

Claudio Marciano

I sentieri dell'innovazione. Aprendo la black box dei vaccini proteici contro il Covid-19

(doi: 10.1425/114661)

Stato e mercato (ISSN 0392-9701)

Fascicolo 2, agosto 2024

Ente di afferenza:

Università degli studi di Genova (unige)

Copyright © by Società editrice il Mulino, Bologna. Tutti i diritti sono riservati.

Per altre informazioni si veda <https://www.rivisteweb.it>

Licenza d'uso

L'articolo è messo a disposizione dell'utente in licenza per uso esclusivamente privato e personale, senza scopo di lucro e senza fini direttamente o indirettamente commerciali. Salvo quanto espressamente previsto dalla licenza d'uso Rivisteweb, è fatto divieto di riprodurre, trasmettere, distribuire o altrimenti utilizzare l'articolo, per qualsiasi scopo o fine. Tutti i diritti sono riservati.

CLAUDIO MARCIANO

I sentieri dell'innovazione. Aprendo la *black box* dei vaccini proteici contro il Covid-19

1. Introduzione

Il contenuto della produzione tecnoscientifica non è neutro. Se si apre la *black box* di un'invenzione (Latour 1986) si può spesso notare come il suo design non sia dovuto esclusivamente a una logica tecnica rivolta all'efficienza, ma a norme e valori presenti nei contesti istituzionali dove è stata sviluppata.

Questo processo, che alcuni autori hanno definito «social shaping of technology» (MacKenzie e Wajcman 1985; Bijker e Law 1992) ha risvolti politici e sociali particolarmente rilevanti quando investe innovazioni come i vaccini che sono anche strumenti fondamentali di salute pubblica, come risultato evidente durante la pandemia di Covid-19.

In che modo fattori socioeconomici e politici possono condizionare il contenuto biochimico di un vaccino? Quali implicazioni ha questo condizionamento per diritti di proprietà, trasferibilità tecnologica, scalabilità industriale, e altre variabili che influenzano prezzo e accessibilità dei prodotti finali? Contesti istituzionali differenti istituzionalizzano altrettanti modi diversi di innovare, e con quali risultati?

L'opportunità per rispondere a queste domande con uno studio empirico è offerta dallo sviluppo di quattro vaccini proteici contro il Covid-19, generati contemporaneamente e in forma originale in contesti istituzionali diversi (Fligstein 2001).

In particolare, CubaVax 1 e CubaVax 2 sono stati sviluppati nel sistema nazionale di innovazione cubano, dove tutte le imprese sono pubbliche e i diritti di proprietà intellettuale sono detenuti dallo Stato. UsaVax è espressione dell'industria biofarmaceutica statunitense, definita «bio-finanziarizzata» (Gla-

TAB. 1. Vaccini, campi di sviluppo e imprese produttrici

Vaccino	Nazionalità	Impresa	Campo di sviluppo
CubaVax 1, CubaVax 2	Cuba	CubaPub 1/CubaPub 2	Biotecnologia a guida statale
UsaVax	Stati Uniti	UsaProfit	Industria bio- finanziarizzata
OpenVax	Stati Uniti/India	OpenNonProfit/IndiaProfit	<i>Open Innovation</i>

beau *et al.* 2017) per il ruolo egemonico svolto da banche e fondi di investimento. OpenVax, invece, è stato progettato da un'organizzazione di ricerca no-profit, il OpenNonProfit, in collaborazione con un'azienda manifatturiera indiana, la IndiaProfit, nell'ambito di una piattaforma di *open innovation* denominata Product Development Partnership (Ibata-Arens 2021).

I vaccini¹ fanno riferimento allo stesso quadro tecnologico (Bijker 1995): usano la stessa piattaforma biotecnologica e il loro processo di produzione è simile. Tuttavia, solo uno di essi, UsaVax, contiene nella propria formulazione biotecnologie proprietarie, cioè sotto brevetto dell'impresa, e sperimentali, ovvero mai immesse prima in commercio.

La tesi principale di questo articolo è che a determinare la flessibilità interpretativa (Pinch e Bijker 1984) dei quattro vaccini, ovvero a orientare i team di ricerca nell'esplorazione delle diverse traiettorie di sviluppo dello stesso tipo di invenzione, non sia stato esclusivamente un approccio *problem-solving*, teso all'efficienza o alla sicurezza del prodotto. I team di ricerca hanno selezionato tecnologie e componenti sulla base di regole di condotta formali e informali dominanti nei propri campi organizzativi (DiMaggio e Powell 1983; Fligstein 2001), rispecchiando due diversi modi di produrre innovazioni.

In particolare, CubaVax 1, CubaVax 2 e OpenVax sono stati sviluppati in campi dove le imprese sono senza scopo di lucro, le risorse finanziarie e tecnologiche sono limitate e i rapporti tra gli attori sono fondati sul libero trasferimento di tecnologia e conoscenza (Reid-Henry 2018; Ibata-Arens 2021). Queste e altre norme, hanno guidato i team di ricerca verso un modello di innovazione basato sul *drug repurposing* (Conti *et al.* 2021), ossia con l'uso di componenti senza copertura

¹ Per ragioni di opportunità, sia i vaccini sia le imprese sono state anonimizzate nel testo.

brevettuale, di tecnologie di facile reperimento sul mercato e già sperimentate in altri vaccini.

UsaVax è invece stato sviluppato in un campo dove le imprese sono quotate in borsa, gli investimenti sia pubblici sia privati in R&D sono i più alti al mondo, i rapporti tra le imprese sono competitivi e si basano sulla proprietà esclusiva di brevetti e conoscenze (Belloc e Pagano 2012; Birch 2017). Questa architettura istituzionale ha modellato un modo di innovare che si basa sull'uso di composti chimici innovativi e brevettabili, che ambiscono a risultare *better than the Beatles* (Scannell *et al.* 2012), cioè a realizzare avanzamenti terapeutici straordinari in mercati profittevoli caratterizzati da un'elevata competizione.

