approvato 34 studi clinici sponsorizzati e di averne completati 16.

AstraZeneca collabora inoltre con vari enti di finanziamento governativi e istituzioni accademiche per fornire opportunità di finanziamento per studi che utilizzano i loro composti, in particolar modo opportunità di finanziamento con sovvenzioni nazionali (NIH/NCATs New Therapeutic Uses (USA), Medical Research Council (UK)) e opportunità di finanziamento istituzionali (National Health Innovation Centre (Singapore), Taiwan's National Research Program for Biopharmaceuticals (NRPB) (Taiwan), University of Queensland (Australia)).

III.3 L'adozione del modello di open innovation nei “nostri” settori

Abbiamo analizzato e approfondito le radici e le manifestazioni dell'Open Innovation nel mondo farmaceutico, ma chiacchierando tra di noi abbiamo avuto modo di constatare che anche i nostri rispettivi settori, ovverosia l'energia e le telecomunicazioni, hanno già da tempo fatto propri i principi dell'innovazione aperta. In Vodafone, ad esempio, si è di recente potuto ammirare un concreto esempio di Open Innovation, legato allo sviluppo della tecnologia 5G e dei potenziali *case studies*. Come noto, Vodafone a giugno 2019 ha lanciato il 5G su rete commerciale in 5 città, ed entro il 2021 amplierà la copertura fino a 100 città italiane. Inoltre, già da dicembre 2017 Vodafone ha avviato la sperimentazione 5G a Milano con l'obiettivo di rendere la città la capitale europea del 5G: 41 progetti avviati in 5G in collaborazione con 38 partner industriali e istituzionali nei settori sanità e benessere, sicurezza e sorveglianza, smart energy e smart city, mobilità e trasporti, manifattura e industria 4.0, education e entertainment, digital divide. Una sfida importante, che ha permesso di realizzare servizi innovativi che avranno un impatto straordinario sulla vita di tutti i giorni in termini di servizi per i cittadini e nuovi modelli di business per le aziende.

In questa fase della sperimentazione le startup hanno avuto e hanno un ruolo fondamentale in quanto realtà dall'alto valore tecnologico e innovativo che spesso rappresentano uno stimolo positivo per le aziende private e pubbliche. Per questo, nell'ambito della sperimentazione 5G a Milano, Vodafone ha lanciato “Action for 5G” un bando rivolto a startup e imprese che vogliono contribuire con le loro idee innovative allo sviluppo del 5G in Italia, avendo a disposizione le infrastrutture ed il know how di Vodafone per dare luce ad idee che, diversamente, sarebbero verosimilmente rimaste tali. Con un investimento complessivo di 10 milioni di euro in quattro anni, l'obiettivo di Vodafone è quello di supportare i progetti migliori dallo sviluppo fino alla messa in campo. Dal 2017 a oggi sono sei i progetti finanziati attraverso i primi due bandi negli ambiti robotica, mixed reality e real time collaboration dove il 5G ha introdotto funzionalità avanzate e aperto nuovi modelli di business. Vodafone si propone sia partner tecnologico sia lead investor, ampliando ancora di più le opportunità per le startup e imprese che intendono candidarsi. Saranno infatti selezionati non solo progetti per sviluppare la soluzione in 5G (categoria Seed Capital), ma anche progetti che avranno accesso a consulenza tecnico-specialistica, device, infrastruttura per l'integrazione in 5G, test e validazione di mercato (categoria In Kind).

Nelle fasi successive al programma di supporto e finanziamento “Action for 5G”, Vodafone potrebbe diventare partner industriale delle startup. Si potranno aprire modelli di collaborazione per la commercializzazione e la crescita sul mercato dei prodotti e servizi sviluppati valorizzando le possibili sinergie fra il modello di business delle startup e la strategia commerciale di Vodafone, ad esempio sui canali distributivi e gli strumenti di comunicazione.

Telecom Italia da circa dieci anni ha introdotto WCAP, hub di open innovation presente sul territorio con cinque sedi (Milano, Roma, Catania, Napoli e Bologna) che ha realizzato diverse iniziative. Tra queste, Call for Startups, con la quale i partecipanti selezionati ottengono un contributo economico e realizzano un programma di accelerazione che ne velocizza la maturazione imprenditoriale e ne accelera l'approdo sul mercato.

In contemporanea sono state lanciate anche iniziative come hackathon, ossia competizioni della durata di pochi giorni in cui gli aderenti si sfidano per ideare soluzioni digitali innovative in determinati ambiti stabiliti da Tim bootcamp, ovvero laboratori di confronto intensivo in cui i partecipanti progettano nuovi modelli e scenari per la soluzione di problemi o il raggiungimento di specifiche finalità.

Tra i progetti attivati rientra infine anche Call for Partners, strumento che individua startup e Pmi con una soluzione digitale già sul mercato o pronta per essere commercializzata, quali potenziali partner con cui disegnare prodotti e servizi da integrare nell'offerta e nella tecnologia del gruppo. Anche in questo caso i vincitori ricevono un contributo economico e partecipano a un programma di co-creation finalizzato a customizzare le loro soluzioni in base alle necessità aziendali.

Per quanto riguarda il settore energy, Enel ha di recente festeggiato i 5 anni dall'inaugurazione del primo "Enel Innovation Hub" a Tel Aviv, che ha avviato un modello operativo di open innovation che conta oggi 10 hub e 22 laboratori in 7 Paesi, con l'obiettivo di creare punti di contatto per ecosistemi, startup e PMI sia a livello locale sia globale per i partner di Enel.

Inoltre, per favorire la raccolta di soluzioni innovative e sostenibili, Enel ha lanciato "Open Innovability", sul presupposto che il connubio tra innovazione e sostenibilità sia necessario e inscindibile.

Questa piattaforma di crowdsourcing si pone l'obiettivo di creare il migliore ecosistema possibile di innovazione dell'energia, costruendo una rete di talenti, idee, tecnologie e risorse per guidare la transizione del settore energetico, rendendolo più intelligente, accessibile, efficiente e affidabile.

A luglio 2021, Open Innovability ha raggiunto una platea di circa 500mila "active solver" provenienti da più di 100 Paesi, i quali hanno proposto più di 7mila soluzioni.

Entrando più nel dettaglio del funzionamento della piattaforma, Enel propone delle "call for projects" (c.d. "Challenges") su temi di grande interesse aziendale, per i quali il crowdsourcing potrebbe dare un importante contributo. Le Challenges sono ispirate in parte agli Obiettivi di sviluppo sostenibile (SDGs) dell'Agenda 2030 dell'ONU – tra cui "Water as a way to fuel development" e "Education as a global right" – e in parte a esigenze di business con sempre al centro la sostenibilità ambientale.

In ogni caso, Open Innovability offre uno spazio anche a chi vuole andare oltre le singole Challenges aperte al momento, nella sezione “I have a project”, pensata per chiunque ritenga di avere un interessante contributo da proporre.

Tra le sfide affrontate su Open Innovability, possono essere citate le Challenges relative alle renewables energy, ai “Circular economy business models for a sustainable development”, o ancora agli “Energy Storage Systems”.

Questa strategia di open innovation è stata oggetto del case study “Enel’s Innovability: Global Open Innovation and Sustainability” del Prof. Felipe Monteiro e José Miguel García Benavente di INSEAD (Institut européen d’administration des affaires). Tale case study è poi risultato vincitore della categoria “Ethics and Social Responsibility” nella competizione “The Case Centre Awards and Competitions 2021”, tenuta ogni anno da “Case Centre”, organizzazione no profit fondata nel 1973. Sempre nel settore energy, anche Terna ha iniziato ad avviare una serie di collaborazioni e partnership, con l’obiettivo di esplorare tecnologie, prodotti e metodologie innovative, per innovare la rete italiana in alta tensione.

In particolare, Terna ha avviato iniziative di scouting di startup e realtà imprenditoriali mature, per cogliere le opportunità di sviluppo di specifiche iniziative di interesse, e ha lanciato il programma “Next Energy”, gestito in partnership con Fondazione Cariplo. Questo progetto si sviluppa attraverso tipi di collaborazione e livelli di sviluppo diversi, tra start-up, che lavorano con i team di Terna allo sviluppo di nuove soluzioni tecnologiche, o programmi di accelerazione ed empowerment imprenditoriale della durata di 3 mesi.

IV.1 Chi paga il costo degli insuccessi? Il limite dell'attuale sistema di sostegno fiscale all'innovazione

Come già detto, la ricerca nel settore farmaceutico è un processo lungo, complesso e costoso.¹¹⁰

Il motivo è essenzialmente correlato al fatto che l'industria farmaceutica è una delle più avanzate dal punto di vista della ricerca, dello sviluppo e della produzione, oltre che uno dei settori più regolamentati. La regolamentazione attiene sia alla fase inerente al processo di sviluppo di un farmaco, alla sua commercializzazione ed infine alla fissazione del livello dei prezzi e dei rimborsi per i prodotti farmaceutici.

In termini generali, infatti, il ciclo di vita di un nuovo prodotto può essere diviso in tre distinte fasi: (i) la **fase di ricerca e sviluppo**, nella quale vengono svolte tutte le attività di R&S del farmaco e durante la quale diviene fondamentale l'approvazione da parte delle autorità competenti; (ii) la **fase di vendita**, durante la quale il prodotto gode di un periodo di esclusività necessario per cercare di ottenere un ritorno dagli investimenti in R&S; (iii) la **fase di maturazione**, nella quale, a seguito della scadenza dei diritti di esclusività del farmaco originario, l'azienda innovatrice entra in competizione con le aziende produttrici di generici o di biosimilari.¹¹¹

Cominciando dalla fase di **ricerca e sviluppo**, la prima attività che avvia l'iter per lo sviluppo di un nuovo farmaco è la c.d. *Target identification*. Esso consiste nell'individuare l'area terapeutica di interesse, la patologia specifica verso cui agire ovvero l'elemento o il meccanismo biologico su cui intervenire per modificare il percorso di una malattia. Ciò risulta non sempre facile; molto spesso può esservi una serie di cause concomitanti all'origine di una patologia, oppure, è possibile che non sia ancora conosciuto del tutto, o comunque in maniera sufficiente, il meccanismo che ne causa l'insorgenza.

Successivamente vengono cercate nuove molecole capaci di interagire con i target identificati. In questo modo si arrivano a ottenere una serie di possibili composti guida, precursori del futuro principio attivo del farmaco. Le medicine candidate passeranno alla fase di sviluppo.

Generalmente durante questi ultimi due passaggi le aziende iniziano a considerare l'ipotesi di effettuare una richiesta di brevetto. In questo caso si parlerà di "brevetto primario", in quanto risulta essere la prima forma di tutela brevettale verso una specifica molecola attiva.

¹¹⁰ <https://www.economiamanagement.univr.it/documenti/OccorrenzaIns/matdid/matdid344130.pdf>. Secondo quanto riportato sul web in base ad analisi condotte dalla industria farmaceutica GlaxoSmithKline, pare che per ogni nuovo farmaco siano richiesti: 13-15 anni di studi e sperimentazioni preliminari; costi da sostenere fino a diverse centinaia di milioni di euro; un periodo di circa 12-13 anni prima che un nuovo farmaco arrivi sul mercato.

¹¹¹ <https://core.ac.uk/download/pdf/79623496.pdf>

Durante le fasi di sviluppo o anche successivamente al lancio sul mercato potranno essere registrati “brevetti secondari” per altri aspetti (come le forme di dosaggio o particolari formulazioni farmaceutiche) afferenti a queste molecole attive inizialmente brevettate.¹¹²

I farmaci prescelti seguono poi una fase di sperimentazione clinica prima della loro autorizzazione, registrazione e immissione in commercio.¹¹³

La fase della sperimentazione dura circa due anni ed è volta a verificare la tolleranza del farmaco da parte dell'uomo, la sua efficacia, studiando anche i cosiddetti effetti collaterali.

Potranno essere necessari lo sviluppo di nuove forme di dosaggio e di formulazione, che potranno portare alla richiesta di ulteriori coperture brevettuali.¹¹⁴

Terminata con successo anche la fase dei trial clinici, le aziende faranno una richiesta alle autorità regolatorie competenti per ottenere l'approvazione alla commercializzazione di una nuova medicina, ovvero la c.d. registrazione, premessa necessaria per la **fase di vendita**.

Negli USA tale domanda corrisponde alla New Drug Application (NDA) nel caso dei farmaci tradizionali, o a una Biologic Licence Application (BLA) nel caso di biofarmaci, e viene presentata alla FDA.