Sia il *better than the Beatles*, sia il *drug repurposing* hanno prodotto risultati straordinari nella lotta contro il Covid-19. Tuttavia, non negli stessi quadri tecnologici. I vaccini a mRNA, espressione apicale del primo approccio, si sono dimostrati i più rapidi al mondo a essere sviluppati, consentendo ai paesi che li potevano acquistare di ridurre prima l'impatto socioeconomico e sanitario del virus. L'applicazione della stessa ricetta nel quadro tecnologico dei vaccini proteici si è rivelata invece una *dipendenza di percorso* (Mahoney 2000; Pierson 2001), che ha generato sprechi e scarso impatto sociale. Il vincolo all'uso di biotecnologie proprietarie e sperimentali per «stare sul campo» bio-finanziarizzato ha sfavorito UsaVax sia nei mercati dei paesi ad alto reddito, dove è risultato più lento e complesso da produrre dei vaccini a mRNA, sia in quelli del resto del mondo, dove è risultato troppo costoso rispetto ad altre soluzioni parimenti efficaci. A fronte di costi di sviluppo molto più bassi, CubaVax 1, CubaVax 2 e OpenVax sono risultati invece utili a vaccinare decine di milioni di persone².

In questo paragrafo iniziale abbiamo introdotto diversi concetti, come quadro tecnologico, flessibilità interpretativa, campo e dipendenza di percorso, che guidano il *framework teorico* della nostra analisi (paragrafo 2). Nel paragrafo 3 sono specificate le fonti, dirette e indirette, che hanno consentito di ricostruire i processi generativi dei quattro vaccini. I paragrafi 4, 5 e 6 presentano i risultati della ricerca empirica, in particolare le caratteristiche principali dei campi di sviluppo, l'impatto

² Tutti i dati relativi a costi di sviluppo, dosi somministrate, livelli di efficacia e paesi dove i vaccini sono stati distribuiti sono raccolti nel paragrafo 6 di questo articolo e illustrati sinteticamente, con le relative fonti, nella tabella 5.

delle loro norme sulle scelte compiute dai ricercatori nella composizione dei vaccini, e i risultati ottenuti in termini di efficacia, costo di sviluppo e dosi somministrate. Il paragrafo 7 discute i risultati principali della ricerca rispetto al dibattito interdisciplinare in corso sulla risposta a future pandemie.

2. Framework teorico

Il concetto di «social shaping of technology» (SST) è utilizzato da MacKenzie e Wajcman (1985), per descrivere un programma di ricerca teso a de-costruire i processi di innovazione tecno-scientifica e a identificare come questi sono orientati nei loro obiettivi, nel loro contenuto e nei loro effetti, da fattori sociali. Questo approccio è stato ribattezzato con l'acronimo SCOT (*Social Construction of Technology*), ed è considerato uno dei pilastri del più ampio filone degli STS (*Science and Technology Studies*) (Gobo e Marcheselli 2022).

Un concetto guida di questo approccio è quello di *quadro tecnologico* (Bijker 1995). Questo concetto, che in parte somiglia a quello di paradigma di Thomas Kuhn (1969), indica una relativa stabilizzazione di obiettivi, problemi cruciali, strategie, pratiche simboliche condivise da una comunità che si riconosce in un certo ambito tecnologico. Sebbene all'interno di uno stesso quadro possano essere formulate diverse soluzioni rispetto ad un medesimo problema, tali soluzioni presentano caratteristiche comuni, che le accomunano rispetto a quelle formulate in altri quadri: ad esempio, un modello teorico di riferimento, o una serie di componenti materiali e procedure «tipiche» (Magaudda 2020).

Un altro concetto guida dell'approccio è quello di *flessibilità interpretativa* (Bijker e Pinch 1984; Bijker 1995; Williams ed Edge 1996). Un artefatto, nella sua fase di progettazione, può incontrare dei *punti critici di sviluppo* dove diverse traiettorie sono percorribili. La flessibilità interviene nella misura in cui a orientare le scelte sono fattori socio-economici, culturali, politici e non di mera efficienza tecnica, come i pregiudizi di classe o di razza (Winner 1980), le pratiche d'uso interiorizzate dagli utenti in relazione a tecnologie precedenti (David 1985), gli interessi di gruppi sociali più o meno influenti (Bijker 1995).

Gli studi sulla modellazione sociale delle tecnologie differiscono su quale sia il confine dentro cui cercare tali fattori. Secondo Williams ed Edge (1996) si confrontano due approcci:

quello che guarda all'impatto di macro-fattori istituzionali, come l'intervento dello Stato nell'accelerare l'innovazione del mercato (Russell e Williams 1988), e quello che si sofferma sul ruolo delle micro-interazioni tra attori locali, umani e non umani, come nel caso dell'Actor-Network-Theory (Latour 1986).

Un punto di convergenza tra queste due prospettive può arrivare dal concetto di *campo organizzativo* (Di Maggio e Powell 1983), dove i fattori istituzionali sono osservati a un livello *meso* (Fligstein e McAdams 2012), ad esempio un singolo ambito economico costituito da uno specifico insieme di organizzazioni, dove le micro-interazioni tra gli attori, pur dotate di una certa autonomia e modellate nell'ambito di specifiche situazioni, sono considerate cognitivamente e a volte anche legalmente come regolate da norme formali e informali di condotta (Brinton e Nee 1998).

Fligstein (2001) ha identificato alcuni apparati di norme che ricorrono spesso in campi che sono anche mercati, come quelli biofarmaceutici. In particolare, risultano fondamentali: *i*) i *diritti di proprietà*, ovvero le norme che stabiliscono chi ha diritto a ripartire il *surplus*; *ii*) le *strutture di governance*, e cioè i principi che regolano la concorrenza e i margini di collaborazione tra i vari attori; *iii*) la *concezione del controllo*, ovvero il ruolo e i limiti dell'intervento pubblico nel sostenere o sostituire il mercato³.

Dopo una fase generativa spesso contrassegnata da conflitti e mutamenti, i campi tendono alla stabilità. Il comportamento, la struttura interna, e altre caratteristiche delle organizzazioni si adattano a modelli sempre più uniformi. Questo fenomeno è stato definito *isomorfismo istituzionale* (Di Maggio e Powell 1983), perché ad agire come fattori di omologazione sono proprio le istituzioni dominanti nel campo, ossia le regole normative (March e Olsen 1989), interne e condivise dalla singola organizzazione, e quelle costitutive (DiMaggio e Powell 1991), esterne ma date per scontate, che definiscono le condotte appropriate.

Isomorfismo non è sinonimo di efficienza. Le norme che producono conformità alle regole dei campi possono generare *dipendenze di percorso*. Si tratta di un fenomeno, studiato più volte in ambito economico e tecnologico (David 1985; Arthur

³ Nella proposta di Fligstein sono inserite anche le *regole dello scambio* che stabiliscono standard, spesso formali, senza i quali non è possibile far parte del mercato. Questo livello non sarà esplorato in questa analisi perché richiederebbe un approfondimento tecnico che esula dagli obiettivi dell'articolo.

1994), che si verifica quando alcune norme si rafforzano con la loro adozione e rendono difficilmente reversibile un cambio di traiettoria da quella da esse stabilito. In alcuni casi, ed è quello in particolare del vaccino Nuvaxovid, tali dipendenze sono foriere di inefficienza, cioè portano le organizzazioni a non poter esplorare alternative, anche se sono migliori.

Il caso studio esposto nelle prossime pagine può essere inquadrato grazie all'uso integrato dei concetti finora esposti. In particolare: *i*) il riferimento ai concetti di *quadro tecnologico* e di *flessibilità interpretativa* risultano fondamentali per decostruire il processo generativo dei quattro vaccini in fasi, nelle quali si sono verificati problemi comuni ed è emerso un ruolo determinante dei fattori istituzionali nella scelta delle soluzioni; *ii*) il riferimento ai concetti di *campo*, *isomorfismo istituzionale* e di *dipendenza di percorso* risultano utili a identificare il tipo di norme che hanno guidato tali scelte e a rilevare come quelle del campo biofinanziarizzato abbiano portato UsaProfit ad agire sulla base dello stesso modello di innovazione delle aziende impegnate nella *vaccine race* statunitense, tuttavia in un quadro tecnologico «sbagliato».

3. Metodo e fonti

La ricerca è stata svolta attraverso l'uso integrato di analisi documentale e interviste semi-strutturate.

In particolare, la caratterizzazione del quadro tecnologico è stata ricavata dalla consultazione della documentazione tecnica fornita dalle aziende produttrici in sede di divulgazione dei risultati dei test clinici su riviste scientifiche (Dunkle *et al.* 2021; Heath *et al.* 2021; Hernandez-Bernal *et al.* 2023; Màs-Bermejo *et al.* 2022; Thuluva *et al.* 2022). I dati relativi all'efficacia, alle somministrazioni e ai costi di sviluppo dei vaccini, sono stati raccolti attraverso la consultazione di database istituzionali, di dichiarazioni di autorità pubbliche, di ricerche già effettuate da altri autori (Roy 2023; Florio *et al.* 2023) e da inchieste e notizie pubblicate sulla stampa internazionale. Tutte le fonti sono riportate nelle tabelle e nelle sezioni del testo dove sono citati i dati.

La ricerca sul campo ha invece messo a fuoco l'identificazione dei punti dove emerge la flessibilità interpretativa dei vaccini, nonché l'individuazione dei fattori istituzionali che avrebbero inciso maggiormente sull'uso di certe componenti e tecnologie.

TAB. 2. *Tipologia degli intervistati per campo di sviluppo*

	Cuba	Biofinanza	Open Innovation
Scienziati inventori dei vaccini	6	-	2
Manager ed esperti in ambito industriale	4	2	2
Accademici	1	3	2

Nota: La tabella ripartisce ogni intervistato rispetto al campo di sviluppo per cui è stato intervistato. Tuttavia, come accaduto quasi in ogni occasione, scienziati, manager ed esperti hanno offerto spunti e informazioni riguardo tutti i campi di sviluppo.

Complessivamente sono state realizzate ventidue interviste semi-strutturate, che possono essere divise in due gruppi: interviste con gli scienziati che hanno diretto o partecipato allo sviluppo dei vaccini (8), interviste con esperti e studiosi dell'industria vaccinale e dei tre diversi campi di sviluppo (14).

È da precisare che il primo gruppo di interviste ha coperto in maniera completa e dettagliata i processi di sviluppo di CubaVax 1 (3), CubaVax 2 (3) e OpenVax (2). Purtroppo, non è stato possibile condurre interviste con il team di ricerca che ha sviluppato UsaVax, per espresso diniego dell'azienda produttrice. Questa carenza è stata colmata interrogando gli scienziati delle altre tre organizzazioni, per raccogliere informazioni sulle caratteristiche distintive di UsaVax, e consultando inchieste pubblicate su riviste specializzate, che hanno messo a fuoco il suo processo generativo (Tinari e Riva 2021; Wadman 2021; Johnson 2021). Per quanto attiene il secondo gruppo di intervistati, sono stati sentiti dirigenti dell'ente Biocubafarma, che coordina il sistema di innovazione nazionale biofarmaceutico cubano (4), esperti dell'industria biofarmaceutica dei paesi a capitalismo avanzato con esperienze nella ricerca e sviluppo industriale (4), accademici di centri di ricerca con specializzazione nel campo dello sviluppo di vaccini (6).

Le interviste con gli scienziati cubani si sono tenute in presenza, nei primi mesi del 2023, nelle sedi delle due aziende produttrici (CubaPub 1 e CubaPub 2), nell'ambito di una collaborazione di ricerca tra l'Università di Torino e dell'Avana. Quelle con gli scienziati di OpenVax, e tutte le altre, sono state realizzate online. Le interviste hanno messo a fuoco le caratteristiche distintive delle singole soluzioni vaccinali; la presenza di innovazioni di prodotto/processo; il ruolo avuto dai committenti pubblici e non-profit nel co-design delle soluzioni vaccinali; la presenza di partenariati e collaborazioni

TAB. 3. *Caratteristiche dei campi di sviluppo secondo lo schema di Fligstein (2001)*

Campi di sviluppo	Diritti di proprietà	Strutture di governance	Concezione del controllo
Industria Bio-finanziarizzata statunitense	Fondi di investimento, venture capital, banche	<i>Assetization</i> e monopolio	<i>De-Risk</i>
Sistema di innovazione nazionale cubano	Stato e imprese pubbliche	Rete inter-organizzativa basata su cooperazione (Biocubafarma)	Stato Imprenditore
<i>Open Innovation</i>	Stati/Fondazioni bancarie/Enti non-profit	Licenze e trasferimento tecnologico volontario	<i>Market and State failure</i>

esterne alla struttura imprenditoriale che ha commercializzato i vaccini e il tipo di accordo stabilito. Le interviste con gli esperti si sono tenute online e si sono invece concentrate sulle caratteristiche dei campi di sviluppo, delle politiche di innovazione che hanno guidato l'accelerazione dei quattro vaccini, dei riscontri empirici finora disponibili su efficacia, sicurezza e comparazione tra diversi adiuvanti, su possibilità e limiti del *drug repurposing* e del *better than the Beatles approach*.