In Europa si parla di Marketing Authorization Application (MAA), che viene presentata all'EMA, o alle autorità locali competenti, in base al procedimento di approvazione scelto.

Se viene rilasciata l'approvazione, il farmaco può finalmente essere commercializzato ed utilizzato dai pazienti. Rileva a questo punto la questione inerente alla fissazione del prezzo per la commercializzazione.

Nella maggior parte dei casi i prezzi e il livello dei rimborsi per l'immissione in commercio dei farmaci vengono determinati da organismi del settore. Le procedure di fissazione dei prezzi e del livello di rimborso sono procedure bilaterali tra il richiedente e l'amministrazione.

Quando i diritti di brevetto sono scaduti, e siamo così alla c.d. **fase di maturazione**, equivalenti del farmaco (o generici) possono essere liberamente commercializzati. Anche i generici sono soggetti alla procedura sopra illustrata (al netto di una probabilmente minore attività di ricerca e sviluppo nella prima fase, beneficiando di quanto già effettuato dal titolare del brevetto). Secondo i risultati di uno studio condotto dalla Commissione Europea, in sede di fissazione dei prezzi, può accadere che le aziende c.d. *originator* cerchino di ritardare l'immissione in commercio di farmaci generici a prezzi

¹¹² European Commission, (2009). Pharmaceutical Sector Inquiry. [online] Disponibile al: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf.

¹¹³ Farmindustria, 2013, pag. 37-39., https://www.farmindustria.it/app/uploads/2017/12/rapporto_farmindustria_ey.pdf

¹¹⁴ Si veda Shalini S. Lynch, *Progettazione e sviluppo di un farmaco disponibile*, su: <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/farmaci/panoramica-sui-farmaci/progettazione-e-sviluppo-di-un-farmaco>.

più competitivi, sollevando questioni relative alla sicurezza del farmaco generico o a un'eventuale violazione del diritto dei brevetti da parte dell'azienda generica richiedente.¹¹⁵

A parte le implicazioni di diritto antitrust che possono avere tali comportamenti, è evidente che anche in sede di fissazione dei prezzi possono verificarsi situazioni che ritardano l'immissione di un nuovo farmaco nel mercato con evidenti danni nei confronti del consumatore/paziente finale che, in definitiva, necessita di quel farmaco e possibilmente dovrebbe riuscire a disporre ad un prezzo competitivo.

Il breve excursus ora operato sull'impatto regolatorio di ciascuna fase della vita di un farmaco (che, volutamente, non ha tenuto conto degli adempimenti ed oneri richiesti per la brevettazione del farmaco, su cui ci siamo soffermati invece nelle precedenti parti di questo testo) aiuta a comprendere la mole di investimenti in attività di ricerca e sviluppo e le numerosi variabili e ostacoli che devono essere considerate e superate per arrivare al mercato (e quindi cercare di recuperare – possibilmente con profitto – l'investimento): consistente volume di investimenti, alto coefficiente di rischio nell'articolato percorso fino all'utente e *timeline* su scala annuale sono le tre costanti che le aziende farmaceutiche devono assumere nel proprio business model. Da ciò si comprende perché, in assenza di sussidi, premi o agevolazioni, le aziende potrebbero non impiegare l'ammontare di risorse necessario per lo sviluppo del settore.

In questo senso non può sottovalutarsi che le agevolazioni fiscali introdotte in molti Paesi, come il regime del Patent Box, possano avere un effetto benefico per il settore farmaceutico. Tuttavia, sembra altrettanto evidente come in realtà il Patent Box non si sia dimostrato uno strumento adeguato per agevolare l'attività di ricerca e sviluppo c.d. "pura", quindi a prescindere o in assenza di un risultato specifico come un brevetto o altro titolo.

Infatti, come riportato in uno studio condotto dalla Commissione Europea sul tema¹¹⁶, *“there are a number of reasons for suggesting that patent boxes do not necessarily serve the goal of boosting local R&D activity. First, **unlike expense-based tax incentives for R&D, such schemes do not reward firms for the social benefits that they cannot appropriate. Instead, they award additional tax benefits to a successful innovation that already enjoys IP protection**”*.

In sostanza, il Patent Box interviene in una fase finale del processo, quando già l'attività di ricerca ha avuto successo e si è arrivati persino alla brevettazione di un farmaco. Invece, quando l'attività di ricerca si arresta e non si brevetta, il Patent Box è uno strumento poco utile e non consente minimamente alle imprese di recuperare i soldi investiti in attività di ricerca e sviluppo. Questo

¹¹⁵ Si veda al riguardo quanto riportato nella Comunicazione della Commissione Ue, *Sintesi della relazione relativa all'indagine sul settore farmaceutico*, 30 novembre 2009, 29.

¹¹⁶ Patent Boxes Design, Patents Location and Local R&D 2015 al link: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/JRC96080_Patent_boxes.pdf.

potenzialmente potrebbe scoraggiare molto le aziende farmaceutiche a sperimentare in aree terapeutiche inesplorate e ad alto rischio.

IV.2. La recente legislazione sul Patent box, vantaggi e limiti. Cambiamolo!

2.1. Il Patent Box.

Il regime della tassazione agevolata per i redditi derivanti da beni immateriali è stato introdotto dal legislatore con la legge di stabilità del 2015 (art. 1 co. 37-45 della legge 190/2014 e s.m.i.)¹¹⁷ e si inserisce all'interno di un ampio processo di revisione avviato in ambito OCSE attraverso il progetto BEPS (*Action 5: 2014 Deliverables – Countering Harmful Tax Practices More Effectively, Taking into Account Transparency and Substance*).

Si tratta di quello che viene comunemente definito “Patent Box”, applicabile a tutti i soggetti residenti in Italia - oppure non residenti, ma a condizione che siano residenti in Paesi con i quali sia in vigore un accordo per evitare le doppie imposizioni fiscali e con i quali lo scambio di informazioni sia effettivo - titolari di un reddito di impresa, derivante dall'utilizzo diretto o indiretto (i.e. se c'è, ad esempio, licenza d'uso a terzi o infragruppo) di opere di ingegno, brevetti industriali, marchi¹¹⁸, disegni e modelli, nonché di processi, formule e informazioni relativi ad esperienze acquisite nel campo industriale, commerciale o scientifico giuridicamente tutelabili.

La medesima disciplina risulta applicabile anche ai redditi derivanti dall'utilizzo congiunto di beni immateriali, collegati tra loro da vincoli di complementarità, ai fini della realizzazione di un prodotto o di una famiglia di prodotti o di un processo o di un gruppo di processi, sempre che tra i beni immateriali usati congiuntamente siano compresi unicamente quelli rientranti tra i beni agevolabili sopra indicati.

In sostanza, l'agevolazione fiscale introdotta dal legislatore consente alle imprese di escludere dalla determinazione del reddito di impresa (ai fini della determinazione dell'IRES e dell'IRAP) i redditi derivanti dallo sfruttamento delle privative industriali sopraindicate, nella misura pari al 50% del loro ammontare.

¹¹⁷ Sul tema in generale si veda: Ghidini, Cavani (a cura di), *Proprietà intellettuale e concorrenza - Corso di diritto industriale*. Il regime si pone in continuità con i modelli progressivamente introdotti in altri Stati membri della Comunità Europea (Belgio, Francia, Gran Bretagna, Lussemburgo, Paesi Bassi, Spagna) ed è conforme ai principi elaborati in ambito OCSE con riferimento alla disciplina fiscale per la tassazione dei proventi derivanti dall'utilizzo dei beni immateriali.

¹¹⁸ I marchi in realtà risultano attualmente esclusi dal novero degli asset immateriali agevolabili a seguito dell'introduzione del d.l. 50/2017, che però non ha escluso l'applicazione del regime agevolato per i marchi già ammessi al Patent box al massimo fino al 30 giugno 2021.

La detassazione risulta tuttavia limitata al 30% per il periodo di imposta successivo a quello in corso al 31 dicembre 2014 e al 40% per il secondo periodo di imposta successivo a quello in corso al 31 dicembre 2014.

Non concorrono a formare il reddito complessivo, inoltre, le plusvalenze derivanti dalla cessione dei beni immateriali agevolabili con il Patent Box, a condizione che almeno il 90% del corrispettivo venga reinvestito nella manutenzione e sviluppo di altri beni immateriali prima della chiusura del secondo periodo di imposta successivo a quello in cui si è verificata la cessione.

L'opzione per essere ammessi al regime agevolato deve essere esercitata nella dichiarazione dei redditi relativa al primo periodo d'imposta per il quale si intende applicare il regime ed è valida per 5 (cinque) anni, irrevocabile e rinnovabile.

Il regime si applica a condizione che le imprese sostengano spese per le attività di ricerca e sviluppo finalizzate alla produzione di beni qualificabili per il Patent Box. Il reddito agevolabile è calcolato sulla base dei canoni derivanti dalla concessione in uso dei beni immateriali, al netto dei costi fiscalmente rilevanti, diretti e indiretti, ad essi connessi.

Nel caso di uso diretto, è necessario individuare per ogni bene immateriale oggetto dell'opzione, il contributo economico da esso derivante che ha concorso algebricamente a formare il reddito di impresa o la perdita.¹¹⁹

A tal riguardo vengono in rilievo alcuni metodi specifici per la determinazione del contributo economico, tra i quali il metodo del "Comparable Uncontrolled Price" (c.d. CUP) o "confronto di prezzo", che prevede la comparabilità di operazioni intercorse tra la società o una società del gruppo ed un soggetto indipendente (CUP interno), oppure la comparabilità del prezzo o canoni corrisposti a terzi indipendenti in transazioni comparabili di libero mercato (CUP esterno). Il metodo è solitamente implementato mediante analisi di *benchmark* condotte su banche dati specifiche ed è in linea con la disciplina europea e internazionale in materia di *transfer price*.¹²⁰

Secondo le indicazioni dell'Agenzia delle Entrate italiana¹²¹, qualora il metodo del CUP non risulti applicabile in maniera affidabile, in quanto non è possibile identificare transazioni comparabili indipendenti sul libero mercato, il metodo reddituale di ripartizione dei profitti risulta il metodo più appropriato.

¹¹⁹ Si veda quanto indicato nel D.M. 28 Novembre 2017 e quanto indicato sul sito web del Mise al seguente link: <https://www.mise.gov.it/index.php/it/incentivi/impresa/patent-box>. Si fa riferimento alla perdita perché il contributo economico può assumere valore negativo nell'ipotesi in cui i costi superino i ricavi. In tal caso, la Circolare dell'Agenzia delle Entrate n. 36/E del 1/12/2015 specifica che, in caso di perdita, gli effetti positivi derivanti dall'opzione al regime agevolato dovranno essere rinviati agli esercizi in cui il bene immateriale sarà produttivo di reddito.

¹²⁰ Si vedano al riguardo le indicazioni fornite nel Provvedimento dell'Agenzia delle Entrate del 1 dicembre 2015, secondo cui il contributo economico deve essere determinato con riferimento alle linee guida OCSE in materia di c.d. *transfer price*.

¹²¹ CIRCOLARE N. 11/E dell'Agenzia delle Entrate del 7 Aprile 2016 "Chiarimenti in tema di Patent Box"

Infatti, il metodo del c.d. *Profit Split*, come descritto dalle Linee Guida Ocse, è utilizzato per determinare la ripartizione dei redditi, non tra due o più imprese correlate, ma all'interno della stessa impresa, tra le diverse funzioni esercitate, al fine di isolare il profitto residuale attribuibile al bene immateriale.

Con tale criterio si intende eliminare gli effetti sugli utili derivanti dalle condizioni speciali convenute o imposte in una transazione controllata (o in transazioni controllate che è opportuno aggregare), determinando la ripartizione degli utili che imprese indipendenti avrebbero previsto di realizzare ponendo in essere la transazione o le transazioni.

Tuttavia, secondo le indicazioni fornite da quasi tutte le agenzie fiscali e dallo stesso Organismo italiano di Valutazione (OIV)¹²², esistono ulteriori tecniche di valutazione, basate su specifici criteri di calcolo ai fini della determinazione del contributo economico derivante dall'utilizzo dei beni immateriali agevolabili.

Uno di questi è denominato "*relief-from-royalty*" e prevede che il contributo economico del bene immateriale venga determinato secondo il flusso di royalty che un'impresa avrebbe dovuto pagare ad un terzo per poter ottenere il bene in licenza.

Un altro è definito "*With or without*" e calcola il maggior reddito prodotto della impresa titolare del bene immateriale attraverso il c.d. premium price, cioè i minori costi sostenuti rispetto ad un'altra impresa che è dotata di struttura e beni comparabili alla impresa titolare del bene immateriale, ma non detiene quello specifico bene.

È utilizzabile altresì il c.d. "*Excess earning*", metodo che calcola il contributo sulla base del reddito che residuerebbe se l'impresa dovesse pagare un canone di licenza per i beni immateriali di cui dispone.

Infine, è possibile ricorrere anche al c.d. metodo del reddito implicito, secondo il quale il contributo è pari al valore di mercato del bene immateriale.¹²³

Dopo l'individuazione del reddito agevolabile, secondo le indicazioni fornite dall'Agenzia delle Entrate¹²⁴, è necessario calcolare il c.d. nexus ratio, dato dal rapporto tra le spese di ricerca e sviluppo (i c.d. costi qualificati) e i costi complessivi afferenti al bene.

Infine, occorre effettuare il prodotto tra il reddito agevolabile e il nexus ratio per ottenere la quota di reddito agevolabile.

¹²² Per maggiori informazioni sull'OIV si faccia riferimento a quanto indicato al seguente link: <https://www.fondazioneoiv.it/chi-siamo/missione-e-statuto/>.

¹²³ Si veda al riguardo quanto indicato nel *Discussion paper*, "*La stima del contributo economico dei beni immateriali usati direttamente ai fini del regime del Patent Box: riflessioni per gli esperti di valutazione*", elaborato dall'Organismo Italiano di valutazione del 4 dicembre 2015, disponibile al seguente link: https://www.fondazioneoiv.it/wp-content/uploads/2019/05/ED_DP_PATENT-BOX_OIV.pdf.

¹²⁴ Circolare dell'Agenzia delle Entrate n. 11/E/2016.

Di seguito uno schema esemplificativo:

$$\begin{array}{l} \text{Redditi derivanti dal} \\ \text{bene immateriale} \end{array} \times \frac{\text{Costi R\&S qualificati}}{\text{Costi R\&S complessivi}} = \text{Reddito eleggibile}$$

$$\text{Reddito eleggibile} \times \% \text{ di esclusione} = \text{Reddito agevolato}$$

In definitiva, il presupposto fondamentale ai fini del Patent Box è che l'azienda abbia degli utili. È opportuna la predisposizione di un sistema aziendale in grado di valutare in maniera costante la capacità dei beni immateriali di generare flussi che concorrono alla formazione del reddito e dei risultati aziendali.

2.2. Vantaggi e limiti del Patent box.

L'introduzione del regime del Patent Box si deve all'esigenza avvertita da parte del legislatore di rendere il mercato italiano maggiormente attrattivo per gli investimenti nazionali ed esteri di lungo termine sui beni immateriali.

Infatti, tale regime dovrebbe incentivare la collocazione e il mantenimento in Italia dei beni immateriali, attualmente detenuti all'estero da imprese italiane o estere, favorendo al contempo l'investimento in attività di ricerca e sviluppo¹²⁵.

Ed invero, pare che il numero dei *ruling* dell'Agenzia delle Entrate non sia trascurabile¹²⁶, ci sono aziende italiane che hanno effettivamente ottenuto un beneficio fiscale notevole accedendo al regime del Patent Box, soprattutto grazie al loro portafoglio marchi.¹²⁷

Il settore farmaceutico italiano, invece, non sembra che abbia ottenuto particolari agevolazioni dall'introduzione del Patent Box, in quanto risulta un settore caratterizzato dalla presenza di pochi *player originator*. Solitamente, infatti, gran parte dei principi attivi alla base dei farmaci sono protetti da brevetti che appartengono a imprese terze estere.

Ed invero, le aziende farmaceutiche italiane sembrano in realtà più competitive nella elaborazione di processi avanzati e migliorati, anche se talvolta non brevettati. Quindi, bisognerebbe focalizzare gli investimenti sulla tutela dei segreti industriali, del *know how*, considerato che spesso le industrie italiane non sono detentrici di brevetti base per lo sviluppo dei farmaci, ma conoscono meccanismi,

¹²⁵ Specificazione contenuta sulla sezione del sito web del MISE dedicata al Patent box di cui al seguente link: <https://www.mise.gov.it/index.php/it/incentivi/impresa/patent-box>.

¹²⁶ <https://www.fiscooggi.it/rubrica/dati-e-statistiche/articolo/patent-box-buona-prima-numero-richieste-oltre-attese>

¹²⁷ Si veda al riguardo il caso della società Luxottica, ammessa al regime di agevolazione fiscale con riferimento al portafoglio marchi di cui al seguente link: <https://www.luxottica.com/it/luxottica-group-accordo-preventivo-patent-box>

processi e informazioni che, sebbene non brevettabili, potrebbero consentire di migliorare e ampliare gli ambiti di applicazione terapeutici di alcuni farmaci.

Ad ogni modo, in linea teorica, l'introduzione del Patent Box dovrebbe avere l'effetto di agevolare il settore farmaceutico con rilevanti impatti favorevoli anche per le spese sanitarie degli Stati e, in definitiva, per i consumatori finali. Secondo indagini di settore, infatti, le aziende che producono farmaci innovativi sono quelle che investono di più in ricerca e sviluppo e nella protezione brevettuale.

Il risparmio fiscale ottenuto tramite l'agevolazione del Patent Box potrebbe indurre queste aziende ad investire in settori poco profittevoli, elaborando farmaci innovativi per malattie rare e avendo un impatto positivo anche sui sistemi economici di vari Paesi¹²⁸.

In realtà, questa ipotesi appare smentita da quanto viene registrato a livello di mercato.

Infatti, pare che le compagnie originator ogni anno introducano sul mercato farmaci sostanzialmente identici a quelli precedenti, i quali presentano un valore aggiunto molto limitato o nullo. Si tratta dei cosiddetti "prodotti di seconda generazione o *follow-on medicine*", soprannominati anche *me-too*, già presentati anche nella parte III del presente lavoro.¹²⁹

Di conseguenza, l'accesso all'agevolazione del *Patent Box* non è detto che risulti effettivamente funzionale al raggiungimento di una maggiore innovazione nel settore farmaceutico e crei un meccanismo virtuoso in virtù del quale, a fronte del riconoscimento del beneficio fiscale e dei risparmi che genera per le aziende, gli originator siano disposti a destinare tali risparmi all'introduzione di nuovi farmaci sul mercato in grado di curare malattie meno diffuse o alle quali è stata dedicata poca attenzione finora.

L'analisi del mercato condotta dalla Commissione Europea in materia, piuttosto, dimostra che le aziende originator attuano spesso strategie brevettuali difensive, che consistono nel depositare un brevetto principalmente al fine di eliminare la concorrenza senza perseguire sforzi innovativi.¹³⁰

Infatti, a differenza di altre agevolazioni fiscali (come, ad esempio, i crediti di imposta per ricerca e sviluppo), il Patent Box tiene in considerazione il reddito prodotto dall'uso dei beni immateriali e non si concentra solo sulle spese affrontate dall'impresa per gli investimenti effettuati sui beni immateriali tramite attività di ricerca e sviluppo.

¹²⁸ Le medicine, se usate in modo appropriato, evitano ai pazienti altri servizi più costosi, come le visite in pronto soccorso o i ricoveri in ospedale.

¹²⁹ Si veda al riguardo anche: Comunicazione della Commissione Ue, *Sintesi della relazione relativa all'indagine sul settore farmaceutico*, 30 novembre 2009 e Passarani, *Brevetti e concorrenza nel settore farmaceutico*, in *Consumatori, Diritti e Mercato* n. 1/2009.

¹³⁰ *Ibidem*.

In relazione al calcolo del c.d. *nexus ratio*, si discute se includere o meno anche i costi relativi alla ricerca fallita, cioè se possano essere espunti dal rapporto i costi di ricerca applicata, eventualmente comprensivi di quella fondamentale, laddove in seguito la ricerca fallisca.

Al riguardo, l’Agenzia delle Entrate italiana, facendo riferimento a quanto specificato dall’OCSE nel report finale dell’*Action 5*, evidenzia come la ricerca che non va a buon fine non debba essere considerata ai fini del rapporto (“*unsuccessful R&D will typically not be included in the nexus ratio*”); in tale ipotesi, dal periodo d’imposta in cui si palesa il “fallimento” della ricerca, il rapporto dovrà essere opportunamente rettificato escludendo i costi relativi alla ricerca fallita dal numeratore e/o dal denominatore del rapporto (a seconda che trattasi di costi “qualificati” o meno).¹³¹

Tale impostazione, tuttavia, non viene seguita in tutti i paesi del mondo.

Infatti, le autorità fiscali svizzere¹³² attribuiscono molta rilevanza ai progetti falliti, in quanto indicatori dell’attività di innovazione e che potrebbero costituire specificatamente oggetto di valutazione ai fini del rapporto o comunque ai fini dell’applicazione di un’agevolazione fiscale volta a una super deduzione di questi costi dal reddito agevolabile, purché si tratti di costi oggettivamente valutabili secondo i criteri individuati dal “Frascati Manual” del 2005 opportunamente rettificati e riadattati.¹³³

Rimane in ogni caso un dato rilevante da dover sottolineare e cioè che una società in pareggio o in perdita non viene ammessa al regime di tassazione agevolata del Patent box¹³⁴, anche in considerazione degli elevati costi per gestire la pratica di accesso al regime.

Infatti, la normativa prevede che la valutazione del contributo economico del bene immateriale alla produzione del reddito venga determinata sulla base di un apposito accordo con l’Agenzia delle Entrate (c.d. procedura di ruling).

Con il c.d. Decreto Crescita (d.l.34/2019 convertito con l. 58/2019) tuttavia è stata prevista la possibilità per i contribuenti di determinare il beneficio fiscale in maniera autonoma (c.d. autoliquidazione) nella dichiarazione relativa al periodo d’imposta per il quale si beneficia dell’agevolazione, fermo restando il successivo controllo da parte dell’Agenzia delle Entrate.

Inoltre, studi condotti da organismi di settore dimostrano che l’attuazione di regimi di agevolazione come il Patent Box incide sulle scelte di brevettazione delle imprese molto di più che la ricerca e

¹³¹ CIRCOLARE N. 11/E dell’Agenzia delle Entrate del 7 aprile 2016 “Chiarimenti in tema di Patent Box”

¹³² <https://www.internationaltaxreview.com/article/blqhpccxg3bljr/promoting-innovation-through-tax-policy-in-switzerland>.

¹³³ OECD (2015), Frascati Manual 2015: Guidelines for Collecting and Reporting Data on Research and Experimental Development, The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264239012-en>.

¹³⁴ Come precisato, infatti, dall’Agenzia delle Entrate: le perdite derivanti dallo sfruttamento di IP in vigore del regime agevolato dovranno essere recuperate, attraverso un meccanismo di «recapture» nell’ambito del medesimo regime di Patent Box nel momento in cui il bene immateriale comincerà a produrre redditi (cfr. esempi circolare n. 36/E del 2015).

l'innovazione: è la pianificazione fiscale che sprona le imprese a brevettare, ancora di più che l'attività di ricerca e ciò ha chiaramente un effetto distorsivo anche rispetto alla concorrenza tra imprese che viene praticata sul piano fiscale.

Al riguardo, la Commissione afferma che: “ (...) *tax advantages of patent boxes tend to deter local innovative activities, given the lack of incentives for companies to develop local research. Nevertheless, our results suggest that the imposition of local R&D development conditions in the patent box regime has the potential to attenuate this adverse fiscal effect. Our simulations show that on average countries imposing such development conditions actually tend to grant a tax advantage that is larger than optimal from a local R&D impact perspective, although only slightly so*”.¹³⁵

Peraltro, in caso di nullità di un brevetto, non sembra che la normativa italiana preveda alcun rimborso del beneficio ottenuto dall'impresa grazie all'adesione al Patent Box.

Sarebbe interessante verificare gli effetti che si avrebbero sull'attività di ricerca e sviluppo laddove le aziende beneficiarie per un brevetto successivamente invalidato siano tenute a rimborsare il beneficio dell'agevolazione fiscale.

Nel Regno Unito, ad esempio, non vi è alcun recupero del reddito tassato in passato una volta che un brevetto viene invalidato: l'unica conseguenza è che la società non beneficerà del Patent Box per il reddito derivante da quel brevetto invalidato in futuro.