4. Architettura istituzionale dei campi

Il *better than the Beatles* (Scannell *et al.* 2012) e il *drug repurposing* (Conti *et al.* 2021) sono due modi di innovare, che derivano da architetture istituzionali diverse. In questo paragrafo, utilizziamo lo schema proposto da Fligstein (2001) per ricostruire le caratteristiche distintive di tali architetture.

4.1. *Campo bio-finanziarizzato statunitense*

Nel campo bio-finanziarizzato statunitense i diritti di proprietà sono appannaggio prevalentemente di attori finanziari. La maggior parte delle aziende biofarmaceutiche è quotata in borsa e lo stesso accade per gli *spin off* accademici e le start-up che detengono brevetti su invenzioni che hanno un potenziale commerciale (Tulum e Lazonick 2018).

Giuridicamente, i diritti di proprietà sono legati ai modelli di regolazione della proprietà intellettuale (Coriat e Weinstein 2011; Kapczynski 2023), in particolare al TRIPS (*The Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*). Il TRIPS, approvato nel 1994 da quasi tutti i paesi al mondo, ha esteso a livello globale la normativa statunitense (Belloc e Pagano 2012). I brevetti si applicano non solo ai prodotti finiti, ma anche a componenti, tecnologie e procedure con cui vengono prodotti (Mazzucato e Li 2021). Hanno una durata ventennale e solo in rarissime occasioni, possono essere «sospesi» dagli stati, tramite licenze obbligatorie durante emergenze sanitarie (t'Hoën 2016). Questi provvedimenti hanno facilitato la costituzione di monopoli in un mercato la cui domanda è strutturalmente anelastica (Stiglitz e Dosi 2014), attirando nella proprietà delle aziende venture capital interessato a «puntare» sul brevetto vincente.

Nel campo bio-finanziarizzato, la concorrenza è concentrata prevalentemente sul piano generativo del processo di innovazione. Vince chi brevetta prima, ovviamente nei settori più profittevoli, dove si intercetta la domanda dei paesi ad alto reddito. Questa struttura di *governance* pone le condizioni per una strategia di appropriazione del valore che si basa non sulla vendita di prodotti, ma di *aspettative*. Come ha notato Birch (2017), la maggioranza delle aziende biotecnologiche non produce utili per i propri *shareholders* vendendo farmaci, bensì tramite l'*assetization*. Questo processo implica la trasformazione della conoscenza scientifica in un bene patrimoniale (*asset*) che produce utili senza essere venduto. È quanto accade con il valore finanziario di brevetti e altri intangibili, che può subire improvvise variazioni, in crescita o in diminuzione, sulla base di notizie o indiscrezioni sulla loro futura applicabilità.

La concezione del controllo in questo mercato vede svolgere un ruolo fondamentale dalle agenzie di innovazione di proprietà pubblica, come il National Institutes of Health (NIH) statunitense. Molti dei brevetti commercializzati dalle imprese biotech fanno riferimento a scoperte e invenzioni determinate da progetti di ricerca finanziati con fondi statali (Mazzucato 2016). Un esempio riguarda proprio le componenti con cui sono stati sviluppati alcuni dei principali vaccini anti-Covid, a partire da quelli a mRNA (Roy 2023).

Durante la *vaccine race* contro il Covid-19, il ruolo dello Stato si è ulteriormente esteso, arrivando a coprire i costi di valutazione clinica e lo *scale-up* industriale dei vaccini (Sam-

pat e Shadlen 2021), prima sostenuti dal capitale privato. In particolare, il governo statunitense, tramite la politica di innovazione denominata *Operation Warp Speed* (Sowels 2021) ha finanziato lo sviluppo di sette candidati vaccinali, tra cui UsaProfit, con un contributo complessivo di circa 18 miliardi di dollari. L'Unione Europea ha invece sostenuto l'accelerazione di questi vaccini tramite l'Advanced Purchase Agreement (APA), una procedura che ha previsto il pagamento anticipato al fornitore, senza obblighi di restituzione qualora il prodotto non si fosse rivelato efficace e sicuro (European Parliament 2023).

4.2. *La biotecnologia pubblica cubana*

Nella biotecnologia cubana i diritti di proprietà sono interamente posseduti dallo Stato (Cardenas O'Farril 2021), che controlla le 32 imprese biofarmaceutiche di cui è costituito il sistema di innovazione nazionale. L'integratore del sistema è un ente governativo, Biocubafarma che facilita la collaborazione delle imprese e l'internazionalizzazione dei loro prodotti (Gonzalez e Fernandez 2020). La titolarità giuridica delle invenzioni è in capo alle imprese e non ai singoli inventori, che tuttavia sono citati come autori nei documenti brevettuali. Non esiste proprietà intellettuale privata; tuttavia, agli scienziati inventori è riconosciuta una quota, pari a circa l'1%, dei profitti generati dai loro brevetti (Monzon 2020).

La genesi del sistema di imprese ha seguito un approccio *bottom-up*. Molte sono nate attorno a team di ricerca che avevano generato invenzioni utili alla salute pubblica cubana e per tale motivo avevano ricevuto dal governo un importante *grant* per la messa in produzione. È il caso sia del CIGB, nato nel 1986 per sviluppare farmaci innovativi attraverso l'uso dell'interferone ricombinante (Yaffe 2018), sia dell'IFV, che è stato fondato nel 1992 per produrre vaccini contro le infezioni pediatriche, a seguito dell'invenzione del primo vaccino contro il meningococco B (Burki 2021). È questa anche la ragione per cui il sistema cubano presenta delle eccellenze, ma solo in alcune nicchie, lasciando scoperte molte aree di specializzazione.

La struttura di *governance* di questo mercato si basa sul concetto di «ciclo chiuso» (Sabharwal 2018), cioè su un modello organizzativo a integrazione verticale, per cui tutte le fasi del processo di innovazione sono realizzate all'interno di una

singola azienda o di partenariati tra imprese della rete nazionale (Zamora Rodriguez *et al.* 2021). Questo modello organizzativo è dovuto principalmente alle restrizioni imposte alle importazioni di tecnologie e componenti da parte dell'embargo statunitense. Gli scienziati cubani possono fare ricerca solo su molecole che sono in grado di produrre negli stabilimenti della propria azienda o, al massimo, in quelli delle altre aziende cubane o delle società miste del gruppo Biocubafarma all'estero.

La concezione di controllo nel campo cubano vede confrontarsi due tesi sul ruolo «pubblico» del sistema imprenditoriale. La prima è quella della *consagración*, una cultura organizzativa interna fondata sulla condivisione di uno sfondo politico-ideologico coerente con i valori della rivoluzione cubana (Reid-Henry 2018), per cui le imprese sono, anzitutto, uno strumento politico a disposizione del governo. Tale visione si confronta con un'altra, che ormai risulta prevalente nella visione espressa da dirigenti e scienziati intervistati, che punta invece a inserire le imprese cubane nel mercato capitalistico mondiale. Questo, tuttavia, implica a breve termine una revisione di alcune norme del campo cubano, tra cui quella di orientare la R&D verso prodotti che siano anzitutto brevettabili e intercettino priorità di salute presenti nei paesi del Nord Globale, dove si concentra la maggior parte del valore aggiunto globale.

4.3. *La Open Innovation*

Rispetto al campo bio-finanziarizzato e a quello cubano, la *Open Innovation* presenta schemi normativi e valori meno uniformi e riconoscibili.

Il concetto di *Open Innovation* (OI) nasce in ambito non-profit, per indicare l'esigenza di smantellare i grandi laboratori di ricerca e sviluppo delle *corporation*, per fare spazio a un sistema più aperto e orizzontale di scambio della conoscenza. L'applicazione all'ambito socio-sanitario è successiva, e sta ad indicare sia le iniziative rivolte a facilitare il trasferimento tecnologico e il rilascio di licenze volontarie di farmaci e vaccini per i paesi in via di sviluppo, sia la creazione di strutture scientifiche e imprenditoriali in grado di generare innovazioni senza l'incentivo dei brevetti (Ibata-Arens 2021).

Questa doppia interpretazione del concetto di OI, si riproduce nella struttura dei diritti di proprietà del campo. Da un

lato, ci sono gli *incumbents*, la cui proprietà è legata a Stati, fondazioni bancarie o legate a grandi patrimoni, enti e strutture a servizio. Il riferimento è all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) o a Fondazioni come Bill and Melinda Gates e Rockefeller. Da un altro i *challengers* sono ONG come Oxfam, Médecins sans Frontières, Emergency, stati con importanti industrie di farmaci generici come Brasile, India e Sudafrica, gruppi di ricercatori indipendenti, associazioni non-profit impegnate in singole vertenze.

I rapporti di collaborazione/competizione tra gli attori sono incorporati, pertanto, in strumenti correlati ai valori dei proponenti. In molti casi, la OI prende le forme di concessione volontaria di licenze su prodotti, o di trasferimento tecnologico. In altri, la OI può prendere le forme di un atto confrontativo tra un'autorità pubblica e un'impresa detentrica di diritti di proprietà, come accaduto più volte per la concessione di licenze obbligatorie su farmaci antiretrovirali o antitumorali (Cassier e Correa 2007; 2010). In altri ancora, ed è il caso di Corbevax, la OI si esprime tramite prodotti che sono costruiti sulla base di esigenze quali l'economicità, la trasferibilità, l'assenza di brevetti.

Il ruolo dello Stato in questo campo rispecchia l'ambiguità di quelli precedenti. In generale, la OI nasce come forma di risposta a una condizione di *market/state failure* (Mazzucato *et al.* 2020), ovvero quando gli attori pubblici e privati non hanno interessi o volontà di agire per tutelare il diritto alla salute nei paesi più esposti alla carenza di farmaci (Mazzucato 2016). Nella visione dominante, il ruolo atteso dello Stato è facilitare transazioni di mercato che possano generare *spill over* positivi, anche per gli anelli più deboli della catena; in quella sfidante, lo Stato dovrebbe rivendicare il suo ruolo di finanziatore della ricerca e sviluppo e di tutore della salute pubblica, sanzionando il mercato tramite il contenimento e in alcuni casi l'espropriazione dei diritti di proprietà privata.

5. La *black box* dei vaccini proteici contro il Covid-19

Nella prima parte di questo paragrafo apriamo la «scatola nera» dei vaccini (Latour 1987) e osserviamo quali fattori sociali, economici e politici hanno guidato i team di ricerca

nei punti critici per il loro sviluppo. Nella seconda parte, ci soffermiamo sul caso Nuvaxovid e sull'uso di biotecnologie proprietarie e sperimentali, che si è rivelato vincolante al punto da generare una dipendenza di percorso.

5.1. *Quadro tecnologico e flessibilità interpretativa*

I vaccini a subunità proteica presentano un quadro tecnologico consolidato. Sono utilizzati da decenni, in tutto il mondo, per prevenire infezioni gravi come il tetano, l'epatite B, la meningite o la difterite. Questo tipo di vaccini è stato sviluppato per la prima volta negli USA, a fine anni settanta, con l'obiettivo di ridurre le reazioni avverse gravi che, pur raramente, avvenivano con l'uso dei vaccini a virus intatto e che avevano incoraggiato la costituzione di movimenti contrari alla vaccinazione (NIH 2019). Sono stati denominati «proteici» perché, a differenza dei vaccini a virus intatto, espongono al sistema immunitario solo una parte del corpo virale, solitamente una proteina.

I vaccini a subunità proteica sono molto eterogenei tra loro; tuttavia, la piattaforma biotecnologica è unica e i suoi elementi fondamentali ricorrono in qualsiasi formulazione. Tre sarebbero quelli principali, come ci spiega un ricercatore del CNR italiano, con esperienze nello sviluppo dei vaccini proteici, intervistato in questa ricerca come testimone privilegiato:

Quando si genera un vaccino proteico il primo passo da compiere è comporre la sequenza di aminoacidi di cui è fatta la proteina o il peptide del virus, ovvero l'antigene. Il secondo passo è l'*expression system*, cioè la tecnologia che consente la replicazione dell'antigene dentro cellule che fanno da incubatrici. Infine, il terzo passo è la scelta di un adiuvante che ha il compito di rafforzare la risposta immunitaria. Questi sono i tre momenti fondamentali che scandiscono la costruzione di qualsiasi vaccino proteico.