Sebbene questo approccio fornisca un'applicazione più semplice e una maggiore certezza, può incoraggiare il deposito di brevetti con validità al limite e di bassa qualità, in contrasto con gli investimenti in ricerca e sviluppo che il governo cerca di sostenere.¹³⁶

In definitiva, si auspica una revisione del regime del Patent Box affinché possa diventare uno strumento realmente utile per stimolare l'attività di ricerca e di sviluppo delle imprese in tutti i settori, ma soprattutto in quello farmaceutico che richiede ingenti capitali di investimento e che risulta strettamente funzionale per garantire la tutela della salute della popolazione mondiale.

Come cercheremo di meglio dettagliare nelle conclusioni di questo lavoro, si potrebbe valutare l'estensione delle agevolazioni fiscali anche alle ricerche fallimentari, purché in qualche modo qualificate (anche al fine di evitare abusi a meri fini bilancistici) sulla scorta, ad esempio, dell'esperienza svizzera (che fa riferimento al "Frascati Manual 2015" per valutare l'effettività e meritevolezza di una ricerca, ancorché poi non sfociata in un immediato risultato utile) o introducendo altri meccanismi analoghi (come ad esempio *peer-review* già in essere nella comunità accademica).

¹³⁵ European Commission, Patent Boxes Design, Patents Location and Local R&D 2015 al link: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/JRC96080_Patent_boxes.pdf

¹³⁶ <https://corrs.com.au/insights/proposed-patent-box-regime-set-to-bolster-innovation-on-australian-shores>

Parte V- La questione etica in ambito farmaceutico a cura di Orlando Mirra

Per le grandi aziende farmaceutiche, le tematiche di responsabilità sociale assumono una grandissima rilevanza, del tutto peculiare rispetto agli altri settori industriali, dato che, proprio in virtù del tipo di prodotto trattato, tali profili si intrecciano con quelli della salute e sicurezza dei cittadini, implicando notevoli problemi di ordine etico.

Quando un farmaco viene messo in commercio, devono essere presi in considerazione tanto gli aspetti giuridici e le normative regolatorie, quanto i risvolti etici, che comprendono la sicurezza dei pazienti arruolati negli studi clinici, il profilo efficacia-sicurezza dei nuovi farmaci per specifici gruppi di pazienti così come per la popolazione generale, la responsabilità di medici e operatori sanitari che utilizzano e prescrivono tali farmaci¹³⁷.

Il diritto alla salute, infatti, condiziona necessariamente la libertà di impresa, generando talvolta conflitti non facilmente risolvibili.

L'eticità dell'industria farmaceutica trova il proprio banco di prova nei seguenti settori:

1. attenzione alla sicurezza dei farmaci immessi sul mercato, con particolare riguardo alle modalità di gestione della ricerca e sviluppo (test clinici sugli animali, standard etici e correttezza della ricerca nella conduzione di test clinici sugli esseri umani, farmacovigilanza dopo la commercializzazione);
2. impegno per investire su farmaci innovativi;
3. pratiche di marketing e politiche di pricing.

V.1. L'attenzione alla sicurezza dei farmaci immessi sul mercato

Un aspetto fondamentale per lo sviluppo di nuovi farmaci o vaccini risiede ovviamente nella loro sicurezza, che viene valutata confrontando i benefici che un farmaco offre nel trattamento della malattia rispetto ai potenziali rischi indesiderati.

Come per tutte le attività potenzialmente rischiose, per stabilire se un farmaco sia sicuro, occorre decidere il livello di accettabilità del rischio, che dipende sia dal tipo (e dalla diffusione) della malattia da trattare, sia dalle conseguenze sociali che quest'ultima può avere per la collettività.

Per accertare la sicurezza dei farmaci, le aziende farmaceutiche cominciano con il praticare test su animali e cavie da laboratorio, per poi passare ai test clinici sugli esseri umani, in modo che il prodotto possa ottenere dalle autorità competenti l'autorizzazione al commercio¹³⁸.

Le aziende farmaceutiche investono ingenti quantità di denaro nella ricerca e sviluppo (R&S) di nuovi farmaci (basti pensare che stime prudenziali prevedono che occorranò decine di anni e centinaia di

¹³⁷ *Aspetti etici e legali e normativa regolatoria sull'uso off-label dei farmaci la prospettiva europea*, di C. Ferrajolo

¹³⁸ Cfr. www.aifa.gov.it – Sezione “Ricerca e sperimentazione clinica”

milioni di dollari per sviluppare un nuovo farmaco). I *clinical trials*, che coinvolgono persone su cui sono testati nuove terapie o trattamenti medici, impegnano la maggior parte di questo tempo e di questo budget¹³⁹.

Al fine di seguire un approccio il più eticamente sostenibile, ogni sperimentazione viene preceduta dall'elaborazione di un protocollo descrittivo, che deve essere approvato da parte di un comitato etico indipendente. Come analizzato nell'ambito del precedente capitolo III, le varie tappe della R&S possono essere riassunte nelle seguenti fasi¹⁴⁰:

- ❖ identificazione, scoperta e selezione di una nuova sostanza chimica con gli effetti terapeutici desiderati;
- ❖ ottimizzazione – completamento del profilo farmacologico e valutazione della fattibilità dell'elaborazione di una sostanza adatta alla fase pre-clinica;
- ❖ fase di studi pre-clinici e non-clinici, che prevede l'analisi del prodotto dal punto di vista farmacologico, chimico e tossicologico su cellule umane, tessuti e cavie animali (questi ultimi test non sempre finiscono prima di quelli sugli esseri umani; sono, infatti, previsti *trial* a lungo termine sugli animali per valutare possibili effetti cancerogeni di nuovi farmaci);
- ❖ test clinici fase 1: sono prove su un numero contenuto di volontari (da 20 a 100), spesso sani, con la finalità di valutare la sicurezza del farmaco, determinarne i dosaggi e identificare i possibili effetti collaterali;
- ❖ test clinici fase 2: si tratta di test condotti su un gruppo di pazienti più grande (centinaia), in cui si valutano l'efficacia e la sicurezza del farmaco, anche mediante l'utilizzo di placebo;
- ❖ test clinici fase 3: questi test sono alla base dell'autorizzazione al commercio. Il trattamento è somministrato a un grande gruppo di pazienti (nell'ordine delle migliaia), al fine di confermarne l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, comparare i risultati con i placebo e ottenere informazioni per le condizioni di uso sicuro;
- ❖ richiesta sottoposta all'autorità governativa competente per l'autorizzazione alla commercializzazione;
- ❖ test clinici fase 4: vigilanza di lungo termine, con test condotti dopo che i farmaci sono stati introdotti sul mercato, per confermare l'efficacia e la sicurezza nel lungo periodo, oltre che per rilevare effetti collaterali rari o non comuni.

Problemi relativi ai test sull'uomo. Andando con lo sguardo più in profondità, il principio di fondo, che dovrebbe guidare lo svolgimento dei test clinici sull'essere umano, dovrebbe essere improntato su un'informazione completa e chiara, che deve essere ricevuta da tutti i partecipanti, che includa in

¹³⁹ *La responsabilità sociale dell'industria farmaceutica*, a cura di E. Guarnoni e N. Milazzo

¹⁴⁰ *Progettazione e sviluppo di un farmaco*, di S. S. Lynch

particolare una disanima dei possibili rischi collegati allo studio e che si espliciti in un consenso informato¹⁴¹. Inoltre, in linea di principio, ogni studio clinico dovrebbe essere valutato e autorizzato da un comitato etico indipendente, ma non è previsto un ente di controllo che a sua volta vigili sul comportamento di quest'ultimo.

Il comitato etico è un organismo *super partes*, che deve essere presente nelle strutture sanitarie pubbliche e negli istituti di cura a carattere scientifico privati. È generalmente composto da personale sanitario e non, incaricato (i) di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che hanno acconsentito alla partecipazione alla sperimentazione; e (ii) di fornire una garanzia pubblica di questa tutela, emettendo pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dei soggetti sperimentatori, sulle strutture, sui metodi e sui documenti da impiegare per informare i soggetti testati prima di ottenere il consenso informato¹⁴².

Altra questione eticamente problematica riguarda l'*outsourcing* dei test nei Paesi in via di sviluppo: si stima che una percentuale significativa dei test clinici sia condotta in tali Paesi, in quanto le aziende in questo modo riescono a beneficiare di significative riduzioni dei costi, ma ci sono preoccupazioni sull'etica di queste operazioni riguardo il consenso informato, la qualità e l'indipendenza dei comitati etici locali e la delega delle ricerche a organizzazioni esterne, che rende spesso difficile l'identificazione delle responsabilità. Nondimeno, il Comitato Nazionale per la Bioetica ha espresso al riguardo una posizione molto forte, paventando “il timore che gli interessi commerciali possano nascondersi dietro gli interessi scientifici e possano prevalere sul rispetto dei diritti umani fondamentali, traducendosi in forme di ‘colonialismo’ e ‘imperialismo’ bioetico, di indebito sfruttamento e strumentalizzazione a causa della differenza nelle conoscenze scientifico-tecnologiche e delle diseguaglianze economico-sociali oltre che culturali”¹⁴³.

L'importanza della farmacovigilanza. Spostandoci nella fase di autorizzazione, propedeutica alla messa in commercio, oramai siamo ben a conoscenza del fatto che tale funzione spetta a istituzioni governative nazionali (in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) o sovranazionali come la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e l'EMA (European Medicines Agency) nell'Unione europea.

In realtà, abbiamo anche imparato che è però difficile stabilire, al di là di ogni dubbio, la assoluta sicurezza di un farmaco prima della sua commercializzazione su larga scala: effetti indesiderati relativamente rari possono manifestarsi, infatti, soltanto quando il farmaco è utilizzato da un numero di persone enormemente superiore rispetto a quelle coinvolte negli studi clinici precedenti

¹⁴¹ *Linee di indirizzo sul consenso informato - Principi generali*, dagli atti del convegno “Promuovere la sperimentazione clinica in Italia” (Roma, 24 febbraio 2020)

¹⁴² <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/c/comitato-etico>

¹⁴³ *La sperimentazione farmacologica nei Paesi in via di sviluppo*, a cura del Comitato Nazionale per la Bioetica (2011)

l'immissione del farmaco sul mercato. Per questo ha un'importanza fondamentale la farmacovigilanza, vale a dire la vigilanza sugli effetti indesiderati dei farmaci dopo l'introduzione sul mercato¹⁴⁴.

La vicenda più grave, e più nota all'opinione pubblica, in merito agli effetti nefasti di un farmaco fu quella della talidomide¹⁴⁵. Si trattava di un tranquillante per gestanti, che si rivelò causa di gravissime malformazioni all'embrione: alcune delle donne che lo avevano assunto in gravidanza diedero alla luce bambini focomelici, privi di arti sviluppati o con altre gravissime menomazioni. Ma di questo caso ne parleremo più approfonditamente più avanti nel presente capitolo, a proposito dei condizionamenti che possono inquinare i rapporti tra medici e cause farmaceutiche.

Dopo lo scandalo della talidomide, a partire dagli anni Sessanta, sia in Germania che in altri Stati europei è stata implementata una fitta rete di normative per i controlli preventivi sulla produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici, al fine di individuare gli effetti nocivi di un farmaco il prima possibile. Pertanto, l'obbligo di preventiva autorizzazione di un farmaco è un elemento essenziale che assicura, legalmente, che il farmaco abbia superato i test clinici da un punto di vista sia chimico/fisico/biologico sia tossicologico/farmacologico¹⁴⁶.

L'industria farmaceutica ha comunque due compiti principali nella gestione della sicurezza dei farmaci dopo la registrazione del farmaco¹⁴⁷: il primo impegno consiste nel raccogliere, analizzare e valutare le informazioni sui possibili effetti collaterali, allo scopo di proteggere i pazienti e informarli nel modo più chiaro possibile sulla sicurezza dei farmaci. Tali dati possono provenire da indicazioni volontarie di medici e pazienti, da studi condotti dopo l'immissione sul mercato, dalle autorità di regolamentazione, dalla letteratura scientifica e anche dai casi riportati dai media. Il secondo compito riguarda il pieno rispetto degli obblighi di legge e di trasparenza nel riportare alle autorità di vigilanza i singoli effetti indesiderati¹⁴⁸.

L'utilizzo off-label. Un'altra fondamentale responsabilità delle aziende riguarda la garanzia della tracciabilità e della qualità dei farmaci sia nella fase di produzione che di distribuzione, oltre all'impegno a far arrivare una spiegazione che sia la più chiara possibile per gli operatori sanitari circa il corretto uso dei nuovi farmaci. Talvolta, tuttavia, la prassi clinica può spingere l'utilizzo di un determinato farmaco oltre le evidenze prodotte dalla ricerca scientifica, superando le prescrizioni contenute nel foglietto illustrativo.

¹⁴⁴ *Le basi della Farmacovigilanza e l'importanza della segnalazione*, a cura di A. Benini, dagli atti del convegno "Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale" (Ferrara, 2013)

¹⁴⁵ Per maggiori approfondimenti, cfr. *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica* di H. Sjöström e R. Nilsson

¹⁴⁶ *Aspetti etici e legali e normativa regolatoria sull'uso off-label dei farmaci la prospettiva europea*, di C. Ferrajolo

¹⁴⁷ *La Farmacovigilanza «aspetti scientifici e regolatori in ambito nazionale e internazionale»*, presentazione di C. Macchiarulo

¹⁴⁸ Cfr. *Sicurezza dei farmaci: di chi la responsabilità*, di A. Breckenridge

Il c.d. uso dei farmaci *off-label* è stato oggetto di numerose discussioni di carattere etico e legale, ma nonostante un ampio numero di iniziative nei vari Paesi dell'Unione Europea, molti aspetti restano ancora insoluti.

Secondo le linee-guida delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali, il fenomeno dell'uso *off-label* di un farmaco è una “situazione in cui un farmaco è utilizzato volutamente per un fine medico non in linea con le informazioni autorizzate sul prodotto, incluso l'uso non autorizzato nei pazienti pediatrici”¹⁴⁹. La prescrizione *off-label* si realizza anche quando un farmaco viene somministrato al paziente con modalità di somministrazione diverse da quelle autorizzate (per tempo e quantità).

In generale, l'utilizzo *off-label* riguarda solitamente molecole già note e utilizzate da tempo, per le quali esistono fondate evidenze scientifiche che ne potrebbero permettere razionalmente l'uso anche in situazioni cliniche e secondo modalità non previste dalla scheda tecnica e nel foglietto illustrativo autorizzati dagli enti regolatori per quello specifico farmaco. Possiamo citare, a titolo esemplificativo, il Gabapentin, farmaco approvato in vari Paesi per la terapia dell'epilessia, che da alcuni decenni viene abitualmente prescritto anche per il trattamento di varie forme di neuropatia periferica¹⁵⁰.

Pertanto, l'*off-label* dei farmaci consente ai medici di utilizzare, in base alle evidenze scientifiche, farmaci già esistenti in modo innovativo, sebbene non esista ancora un'autorizzazione formale, come nel caso dei farmaci orfani per le malattie rare. L'uso diffuso ed indiscriminato del farmaco *off-label*, per il quale non è stata accertata l'efficacia e/o la sicurezza, può però sottoporre inutilmente il paziente a possibili e imprevedibili danni, con conseguenti gravi responsabilità per la classe medica¹⁵¹.

V.2. L'impegno in farmaci innovativi

A partire dalla metà degli anni Novanta, il settore farmaceutico ha risentito di quella che è stata definita “*merger-mania*” da alcuni commentatori¹⁵², con la creazione delle *Big Pharma* che conosciamo oggi, le circa 15 aziende farmaceutiche di più rilevanti dimensioni.

Con tale fenomeno, non è stato mantenuto l'auspicio di alcuni che fosse incrementata la ricerca di nuovi farmaci, in quanto tali fusioni hanno avuto, apparentemente, l'effetto opposto. Le fusioni tra aziende sono state accompagnate, infatti, da una particolare nuova cautela sulle attività di ricerca e sviluppo, determinata dalla volontà di ridurre il rischio finanziario legato alla ricerca, in nome di ritorni a breve delle attività. Progressivamente, l'interesse del settore privato, a livello globale, è

¹⁴⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

¹⁵⁰ *Gabapentin Approvals, Off-Label Use, and Lessons for Postmarketing Evaluation Efforts*, di J.D. Wallach e J.S. Ross

¹⁵¹ *La responsabilità del medico in caso di malattia provocata dall'utilizzo off label dei medicinali*, di C. Coratella

¹⁵² *La ricerca in campo farmaceutico, ricerca di base*, di M. Carai e G. Colombo

andato quindi focalizzandosi sul solo “Sviluppo”, con un progressivo disimpegno dalla “Ricerca” e quindi dalla fonte principale di innovazione, anche a causa di quella che è stata definita come una “perdita di identità e creatività dei ricercatori, determinata dai nuovi modelli organizzativi”¹⁵³.

In precedenza, infatti, l’industria farmaceutica era improntata su aziende di dimensioni molto inferiori a quelle attuali, ognuna delle quali tendeva a sviluppare una propria cultura aziendale peculiare¹⁵⁴.

Lo sforzo dell’industria è quindi oramai diretto in prevalenza verso farmaci che possono curare le malattie più comuni nei Paesi industrializzati, per i quali sia assicurato un grande consumo. Da tale semplice constatazione, deriva il fatto che i farmaci per malattie anche gravi, ma poco comuni o più diffuse nei Paesi in via di sviluppo, ricevano molta meno attenzione, analogamente a quanto avviene per i farmaci per la cura delle malattie rare¹⁵⁵.

Le grandi aziende farmaceutiche lanciano quindi spesso sul mercato medicinali nuovi soltanto per il nome, utilizzando composizioni chimiche che non si differenziano in maniera sostanziale rispetto a quelle poste precedentemente in commercio. I farmaci messi in commercio possono, infatti, essere classificati in diverse tipologie¹⁵⁶:

- farmaci innovativi, caratterizzati dall’impiego di molecole con nuovi meccanismi di azione, che possono offrire benefici sostanziali nella cura di un disturbo o nel miglioramento della qualità della vita del malato;
- farmaci c.d. *me-too*, i quali offrono miglioramenti limitati o nulli rispetto ai farmaci già disponibili nella stessa classe e che spesso non sono che varianti di farmaci già esistenti;
- le c.d. estensioni di linea sono, invece, farmaci già esistenti, approvati per nuove indicazioni o in versione migliorata o comunque modificata.

La maggiore disponibilità di farmaci *me-too* solitamente caratterizza disturbi molto diffusi, che comportano un forte consumo di farmaci di questo tipo: si pensi a quelli che annualmente vengono messi in commercio per combattere il colesterolo o l’ipertensione.

La ragione del maggiore sviluppo di questo settore si spiega tanto per la presenza di programmi di ricerca in settori in concorrenza tra loro, quanto per la redditività del settore, che fomenta in questi ambiti una maggiore attenzione delle aziende al profitto, legata a strategie di crescita industriale, piuttosto che alla vera innovazione¹⁵⁷.

¹⁵³ *La ricerca in campo farmaceutico, ricerca di base*, op. cit.

¹⁵⁴ *La ricerca in campo farmaceutico, ricerca di base*, op. cit.

¹⁵⁵ Cfr. *La responsabilità sociale dell’industria farmaceutica*, a cura di E. Guarnoni e N. Milazzo

¹⁵⁶ *La responsabilità sociale dell’industria farmaceutica*, op. cit.

¹⁵⁷ Cfr. *I nuovi farmaci in sperimentazione siano davvero utili per chi contribuisce con la propria vita agli studi clinici* - <https://www.aifa.gov.it/-/i-nuovi-farmaci-in-sperimentazione-siano-davvero-utili-per-chi-contribuisce-con-la-propria-vita-agli-studi-clinici->

Rispetto all'innovazione, è quindi evidente che l'industria farmaceutica continua a puntare su farmaci *blockbuster*, dato l'impegno ad investire in R&S per medicinali *me-too* con valore aggiunto basso, se non nullo¹⁵⁸.

BioNTech e l'mRNA: quando i ricercatori conquistano Big Pharma. L'innovazione in ambito farmaceutico sta negli ultimi decenni trovando però nuova linfa, grazie ad aziende biotecnologiche molto innovative, come l'ormai celeberrima BioNTech, che cominciano ad essere sempre più attratte nell'orbita delle grandi industrie farmaceutiche.

BioNTech ha una storia peculiare, che merita di essere brevemente narrata, per comprendere meglio dove si concentrano le prospettive più interessanti per la Ricerca. I due fondatori, di origine turca ma da lungo tempo stabiliti in Germania (Şahin e Türeci), avevano già fondato nel 2001 la Ganymed Pharmaceuticals, una società di biotecnologie che si concentrava sullo sviluppo di una nuova generazione di farmaci contro i tumori, basati sull'idea di sfruttare il sistema immunitario per indurlo a contrastare le cellule cancerose¹⁵⁹.

La loro azienda ottenne fondi da diversi investitori e nel 2016 fu quindi venduta alla multinazionale del farmaco giapponese Astellas, per l'ingente somma di 1.4 miliardi di dollari. Prima di questa vendita, Şahin e Türeci avevano intanto già avviato la costituzione di una nuova società, BioNTech appunto, dedicata a espandere ulteriormente le ricerche nel settore delle immunoterapie contro i tumori.

La peculiare attività di ricerca di BioNTech si concentrava sull'RNA messaggero (mRNA), la molecola che si occupa di codificare e portare le istruzioni contenute nel DNA per produrre le proteine¹⁶⁰. L'azienda si è specializzata negli anni nella produzione di forme sintetiche di mRNA create in laboratorio, contenenti le istruzioni necessarie a produrre specifiche proteine, che possono essere tipiche di alcune cellule tumorali, oppure di agenti esterni come virus e batteri, in modo che il sistema immunitario impari a riconoscerle e a contrastarle.

Dopo le prime informazioni disponibili sul nuovo coronavirus, Şahin e Türeci hanno pensato subito di sfruttare le conoscenze acquisite con l'attività di BioNTech per produrre un vaccino di nuova generazione, basato sull'mRNA. Dato che il progetto richiedeva l'impiego di ingenti risorse e una capacità produttiva di decine di milioni di dosi, a marzo 2020 BioNTech ha stretto un accordo con la multinazionale Pfizer per collaborare allo sviluppo del vaccino sperimentale, coinvolgendo anche

¹⁵⁸ *La responsabilità sociale dell'industria farmaceutica*, op. cit.

¹⁵⁹ *Chi c'è dietro il promettente vaccino di Pfizer* - <https://www.ilpost.it/2020/11/10/fondatori-biontech-ugur-sahin-ozlem-tureci-vaccino-coronavirus-pfizer/>

¹⁶⁰ Nuovo Coronavirus: i vaccini a RNA, come funzionano e perché sono sicuri - <https://www.ospedalebambinogesu.it/nuovo-coronavirus-i-vaccini-a-rna-come-funzionano-e-perche-sono-sicuri-99303/>

l'azienda farmaceutica cinese Fosun Pharmaceuticals, con i risultati che oggi sono sotto gli occhi di tutti.

Fino a fine 2020, non era stato mai messo in commercio alcun prodotto basato sull'mRNA, ragione per cui erano stati sollevati dubbi su questo approccio rispetto a quelli più tradizionali per lo sviluppo di vaccini.

I primi studi in materia risalivano ai primi anni Novanta, ad opera della ricercatrice biochimica Katalin Karikó, che si era appositamente trasferita dall'Ungheria agli Stati Uniti, senza tuttavia incontrare il favore degli investitori¹⁶¹. Dopo il 1995, Karikó riuscì comunque a perfezionare le proprie ricerche, nonostante le scarse risorse, anche grazie alla collaborazione del dott. Drew Weissman, immunologo dell'Università di Boston, trovando una soluzione affinché il sistema immunitario non impedisse che le istruzioni dell'mRNA raggiungessero le cellule, comportando la distruzione delle informazioni o anche infiammazioni e rischi per la salute.¹⁶².

Partendo dagli studi di Karikó e Weissman, nel 2007 anche Derrick Rossi, proveniente dalla Scuola di Medicina di Harvard, cominciò i suoi primi esperimenti sull'mRNA, per provare ad indurre le cellule a produrre praticamente qualsiasi tipo di proteina necessaria per determinate terapie, mettendosi in contatto con Robert Langer, un ricercatore del Massachusetts Institute of Technology (MIT). Nel 2010, Rossi e Langer, con l'ausilio del fondo di investimento Flagship Venture (dedicato alle startup nel settore delle biotecnologie), avrebbero fondato Moderna¹⁶³. Di lì a poco, Moderna strinse un accordo, basato sostanzialmente sulla fiducia, con la società farmaceutica britannica AstraZeneca, ottenendo un contratto da 240 milioni di dollari per fornire a quest'ultima l'utilizzo in licenza di farmaci basati sull'mRNA che ancora non erano stati creati¹⁶⁴.