Questi tre elementi corrispondono a quelli che nel paragrafo 2 abbiamo definito *punti critici di sviluppo*. I team di ricerca che si sono confrontati con il compito di sviluppare un vaccino nell'ambito dello stesso quadro tecnologico, hanno dovuto compiere alcune scelte su quale antigene sequenziare, quale procedura di espressione in cellula preferire e quale adiuvante utilizzare. L'obiettivo della nostra analisi è identificare se e come variabili socio-economiche, commerciali, logistiche, abbiano in-

TAB. 4. *Punti critici di sviluppo e soluzioni dei quattro vaccini*

	Antigene	Tecnologia di espressione in cellula	Adiuvanti e Immunopotenziatori
CubaVax 1	RBD della proteina Spike	Lievito (<i>Pichia pastoris</i>)	Sali d'alluminio
CubaVax 2	RBD della proteina Spike	Mammifero (<i>CHO cells</i>)	Sali d'alluminio
OpenVax	RBD della proteina Spike	Lievito (<i>Pichia pastoris</i>)	Sali d'alluminio + CpG
UsaVax	Spike intera	Insetto (<i>Baculovirus</i>)	Saponina QS-21 + Nanopart UsaProfit

ciso sulle scelte e, in quali casi, questa *flessibilità interpretativa* abbia prodotto conseguenze per l'impatto sociale dei vaccini.

A inizio pandemia, la comunità scientifica ha dibattuto sull'opportunità di sequenziare come antigene l'intera proteina Spike o solo una sua parte. I sostenitori della prima opzione ritenevano che la replicazione dell'intera proteina desse al vaccino un effetto immunogenico superiore. Quelli della seconda pensavano che tale vantaggio fosse irrilevante e invece sottolineavano che ingegnerizzare solo una sub-regione comportasse costi di sviluppo e di produzione molto più bassi. Non c'era una scelta che risultasse chiaramente migliore di un'altra. Tuttavia, al momento dello sviluppo, CubaVax 1, CubaVax 2 e OpenVax sono stati disegnati solo con la sub-regione, mentre UsaVax con l'intera Spike. Cosa spiega questa divergenza?

Si può ipotizzare, nel caso di UsaVax, un caso di *isomorfismo mimetico*. Tutti i vaccini sviluppati nel campo bio-finanziarizzato grazie al finanziamento del governo statunitense sono stati costruiti con l'intera Spike. UsaProfit, tra tutte le imprese coinvolte la più piccola e inesperta, potrebbe aver preferito seguire i suoi competitors più consolidati, in un momento di elevata incertezza, sebbene questi fossero impegnati nello sviluppo di vaccini con quadri tecnologici diversi, come l'mRNA e l'adenovirus. Inoltre, nel campo bio-finanziarizzato, il risparmio economico non era un valore prioritario, mentre lo era invece per le imprese cubane e per l'ente che ha sviluppato OpenVax. Le spiega una scienziata che ha seguito lo sviluppo di CubaVax 2:

UsaVax mima la struttura trimerica della Spike, questo vuol dire che il sistema immunitario vede qualcosa di più simile al virus reale, e in linea

di principio è un vantaggio. Tuttavia, già al principio della pandemia, si comprese che circa il 90% degli anticorpi neutralizzanti si formavano prevalentemente contro una singola regione della Spike, quella denominata Rapid Binding Domain (RBD), che il SARS COV II usa per agganciarsi alle cellule umane. Per noi, puntare sulla RBD presentava degli obiettivi vantaggi operativi, perché sequenziarlo è più semplice, rapido ed economico rispetto all'intera proteina Spike.

Anche nel caso della tecnologia di espressione in cellula è possibile ravvisare come le scelte adottate dalle imprese siano espressione di vincoli comuni stabiliti dai contesti di sviluppo. Particolarmente interessante è il caso di CubaVax 1, che usa cellule di lievito come OpenVax (i due vaccini sono sostanzialmente identici), e di CubaVax 2, che invece usa cellule di mammifero, una tecnologia molto costosa, utilizzata solitamente per la produzione di anticorpi monoclonali e non di vaccini. In questo caso, la pressione comune del contesto istituzionale ha spinto le imprese a una sorta di *eteromorfismo mimetico*. A causa del blocco statunitense, Cuba ha un accesso parziale e costoso alle forniture di tecnologie e componenti dall'estero. Per ovviare a questa mancanza, la strategia – condivisa dalle imprese produttrici – è stata quella di puntare su disegni biochimici che potessero utilizzare tutti i fermentatori presenti nel paese, che potevano esprimere in maniera alternativa antigeni in cellula di lievito o mammifero. Lo spiega in maniera chiara uno dei dirigenti apicali di Biocubafarma:

Data l'incertezza sugli esiti, abbiamo deciso di puntare su diversi progetti, che fossero fondati su strategie immunitarie e tecnologie produttive differenti. Questo ci dava due vantaggi: aumentare la probabilità che almeno una formulazione funzionasse e, nel caso ne avessimo più di una a disposizione, iniziare in parallelo la produzione su scala industriale usando più impianti, che non sarebbero stati adatti ad una singola formulazione.

Questa interdipendenza torna in altre scelte compiute dagli scienziati cubani nella formulazione dei propri vaccini. Ad esempio, la prima versione di CubaVax 2 presentava un errore nel dosaggio dell'antigene. Questa informazione, estremamente sensibile perché riferita a un fallimento, non è stata nascosta, bensì condivisa tra le imprese cubane, nel tavolo permanente coordinato dal governo cubano per organizzare la risposta del paese al Covid-19. Lo racconta una scienziata di CubaPub 2:

La dose iniziale di antigene che abbiamo inserito nella prima versione di CubaVax 2 si è rivelata insufficiente, e l'abbiamo quindi aumentata. Tuttavia, a fare tesoro di questa esperienza è stato anche il team che ha sviluppato CubaVax 1, che in quel periodo stava ancora preparando la formulazione. Tra le imprese che hanno sviluppato i vaccini c'è stata comunicazione continua, non si è mai sviluppata un'ottica di competizione tra noi.

L'ultimo piano di osservazione è relativo agli adiuvanti. Si tratta di sostanze fondamentali per il funzionamento dei vaccini proteici, che senza di essi, non riuscirebbero a stimolare sufficientemente il sistema immunitario (Pulendran 2021).

CubaVax 1, OpenVax e CubaVax 2 utilizzano l'idrossido di alluminio, che fu sviluppato per la prima volta nel 1920 dall'immunologo britannico Thomas Glenny. La ragione di questa scelta è piuttosto semplice: l'idrossido di alluminio è l'adiuvante più usato nei vaccini, non è coperto da brevetti, si reperisce senza problemi sul mercato e costa poco.

A distinguersi nettamente dagli altri tre è UsaVax. Il vaccino contiene due adiuvanti sperimentali e proprietari. Il primo, che non è tecnicamente un adiuvante ma svolge comunque una funzione immuno-potenziatrice, è la nanoparticella Polysorbate 80 Core (PS80 Core), che lega i trimeri della Spike in 14 copie, rendendo la molecola del vaccino simile per dimensioni al SARS COV II (Wadman 2021). La seconda è la Saponina QS-21, un adiuvante costituito da nanoparticelle che contengono una sostanza estratta dall'albero Quillaja saponaria Molina (QS-21), una quercia rara, che si trova solo in Cile. Utilizzata anche per usi industriali, la sostanza alla base di questo adiuvante è soggetta a tutele molto severe da parte delle autorità statali, perché è a rischio estinzione. Inoltre, ha un costo molto elevato. Secondo un'inchiesta giornalistica, un grammo costerebbe circa 100.000 dollari, mentre la quantità di QS-21 da introdurre in una singola dose equivarrebbe a una spesa di 5 dollari (Borrell 2020). Sebbene esista una letteratura a supporto dei vantaggi immunogenici di questo tipo di adiuvante (Pulendran 2021), un'analisi costi/benefici rispetto ai sali di alluminio e altri adiuvanti non è mai stata effettuata, in particolare in soluzioni destinate a campagne vaccinali di massa.

Perché, dunque, UsaProfit ha scelto questo tipo di componenti, malgrado fossero rare, costose e dai vantaggi non quantificabili rispetto a soluzioni *off-patent* ed economiche?

5.2. Dipendenza di percorso

La risposta sembra quasi scontata: perché in questo modo avrebbe potuto brevettare il vaccino e venderlo in regime di monopolio.

Negli ultimi venti anni, si è assistito ad una vera e propria «corsa» allo sviluppo di adiuvanti innovativi nel campo dei vaccini proteici (Pulendran 2021). Come ci ha spiegato un ricercatore dell'Istituto Mario Negri, esperto di processi di innovazione nell'industria vaccinale europea, intervistato in questa ricerca come osservatore privilegiato, ad oggi questa corsa ha prodotto risultati prevalentemente sul piano commerciale:

Non ci sono dati sufficienti per dire che l'uso di un adiuvante piuttosto di un altro assicuri una migliore risposta immunitaria, specie in termini di durata. Anche sugli effetti collaterali. Ad oggi, la funzione principale ricoperta da queste sostanze è quella di essere elementi utili a differenziarsi sul mercato. È un po' come un abito, sono pensati per caratterizzare il produttore, più che il beneficiario.

La corsa agli adiuvanti è anche motivata dal fenomeno del *low-hanging fruits problem* (Scannell *et al.* 2012): i frutti dell'albero dell'innovazione, nel quadro tecnologico dei vaccini proteici, sono colti da decenni, e quelli disponibili, in grado di dare risultati tangibili e migliorativi, sono estremamente rari. La ricerca sugli adiuvanti, al netto dei potenziali avanzamenti immunogenici ottenibili a medio-lungo termine, ha l'indubbio obiettivo, a breve termine, di aprire nuovi segmenti di mercato, e di rendere brevettabili soluzioni che non potrebbero basarsi solo sul sequenziamento dell'antigene (le proteine dei virus non si possono brevettare) o sulle tecnologie di espressione (già tutte brevettate e già tutte efficienti).

Novavax ha fatto uso della Saponina QS-21 e della Nanopartic UsaProfit in UsaVax, come aveva provato in passato con i candidati vaccinali contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) e malaria, che avevano fallito i trials clinici (Tinari e Riva 2021). Tuttavia, questi dispositivi distinguono l'offerta su un mercato saturo come quello dei vaccini proteici e consentono di attivare processi di valorizzazione, che sono tipici del suo campo, come l'assetizzazione del proprio brand e delle proprie tecnologie (Johnson 2021; Kuchler e Abboud 2021).

Ma si è trattato davvero di una scelta? Se UsaProfit avesse voluto, avrebbe potuto o saputo disegnare un vaccino che non

facesse uso delle biotecnologie di cui possiede i diritti di proprietà? Probabilmente no. UsaProfit non ha agito solo seguendo un criterio di razionalità economica, ma ha seguito una via obbligata all'innovazione stabilita dal proprio campo di sviluppo.

L'azienda statunitense ha replicato lo stesso approccio adottato da tutte le altre imprese coinvolte nella *vaccine race* statunitense. In nessun caso, nel campo bio-finanziarizzato, sono stati sviluppati vaccini tramite *drug repurposing*. Anche in questo caso, il comportamento è traccia di un isomorfismo istituzionale, che vincola l'innovazione all'uso di composti chimici rari, sperimentali, con obiettivi terapeutici ambiziosi e brevettabili. In particolare, come già esposto nel paragrafo 4.1., nel campo bio-finanziarizzato, il *better than the Beatles* è conseguenza del fatto che i diritti di proprietà sono nelle mani di attori finanziari che pretendono ritorni a breve-medio periodo; di regimi di proprietà intellettuale rigidi che reggono modelli di business in cui il valore è concentrato negli intangibili; di un rischio di fallimento moderato dal finanziamento pubblico che, in particolare nel contesto statunitense, assegna all'innovazione radicale un valore maggiore che ad altri modelli di innovazione.

Queste caratteristiche del contesto istituzionale hanno reso le aziende biotecnologiche operanti nel campo bio-finanziarizzato capaci di generare vaccini esclusivamente tramite l'uso dei propri apparati proprietari. Fossero o meno convinti che i loro dispositivi fossero i migliori per contrastare il Covid-19, gli scienziati di queste aziende avrebbero difficilmente potuto pensare di costruirli diversamente. Oltre all'interesse commerciale, non avrebbero avuto i diritti di proprietà intellettuale, le competenze tecnoscientifiche, le infrastrutture produttive, la credibilità da parte del finanziatore pubblico per poter sperimentare altre vie.

In altre parole, il *better than the Beatles approach* è una dipendenza di percorso (Mahoney 2000). Le norme che sorreggono questo modo di innovare si rafforzano con la loro adozione e vincolano le scelte successive, in particolare degli attori più deboli del campo. Questo risulta particolarmente evidente nel caso di aziende come UsaProfit, che occupavano nel 2020 una posizione marginale nel mercato vaccinale, non avendo mai prodotto altri vaccini autorizzati al commercio e non possedendo impianti di produzione (Tinari e Riva 2021).