Con la pandemia da Covid-19, Moderna e BioNTech hanno quindi avuto l'occasione per sperimentare i loro sistemi e migliorare le conoscenze in un settore ancora poco esplorato, come quello dei vaccini e dei farmaci a base di mRNA. Una volta confermata la sicurezza e l'efficacia dei preparati con mRNA su ampie fasce della popolazione, stiamo dunque per assistere ad ambiti ancora inesplorati della ricerca farmaceutica¹⁶⁵.

¹⁶¹ *La grande scommessa*, di E. Menietti - <https://www.ilpost.it/2020/11/20/vaccino-coronavirus-mrna-moderna-pfizer-biontech/>

¹⁶² *The story of mRNA: How a once-dismissed idea became a leading technology in the Covid vaccine race*, di D. Garde - <https://www.statnews.com/2020/11/10/the-story-of-mrna-how-a-once-dismissed-idea-became-a-leading-technology-in-the-covid-vaccine-race/>

¹⁶³ *Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA* - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888316/>

¹⁶⁴ *AstraZeneca and Moderna Therapeutics announce exclusive agreement to develop pioneering messenger RNA Therapeutics™ in cardiometabolic diseases and cancer* - <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2013/astrazeneca-moderna-therapeutics-cardiometabolic-diseases-cancer-treatment-21032013.html#>

¹⁶⁵ *La grande scommessa*, op. cit.

Sia Moderna che BioNTech sono ad esempio da tempo al lavoro per risolvere il problema di diverse malattie¹⁶⁶: insieme all'azienda farmaceutica Merck, Moderna sta studiando la possibilità di produrre vaccini terapeutici contro il cancro, settore di primario interesse anche per la concorrente BioNTech. L'idea è di creare un vaccino mirato per ogni paziente, sulla base delle mutazioni genetiche riscontrate nelle cellule tumorali, e di somministrarlo insieme ad un farmaco specifico per i tumori, distribuito da Merck. BioNTech sta intanto proseguendo nello sviluppo di vaccini terapeutici contro diversi tipi di tumore, da quello al seno a quello della pelle, ed ha inoltre in lavorazione una soluzione basata sull'mRNA contro il tumore al pancreas.

La pandemia da coronavirus potrebbe quindi essere stata, alla fine dei conti, un'occasione per accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini innovativi, con un potenziale forte impatto sulla ricerca farmaceutica, destatasi dopo anni di torpore.

V.3. Marketing e pricing dei prodotti farmaceutici

Marketing e pubblicità nel settore farmaceutico – la necessità di trasparenza e sicurezza. Per quanto attiene alle politiche di marketing, il budget previsto per le iniziative di promozione commerciale, la pubblicità, gli omaggi e le altre agevolazioni erogate ai professionisti del settore sanitario rappresenta una delle voci principali in grado di influenzare i malati-consumatori, oltre ad impattare sulla percezione diffusa dell'innovatività di un nuovo prodotto farmaceutico¹⁶⁷.

Ovviamente, i grandi investimenti nel marketing permettono di massimizzare la quota di mercato dei nuovi farmaci che non offrono un particolare valore aggiunto rispetto a quelli esistenti. Da più parti, si sono levate voci critiche, che hanno richiesto una modifica nei processi di approvazione dei nuovi farmaci, proponendo che quanto meno i nuovi farmaci non siano approvati se non dimostrano maggiori benefici rispetto a quelli già esistenti in commercio (dal punto di vista di diminuzione degli effetti collaterali, uso più semplice o maggiore efficacia rispetto a particolari tipologie di pazienti)¹⁶⁸. Per avere una vaga idea di come una comunicazione non regolamentata e poco trasparente possa avere conseguenze catastrofiche sulla sicurezza dei prodotti messi in commercio, ritorniamo brevemente sulla già accennata vicenda della talidomide¹⁶⁹.

¹⁶⁶ *Moderna and Pfizer Are Reinventing Vaccines, Starting With Covid*, di P. Loftus, J. S. Hopkins, B. Pancevski - <https://www.wsj.com/articles/moderna-and-pfizer-are-reinventing-vaccines-starting-with-covid-11605638892>

¹⁶⁷ *Accesso al mercato, spesa e innovatività dei farmaci orfani*, IV RAPPORTO ANNUALE OSSFOR (<http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2020/11/IV-RAPPORTO-OSSFOR-WEB-24-11-20.pdf>)

¹⁶⁸ *A Critique to the European Regulatory System*, Vittorio Bertelè, MD; Luca Li Bassi, MD, DPH, *J Ambulatory Care Manage*, Vol. 27, n. 2, pp. 98–104, c 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

¹⁶⁹ *“Il Talidomide in Italia”*, di E. Ferrara

Dopo la Seconda guerra mondiale, la crescente richiesta di antibiotici e vaccini aveva incentivato il boom del settore farmaceutico, con i profitti che cominciarono a lievitare grazie allo sviluppo di nuovi prodotti e brevetti¹⁷⁰.

Negli anni Cinquanta, la prescrizione medica cominciò ad essere resa obbligatoria in Europa per la maggior parte dei farmaci, circostanza che comportò un più stretto legame tra medici e case farmaceutiche, con queste ultime molto spesso interessate a tacere furbescamente sui possibili effetti collaterali dei propri farmaci.

Tra queste ultime, la fabbrica tedesca “Chemie Grünenthal” iniziò nel 1946 a produrre varie tipologie di antibiotici, venduti spesso da altre società. Per competere sul mercato con prodotti propri, la Grünenthal iniziò lo sviluppo della talidomide, farmaco che la rese leader nel settore dei sedativi e dei sonniferi.

La talidomide, commercializzata con il nome commerciale di Contergan, fu quindi combinata con altri prodotti farmaceutici (come l'aspirina o il chinino) e divenne un rimedio diffusissimo nelle famiglie tedesche, per malattie quali il raffreddore, la tosse, l'influenza e l'asma. Un preparato liquido fu molto impiegato per le donne in gravidanza, come rimedio ai dolori notturni¹⁷¹.

Il primo caso di focomelia venne riscontrato il 25 dicembre 1956, quando un pediatra suggerì una possibile correlazione tra la teratogenesi e il farmaco, ma nel 1958 ebbe inizio una massiccia campagna pubblicitaria per favorirne l'uso in pediatria, in geriatria e nei casi di diabete e disturbi al fegato. L'azione promozionale della Grünenthal portò quindi a un consumo della talidomide in ogni categoria e gruppo di età¹⁷².

Soltanto il 26 novembre 1961, il settimanale tedesco “Welt am Sonntag” ricostruì la vicenda in un dettagliato reportage, cui seguì il giorno successivo il ritiro dal mercato da parte delle autorità sanitarie tedesche. Dopo questo prolungato uso indiscriminato, le sperimentazioni sugli animali cominciarono a confermare la correlazione tra il farmaco ed i parti focomelici¹⁷³.

Per evitare condizionamenti impropri, come nel caso appena citato, l'attività di comunicazione e informazione delle aziende farmaceutiche è oggi fortemente regolamentata.

In Europa la pubblicità dei farmaci non è, infatti, ammessa per la maggior parte dei casi. Gli unici farmaci che possono essere oggetto di promozione presso il pubblico sono solo i c.d. farmaci da banco (detti anche “*over the counter*” o OTC), che non richiedono prescrizione medica e possono essere acquistati direttamente dal consumatore¹⁷⁴.

¹⁷⁰ Informazioni tratte dall'introduzione di G.A. Maccacaro ne *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica* di H. Sjoström e R. Nilsson (op. cit.)

¹⁷¹ *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica* di H. Sjoström e R. Nilsson (op. cit.)

¹⁷² *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica* di H. Sjoström e R. Nilsson (op. cit.)

¹⁷³ *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica* di H. Sjoström e R. Nilsson (op. cit.)

¹⁷⁴ <http://www.marketing-farmaceutico.com/pubblicita-farmaci/>

La pubblicità di medicinali verso il pubblico deve rispettare particolari criteri di trasparenza e ricomprendere la denominazione del medicinale e del principio attivo, oltre alle indicazioni necessarie per un uso corretto, con l'invito a leggere il foglio illustrativo.

Ai sensi della normativa italiana, l'azienda produttrice, ovvero la responsabile dell'immissione in commercio dei medicinali, deve chiedere il rilascio dell'autorizzazione ad effettuare una pubblicità sanitaria, presentando, al competente dipartimento presso il Ministero della Salute¹⁷⁵, tutte le informazioni inerenti la ditta stessa, il prodotto pubblicizzato, il tipo di pubblicità e il relativo mezzo di diffusione¹⁷⁶.

Per quanto riguarda i c.d. SOP (farmaci senza obbligo di prescrizione, che, come i farmaci da banco, sono farmaci di automedicazione che non richiedono alcuna ricetta), ogni messaggio pubblicitario autorizzato dal Ministero deve riportare la seguente frase obbligatoria: “È un medicinale senza obbligo di prescrizione (SOP) che può essere consegnato solo dal farmacista. Ascolta il tuo farmacista”. Tale dicitura è obbligatoria anche per i messaggi diffusi tramite radio comunicato e deve essere letta alla stessa velocità delle restanti frasi a carattere pubblicitario e informativo. Tali prescrizioni derivano dal fatto che per i SOP non è consentito l'accesso diretto da parte dei clienti, in quanto il medicinale deve essere consegnato dal farmacista¹⁷⁷.

Tutti gli altri farmaci (farmaci etici, che richiedono la prescrizione medica) possono, invece, essere pubblicizzati solo sulle riviste specializzate per medici e farmacisti, nelle forme previste dalle norme vigenti.

Fondamentale è, in ogni caso, il rispetto delle precise prescrizioni di legge, di cui al D.Lgs. 219/2006 citato: il farmaco oggetto di pubblicità, ad esempio, deve essere presentato in modo obiettivo, senza esagerarne le proprietà e la pubblicità non deve essere in alcun modo ingannevole.

Le comunicazioni commerciali relative ai farmaci etici, nei confronti di medici e farmacisti, possono avvenire tramite l'ISF (informatore scientifico del farmaco), che fa visita ai medici presentando i nuovi medicinali delle aziende farmaceutiche. Tuttavia, anche in questi casi sussistono precisi vincoli normativi, previsti dal D. Lgs. 219/2006, ai sensi dell'art. 122: la comunicazione commerciale al personale sanitario deve comprendere un riassunto delle principali caratteristiche del prodotto autorizzato e può essere fatta solo dall'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale. Inoltre, nel mese di gennaio di ogni anno ciascuna impresa farmaceutica

¹⁷⁵ https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=MED&idAmb=PUB&idSrv=A01&flag=P

¹⁷⁶ D. Lgs. 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE – Titolo VIII “Pubblicità”

¹⁷⁷ <https://www.direnzo.biz/it/pubblicita-sop-aggiornamenti/>

deve comunicare all'AIFA il numero dei sanitari visitati dai propri informatori scientifici nell'anno precedente, specificando il numero medio di queste visite.

Anche gli informatori scientifici sono tenuti ad una comunicazione corretta e trasparente: questi ultimi devono infatti dare al personale medico informazioni obiettive e a non offrire regali o altre utilità, se non entro un valore limitato. Devono inoltre riferire tutte le informazioni sugli effetti indesiderati dei medicinali al servizio scientifico dal quale essi dipendono, ed al responsabile del servizio di farmacovigilanza.

Politiche di pricing. Una delle domande fondamentali poste dalla presente attività di ricerca riguarda anche il come coniugare il diritto alla salute con l'assegnazione di un prezzo adeguato, in grado di premiare l'innovazione.

L'eticità della industria farmaceutica è, infatti, messa a dura prova anche da politiche speculative sui prezzi, che hanno di recente comportato notevoli impatti mediatici.

Basti pensare alla vicenda di Martin Shkreli, giovanissimo manager statunitense della Turing Pharmaceutical, balzato agli onori della cronaca nel 2015 per aver imposto un aumento improvviso del prezzo del farmaco salvavita Daraprim - usato per la cura di gravi malattie infettive, tra cui il trattamento della toxoplasmosi in pazienti immunocompromessi -, passato nel giro di una notte da 13,50 dollari a 750 dollari (un'impennata pari al 5.000%)¹⁷⁸. L'attenzione mediatica non ha portato fortuna a Shkreli, chiamato anche "*Pharma Bro*" e "l'uomo più odiato d'America", visto che è stato successivamente incriminato per svariati casi di frode finanziaria¹⁷⁹.

Di recente, in Italia ed in Europa ha destato molta attenzione il caso della commercializzazione del "Sofosbuvir", indicato per il trattamento per la cura dell'Epatite C (HCV).

L'AIFA ha pubblicato sul proprio sito istituzionale numerosi contributi sulla vicenda, definita come un possibile "punto di non ritorno [...] per aver messo in discussione i sistemi sanitari globali, alle prese con la delicata valutazione di come attribuire un prezzo adeguato ad un trattamento che promette di eradicare una seria patologia, nel rispetto del principio di equità di accesso alle cure e della sostenibilità dei conti pubblici"¹⁸⁰.

A partire dal 2014, sono iniziati a penetrare sul mercato numerose terapie innovative per il trattamento dell'Epatite C, che hanno fornito ai pazienti trattamenti più efficaci e semplificati nelle modalità di assunzione. Approfittando della situazione, l'azienda biofarmaceutica statunitense Gilead Sciences

¹⁷⁸ *Who is Martin Shkreli - 'the most hated man in America'?*, di Z. Thomas & T. Swift (<https://www.bbc.com/news/world-us-canada-34331761>)

¹⁷⁹ *Martin Shkreli, il manager farmaceutico «più odiato» d'America condannato a 7 anni*, da "Il Sole 24 Ore" del 9 marzo 2018

¹⁸⁰ *Il "caso sofosbuvir". Trasparenza e Responsabilità nel "posizionamento" dei farmaci innovativi* - <https://www.aifa.gov.it/-/il-caso-sofosbuvir-trasparenza-e-responsabilita-nel-posizionamento-dei-farmaci-innovativi>

ha commercializzato il Sovaldi (nome commerciale del sofosbuvir), con un prezzo di circa 84.000 dollari per un ciclo di 12 settimane (!).

Tale circostanza ha portato la Commissione Finanza del Senato statunitense ad avviare un'indagine conoscitiva formale nei confronti dell'azienda, e, dopo circa due anni di verifiche, è stato prodotto un report dal contenuto molto duro, che sottolineava come l'Azienda avesse calcolato il prezzo di "posizionamento" iniziale seguendo come unico obiettivo quello della massimizzazione del profitto, a prescindere dalle conseguenze sui pazienti e sui sistemi sanitari¹⁸¹.

Il Congresso americano si è concentrato sui notevoli impatti negativi per le fasce di popolazione a basso reddito e per la sostenibilità nel lungo periodo dei programmi assistenziali, anche per tentare di scongiurare nei prossimi decenni condotte speculative sul prezzo di auspicabili farmaci innovativi per la cura del cancro e di altre rilevanti patologie.

Sempre in quest'ottica, il 27 marzo 2017, Medici Senza Frontiere (MSF) aveva presentato opposizione all'Ufficio Brevetti Europeo (EPO) per il brevetto del Sofosbuvir, nell'ottica di favorire l'accesso a un trattamento a basso costo per l'Epatite C. Tale azione aveva incontrato l'adesione di Médecins du Monde (Mdm) e altre organizzazioni di 17 diversi Stati, nella convinzione che il brevetto di questo farmaco avrebbe potuto impedire a milioni di persone in Europa di accedere al trattamento¹⁸².

Tali istanze di opposizione sono tuttavia state respinte a settembre 2018. La decisione dell'EPO, in attesa di possibili ricorsi, ha quindi per il momento escluso la possibilità di produrre o importare anche in Europa i farmaci generici a base di Sofosbuvir. Comunque, farmaci generici di Sofosbuvir sono stati resi disponibili in molti Paesi in via di sviluppo, dove Gilead ha concesso licenze volontarie per la produzione a prezzi sostenibili per le economie più povere¹⁸³.

In ogni caso, questa vicenda insegna che la tenuta dei sistemi sanitari pubblici potrà essere messa a dura prova in futuro dall'introduzione di nuovi farmaci, e che l'impegno per garantire una copertura totale dei pazienti che hanno bisogno di terapie innovative imporrà scelte ponderate e rigorose in merito alla valutazione dell'innovatività e del beneficio terapeutico aggiunto, alla determinazione del

¹⁸¹ *Dall'Etica del profitto al profitto dell'Etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria* - <https://www.aifa.gov.it/-/dall-etica-del-profitto-al-profitto-dell-etica-sofosbuvir-come-esempio-di-farmaci-dal-coste-insostenibile-una-sfida-drammatica-per-i-sistemi-sanitari->

¹⁸² *Epatite C: Sovaldi e Harvoni non saranno più rimborsati dal Ssn (ma per Gilead adesso c'è Epclusa)*, di E. Calabrese - <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/impres-e-mercato/2017-06-05/epatite-c-sovaldi-e-harvoni-non-saranno-piu-rimborsati-ssn-ma-gilead-adesso-s-e-epclusa%2013095450.php?uuiid=AEp1tpYB>

¹⁸³ *MSF perde la sfida sull'opposizione ai brevetti del sofosbuvir*, di G. Miglierini - <https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2018/09/17/msf-perde-la-sfida-sullopposizione-ai-brevetti-del-sofosbuvir/>

prezzo, all'individuazione dei criteri di accesso progressivo ai farmaci ed al monitoraggio post-marketing dei profili di efficacia e sicurezza nella pratica clinica¹⁸⁴.

V.4. L'impegno per un'industria farmaceutica più etica – gli impegni presi a livello internazionale e nazionale

La Dichiarazione di Helsinki. In risposta ai più pressanti interrogativi posti in relazione alla ricerca scientifica, ed in particolare a quelli relativi alla sperimentazione umana, uno snodo fondamentale è rappresentato dalla “Dichiarazione di Helsinki”¹⁸⁵, che racchiude principi etici riconosciuti da tutta la comunità medica ed è stata sviluppata sotto l'egida della World Medical Association (WMA).

Tale dichiarazione affonda le sue radici nel “Codice di Norimberga”, formulato all'indomani dei processi nei confronti dei medici nazisti, che si erano macchiati di crimini contro l'umanità per le sperimentazioni disumane perpetuate nei campi di sterminio¹⁸⁶.

Sebbene non abbia una specifica cogenza, tale documento, redatto nel 1964 ed oggetto di costanti aggiornamenti nel corso degli anni, rappresenta il punto di riferimento internazionale sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana. È fatto ovviamente salvo il rispetto delle disposizioni legislative e regolamentari del Paese o dei Paesi in cui la ricerca viene eseguita, così come delle norme e degli standard internazionali, ma è espressamente sancito che non può essere ridotto o eliminato alcun punto enunciato nella Dichiarazione, che sia utile a proteggere i soggetti coinvolti nella ricerca.

Come espressamente sancito al par. 5, “l'obiettivo primario della ricerca medica sull'uomo è capire le cause, lo sviluppo e gli effetti della malattia e il miglioramento delle procedure di prevenzione, diagnostiche e terapeutiche; [...] anche i migliori interventi di provata efficacia devono essere continuamente valutati attraverso ricerche per la loro sicurezza, efficacia, efficienza, accessibilità e qualità”.

Il dovere dei medici coinvolti nella ricerca medica resta quello di proteggere la vita, la salute, la dignità, l'integrità, il diritto all'autodeterminazione, la privacy e la riservatezza delle informazioni personali dei soggetti umani coinvolti nella ricerca (par. 9).

Per quanto riguarda la ricerca medica che coinvolga soggetti umani, la WMA ha espressamente previsto che essa debba essere condotta solo da persone con un'appropriata etica, apposita istruzione scientifica, formazione e qualifiche. È inoltre costante il richiamo nella Dichiarazione ad un

¹⁸⁴ *Il sofosbuvir come “caso” dei nuovi farmaci in equilibrio tra etica, economia e profitto* - <https://www.aifa.gov.it/-/il-sofosbuvir-come-caso-dei-nuovi-farmaci-in-equilibrio-tra-etica-economia-e-profitto>

¹⁸⁵ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

¹⁸⁶ *I medici nazisti - storia degli scienziati che divennero i torturatori di Hitler*, di R. J. Lifton (a cura di P. Mieli)

bilanciamento tra rischi e benefici, tanto che il par. 18 prescrive che “i medici non possono essere coinvolti in una ricerca che coinvolge soggetti umani a meno che non siano sicuri che i rischi siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente”.

Quanto all’esecuzione degli studi di ricerca sull’uomo, è previsto che essi debbano essere “chiaramente formulati e giustificati in un protocollo di ricerca” (par. 22). Tale protocollo deve dunque contenere una dichiarazione sulle considerazioni etiche implicate e le informazioni relative a finanziamento, sponsor, affiliazioni istituzionali, potenziali conflitti di interesse, incentivi previsti per i soggetti e le informazioni relative alle disposizioni per il trattamento e/o di risarcimento ai soggetti che risultano danneggiati a seguito della partecipazione allo studio.

La Dichiarazione di Helsinki valorizza anche il ruolo del Comitato Etico di ricerca, prevedendo che tale organismo indipendente esprima considerazioni, commenti, direttive ed un’approvazione sul protocollo di ricerca prima dell’inizio dello studio. Il Comitato deve essere trasparente nel suo funzionamento, indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da ogni altra influenza indebita e deve essere debitamente qualificato.

I ricercatori devono fornire costantemente le informazioni sul monitoraggio delle attività oggetto di ricerca al Comitato Etico, specialmente su eventuali eventi avversi gravi. È inoltre previsto che nessuna modifica al protocollo debba essere effettuata senza un riesame ed una riapprovazione da parte del comitato (par. 23). Dopo la fine dello studio, i ricercatori devono presentare una relazione finale al comitato che contiene una sintesi dei risultati e le conclusioni dello studio (par. 26).

Per quanto concerne, infine, i trattamenti *off-label*, quando non esistano comprovate cure o altri interventi conosciuti non si siano dimostrati efficaci, la Dichiarazione ammette la possibilità per il medico di usare, con il consenso del paziente o di un suo legale rappresentante, un intervento non provato, se secondo il suo giudizio tale farmaco può costituire una speranza per salvare la vita, ristabilire l’integrità fisica o quantomeno alleviare le sofferenze del paziente. Questo intervento dovrebbe successivamente essere reso come oggetto di studio, disegnato per valutare la sua sicurezza e l’efficacia, affinché le nuove evidenze emerse siano rese pubblicamente disponibili (par. 37).

Il Codice Deontologico di Farindustria. Il punto di riferimento per le industrie farmaceutiche operanti in Italia è invece rappresentato dal Codice Deontologico che ogni anno Farindustria ripropone o modifica, nell’ambito delle aziende farmaceutiche iscritte¹⁸⁷.

Come stabilito espressamente dal par. 1, il Codice Deontologico in questione è un accordo fra le industrie farmaceutiche che aderiscono a Farindustria, approvato nel rispetto delle relative norme statutarie e delle regole dettate dai codici deontologici delle Federazioni europea e internazionale

¹⁸⁷ L’edizione 2021 del codice deontologico è reperibile al sito <https://www.farindustria.it/app/uploads/2018/06/2021-MARZO-17.pdf>

dell'industria farmaceutica (EFPIA e IFPMA), e diretto a regolamentare i rapporti tra le industrie e tra queste ed il mondo scientifico e sanitario.

La finalità del documento è dunque quella di “tutelare, nel generale interesse, il prestigio e la credibilità dell'industria farmaceutica nei confronti dello Stato, dell'opinione pubblica, della classe medica, degli operatori sanitari in generale” (par. 1.2). E, infatti, in tale documento sono previste rigide norme comportamentali, relativamente all'informazione scientifica diretta al personale sanitario, allo svolgimento di manifestazioni congressuali, visite ai laboratori aziendali e corsi di aggiornamento, ai rapporti con le associazioni dei pazienti ed al necessario obbligo di trasparenza dei trasferimenti di valore tra le industrie farmaceutiche, gli operatori sanitari e le organizzazioni sanitarie.

Scendendo più nel particolare, con riferimento alla informazione scientifica diretta, è sancito che “l'azienda è responsabile dell'informazione e delle azioni promozionali svolte sui propri prodotti e su quelli di cui detiene la concessione di vendita, anche se ciò è stato predisposto e/o svolto da terzi (consulenti, agenti, agenzie, etc)” (par. 2.1). È vietato il ricorso a materiale promozionale non regolarmente approvato dall'AIFA ed il ricorso ad affermazioni esagerate o confronti non dimostrabili e privi di una qualunque base oggettiva.

L'informatore scientifico deve essere adeguatamente formato dall'azienda, affinché sia in grado di fornire all'operatore sanitario le informazioni sulle proprietà e sulle caratteristiche del farmaco stesso, che ne consentano una corretta applicazione terapeutica (par. 2.6).

Nell'ambito della pubblicità su giornali e riviste, le imprese farmaceutiche devono attenersi alla massima trasparenza, adottando una netta separazione tra informazione e pubblicità e garantendo al lettore l'immediata riconoscibilità del messaggio promozionale in qualunque sua forma (par. 2.16).

È rigidamente disciplinata anche l'organizzazione di convegni ed eventi. Infatti, richiamando il dettato dell'art.113 del D. Lgs. n. 219/2006, è disciplinato che le aziende possano fornire “il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali”, ma nell'ambito della sponsorizzazione di manifestazioni congressuali, il Codice deontologico vieta espressamente alle stesse di “individuare e nominare direttamente o indirettamente i docenti relatori e i moderatori, nonché di interferire sui contenuti scientifici della stessa manifestazione congressuale” (par. 3.1 bis).

Per ciò che attiene i rapporti con le associazioni scientifiche, tale collaborazione è ammessa, “purché la stessa sia ispirata alla divulgazione della conoscenza scientifica ed al miglioramento della conoscenza professionale, e venga svolta in collaborazione con enti di provata affidabilità e di levatura nazionale, di cui sia ben nota la missione” (par. 4.3). Ogni azienda farmaceutica deve, per

finalità di trasparenza, documentare e rendere pubblici ogni anno i trasferimenti di valore effettuati direttamente o indirettamente con gli operatori sanitari e con le organizzazioni sanitarie (par. 5.1).

Anche la fase di sperimentazione trova specifici punti di attenzione. Nella fase successiva al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Farmindustria prevede che siano consentite esclusivamente le sperimentazioni cliniche autorizzate ai sensi della normativa vigente che regola la materia, e che le indagini di sorveglianza "post marketing" e quelle successive all'immissione in commercio siano condotte esclusivamente per finalità scientifiche (par. 4.4).

Per favorire la trasparenza delle erogazioni economiche effettuate, il Codice Deontologico prevede, al par. 5.8, che "le spese sostenute annualmente dalle aziende farmaceutiche per attività di ricerca e sviluppo dovranno essere rese pubbliche in forma aggregata". Rientrano espressamente tra queste attività quelle finalizzate alla pianificazione o alla realizzazione di studi non clinici, studi clinici e studi osservazionali prospettici (che coinvolgono la raccolta di dati sui pazienti da parte dei singoli medici o di gruppi di medici).

Per dare maggiore coerenza agli impegni citati, Farmindustria ha infine adottato un dissuasivo impianto sanzionatorio nei confronti dei propri associati, nel caso di comprovate violazioni delle norme del Codice deontologico associativo. Le principali sanzioni vanno dall'avvertimento con richiesta di cessare il comportamento, fino all'estromissione dall'associazione, passando per una censura scritta o la sospensione temporanea. In aggiunta a tali sanzioni, Farmindustria può anche irrogare una sanzione di carattere pecuniario (fino all'importo di 200.000 euro) graduata in relazione alla gravità dell'infrazione, al danno all'immagine e alla reputazione del settore, al numero ed alla natura dei precedenti nonché, ove individuabile, all'impegno di spesa sostenuto dall'azienda per la realizzazione dell'iniziativa oggetto del giudizio.

Parte VI – Conclusioni

Sulla base di quanto emerso dalle analisi fin qui svolte, possiamo concludere che:

- la protezione brevettuale, per come attualmente disegnata, continua a costituire in linea di principio uno strumento fondamentale per consentire l'innovazione nel mercato farmaceutico, stimolando
 - da una parte, la singola impresa a investire in ricerca con la ragionevole garanzia, se la ricerca riesce ad arrivare a un prodotto distribuito sul mercato, di recuperare gli investimenti durante la durata ventennale della privativa¹⁸⁸; e
 - dall'altra, i concorrenti e il mercato in genere a "inventare intorno" (durante la pendenza del brevetto) o "inventare sopra" (una volta che l'invenzione è in *public domain*), beneficiando delle eccezioni e limitazioni garantite dal sistema, quali "anticorpi" (come da nozione di autorevole dottrina da noi fatta propria) pro-concorrenziali al monopolio brevettuale¹⁸⁹;
- conseguentemente, non è la tutela brevettuale in sé e per sé a essere ostacolo a una maggiore apertura alla ricerca scientifica e alla realizzazione dell'Open Innovation, a beneficio della società e della collettività globale;
 - in questo senso, per riprendere il dibattito arrivato sulle prime pagine di tutto il mondo qualche mese fa, a seguito delle prese di posizione del Presidente Biden in merito al c.d. Waiver al diritto di brevetto per i vaccini anti-Covid19, non è abdicando al diritto di brevetto che si garantisce una maggior disponibilità di vaccini, cosa che peraltro rischierebbe di scoraggiare investimenti in nuovi farmaci¹⁹⁰;
 - proprio la recente esperienza dei vaccini contro la pandemia in corso, da una parte, dimostra che senza brevetti difficilmente avremmo avuto i vaccini e, dall'altra, suggerisce dove intervenire per aumentare l'effetto pro-concorrenziale del sistema e sostenere l'attività di ricerca a beneficio di tutti: la velocità con cui si è arrivati ai vaccini anti-Covid19 è in gran parte spiegata dal fatto di aver potuto beneficiare degli esiti (fallimentari, quantomeno in termini commerciali) delle precedenti ricerche sulla SARS¹⁹¹;
- per dare stimolo e sostegno alla diffusione dell'Open Innovation in ambito farmaceutico, occorre intervenire nelle due fasi del ciclo dell'innovazione farmaceutica: trovare forme di

¹⁸⁸ Cfr. Parte I, §§ I.1 e I.2.

¹⁸⁹ Cfr. Parte II, § II.2.

¹⁹⁰ Cfr. Parte I, § I.3.

¹⁹¹ Cfr. Introduzione.

sostegno economico alle attività di ricerca e sviluppo c.d. "pura", a prescindere quindi dalla successiva brevettazione e/o da un risultato poi commercializzato in forma di prodotto¹⁹²; e incentivare l'accesso più diffuso possibile alle soluzioni già brevettate, per stimolare cooperazione ed esperienze di invenzioni derivate o incremental¹⁹³;

- le due linee di intervento, pur concettualmente e operativamente autonome e raggiungibili con diverse misure (sia nell'ambito della disciplina brevettuale, che a contorno della stessa esterne, come incentivi fiscali), potrebbero beneficiare mutualmente della loro implementazione simultanea: grazie a sostegni economici alle ricerche c.d. "fallimentari", infatti, le aziende potrebbero liberare costi che oggi sono recuperati nei prezzi finali dei prodotti commercializzati e favorire un maggior accesso alle proprie private. Infatti, contrariamente alla percezione diffusa, abbiamo potuto appurare che il tema del recupero dei costi di ricerca "fallimentari" è condiviso dalle 15 "Big Pharma" come dalle "small pharma", se non anzi in maniera ancora più rilevante, dato che è la prima categoria di operatori a impiegare il maggior volume di investimenti, di cui solo una parte va a buon esito (ed è proprio solo con questa piccola percentuale di buon esito che l'azienda cerca di recuperare anche gli investimenti fallimentari).

A partire dalle sopra esposte conclusioni, abbiamo dunque individuato alcune possibili iniziative volte a intervenire nelle due fasi critiche sopra richiamate e così, da un lato, ad affrontare il problema della remunerazione dei costi dei fallimenti della ricerca e, dall'altro, a stimolare l'uso pro-concorrenziale del brevetto.

VI.1. Possibile soluzione: rimborsare, almeno parzialmente, i fallimenti della ricerca.

Per fare fronte al problema dei fallimenti della ricerca e anzi per sostenere e riconoscere comunque la loro importanza in una prospettiva collettiva e di lungo raggio (come proprio l'esempio dei vaccini antiCovid19 ha dimostrato) si propone di approfondire alcune soluzioni, quale l'adozione di agevolazioni fiscali ulteriori e diverse dal Patent Box, superando - o comunque integrando - l'attuale modello che premia soltanto quelle attività di ricerca che approdano a un titolo di privata brevettuale e a un farmaco capace di generare adeguati profitti¹⁹⁴.

La nuova misura - da valutare se in termini di detrazione o deduzione - dovrebbe considerare i costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo di soluzioni che sono risultate "fallimentari", nel senso che non sono hanno dato esito né a brevetti, né a prodotti commercializzati, ma che siano significative dal

¹⁹² Cfr. Parte III, § III.2.

¹⁹³ Cfr. Parte II, § II.3.

¹⁹⁴ Cfr. Parte IV, § IV.2.

punto di vista tecnico-scientifico. Per raggiungere questo obiettivo, e per evitare strumentalizzazioni a meri fini bilancistici, si potrebbe condizionare il vantaggio fiscale a:

- (i) pubblicazione dei risultati della ricerca, in modo da replicare il trade-off tipico del brevetto tra *disclosure* e vantaggio unilaterale; e/o
- (ii) giudizio di meritevolezza tecnico-scientifica da parte di un comitato di *peer-review*, o secondo altri meccanismi oggettivi e riconosciuti (sulla scorta, per esempio, del modello svizzero, cfr. IV.2).

VI.2. Possibile soluzione: licenze FRAND e incentivi a supporto.

Sul piano della circolazione dei brevetti e dell'accesso alle invenzioni - per stimolare l'utilizzo pro-concorrenziale delle invenzioni farmaceutiche brevettate, a beneficio di tutti gli operatori e, in ultima analisi, dei pazienti per la maggior disponibilità di farmaci e di migliori cure - si potrebbe estendere l'utilizzo delle licenze FRAND (*Fair, reasonable and non-discriminatory conditions*)¹⁹⁵, strumento nato in ambito antitrust e già applicato con successo in altri settori in presenza di brevetti che riguardano standard essenziali (cfr paragrafo II.3. A).

Infatti, secondo lo schema FRAND, il titolare dell'investimento non vede pregiudicata la possibilità di recuperare l'investimento effettuato, essendo comunque remunerato per la concessione delle licenze a tutti i terzi che ne facciano richiesta. Tuttavia, la concessione a chiunque lo richieda di tali licenze - a condizioni eque, ragionevoli e non discriminatorie - determinerebbe l'effetto positivo di permettere l'accesso al brevetto a nuove imprese nel mercato di interesse, potenzialmente interessate a svolgere attività di innovazione mediante la creazione di brevetti farmaceutici dipendenti da quelli licenziati.

Le imprese farmaceutiche potrebbero, quindi, beneficiare degli effetti di rete derivanti dalla maggiore diffusione dei loro brevetti sul mercato e di accesso anche alle brevettazioni dipendenti o incrementali svolte a partire del primo brevetto, evitando di dover sopportare i costi infrastrutturali per la vendita su mercati ulteriori rispetto ai mercati target originariamente individuati, con effetti positivi sui prezzi dei farmaci sia per la diversificazione delle fonti di approvvigionamento, sia per l'incremento dei quantitativi offerti.

L'utilizzo di condizioni FRAND - e i sopra esposti benefici a esse conseguenti - potrebbero essere stimolati mediante un *mix* di misure sia nell'ambito della disciplina brevettuale che a contorno della stessa, come agevolazioni fiscali.

In particolare, si propone di valutare le seguenti misure:

¹⁹⁵ Cfr. Parte II, § II.3.

- (a) creazione di standard o modelli di licenza FRAND, specifici per il settore farmaceutico, che contengono condizioni virtuose, come ad esempio la *cross-licence* o altri meccanismi volti a stimolare l'effetto rete;
- (b) obbligo di assoggettare a condizioni FRAND tutti i brevetti farmaceutici la cui attività di ricerca ha beneficiato di qualche forma di sovvenzione pubblica;
- (c) esenzione fiscale, totale o parziale, delle royalties percepite a fronte della concessione di una licenza FRAND;
- (d) emissione di strumenti finanziari innovativi legati alla concessione delle licenze FRAND, del tipo *sustainability bond*¹⁹⁶.

¹⁹⁶ In questo modo le imprese che volontariamente concedono licenze FRAND, adottando policy di sostenibilità sociale, potrebbero creare un manifesto di sostenibilità con un ritorno in termini di visibilità e reputazione e agganciare prodotti finanziari connessi a tali brevetti.