La dipendenza di percorso si verifica con più probabilità in ambiti industriali, come quello vaccinale, dove sviluppare

una biotecnologia proprietaria presenta alti costi di ingresso nel mercato e dove un ulteriore vincolo è costituito dal numero ridotto di tali biotecnologie che ricevono il via libera dai regolatori del mercato (Pierson 2001).

UsaProfit ha acquisito il brevetto della Saponina QS-21 assorbendo una start-up per una cifra di circa 30 milioni di euro, che non risulta banale per una *biotech* senza utili (UsaProfit). A questo si aggiunge che questo adiuvante ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drugs Administration (FDA), e cioè il regolatore del mercato farmaceutico statunitense. Questo vuol dire che un vaccino con dentro la Saponina QS-21 può essere immesso in commercio negli Stati Uniti. Si tratta di un riconoscimento che possono vantare pochi altri adiuvanti innovativi, e sicuramente nessun altro di proprietà di UsaProfit.

Un'altra condizione che facilita il verificarsi di dipendenze di percorso è il meccanismo delle aspettative adattive, per cui una tecnologia viene preferita a un'altra perché c'è la percezione – a volte anche irrazionale – che sia la *next big thing* e stia per diventare diffusa a livello di massa. Questo meccanismo, come descritto più volte da Birch e altri (Tyfield e Birch 2013; Birch 2017), sostiene il modello di *governance* dell'intero mercato biotecnologico statunitense e occidentale. In particolare, il valore di mercato di UsaProfit è completamente legato alla proprietà (e all'uso) delle due biotecnologie proprietarie e questo ha inevitabilmente vincolato il team che ha sviluppato UsaVax a usarle per dimostrare le loro potenzialità, e così facendo, per creare utili finanziari in caso di successo.

Le dipendenze di percorso possono generare inefficienza, ad esempio determinando una condizione di *lock-in* in un'organizzazione o in un campo, che resta bloccato su un tipo di soluzione o di approccio, anche quando non produce risultati o ve ne sono altri migliori a disposizione. È quanto si è verificato nel quadro tecnologico dei vaccini proteici. Nel prossimo paragrafo, i numeri di questa inefficienza sono esposti nei dettagli.

6. Impatto sociale e sanitario dei vaccini

La seguente tabella ricostruisce l'impatto socio-sanitario dei quattro vaccini attraverso tre principali variabili: efficacia, dosi somministrate e investimenti pubblici e filantropici erogati per lo sviluppo dei vaccini.

Se si considerano i dati dei trials di terza fase pubblicati da diverse riviste scientifiche e approvati nei paesi dove risultano somministrati, si può sostenere che tutte e quattro le formulazioni, dopo un ciclo completo di dosi (due o tre in base ai diversi vaccini), siano efficaci a contrastare la malattia sintomatica del Covid-19 e risultano sicure dal punto di vista dei *side effect* (Toledo-Romanì *et al.* 2024; Bermejo *et al.* 2022; Thuluva *et al.* 2022; Heath *et al.* 2021).

Studi comparativi sull'efficacia dei quattro vaccini non sono mai stati realizzati. Tra i quattro vaccini, l'unico ad aver ricevuto la pre-qualificazione del WHO è UsaProfit, mentre gli altri tre risultano, a settembre 2023, ancora sotto revisione. Tuttavia, tale procedura, molto onerosa per i produttori e ispirata alle Good Manufacturing Practices (GMP) dei paesi ad alto reddito, si riferirebbe prevalentemente alle caratteristiche dell'impiantistica utilizzata per i singoli lotti, e non sostituisce l'attività di validazione condotta dai singoli regolatori nazionali. Secondo un osservatore privilegiato con un'esperienza dirigenziale nell'ambito del WHO, le GMP sono principalmente uno strumento di protezionismo economico dei paesi ad alto reddito:

Le GMP adottate dai paesi ad alto reddito, a cui si ispirano quelle dell'OMS, si aggiornano costantemente. Fanno riferimento a materiali e attrezzature per la produzione dei farmaci che spesso non producono vantaggi terapeutici rilevanti. Tuttavia, la loro acquisizione fa lievitare i costi di sviluppo e i prezzi finali di vendita. Questo rende più complesso per aziende di paesi come India, Sudafrica o Argentina entrare nel mercato. Inoltre, aggrava – spesso senza ragione – i costi dei medicinali per i paesi ad alto reddito.

Le dosi somministrate presentano una prima rilevante divergenza, con un evidente sotto-utilizzo di UsaVax rispetto agli altri tre vaccini. A settembre 2023, nei paesi dell'Unione Europea, dove risulta autorizzato da Gennaio 2022, sono state somministrate 225.000 dosi del vaccino (ECDC 2023), nella stessa data, negli Stati Uniti, dove risulta autorizzato da Luglio 2022, le dosi somministrate sarebbero circa 80.000 (CDC 2023). Solo a Cuba, sempre a settembre 2023, i due vaccini cubani sono stati somministrati in oltre 45 milioni di dosi (MINSAP, Cuba Gov. 2023). Purtroppo, i dirigenti cubani intervistati si sono rifiutati di descrivere con esattezza la quantità di dosi di CubaVax 1 e CubaVax 2 esportate nei paesi esteri, a causa della guerra commerciale con gli USA. Tuttavia, è noto che

TAB. 5. *Efficacia, dosi somministrate, investimenti per lo sviluppo e paesi di autorizzazione dei vaccini*

	Efficacia a ciclo completo	Dosi somministrate (settembre 2023)	Investimenti pubblici e filantropici	Paesi dove è autorizzato
CubaVax 1	> 90% (Toledo-Romani <i>et al.</i> 2024)	> 45 mln (solo Cuba) (Minsap 2023)	< 50 mln \$ (compreso CubaVax 2)	Cuba, Messico, Nicaragua, Saint Vincent and Grenadine, Venezuela
CubaVax 2	> 90% (Bermejo <i>et al.</i> 2022)	Compreso in CubaVax 1	Compreso in CubaVax 1	Cuba, Bielorussia, Iran, Venezuela, Nicaragua, Messico
UsaVax	> 90% (Heath <i>et al.</i> 2021)	< 1 mln (ECDC e CDC 2023)	> 2 mld \$ (Florio <i>et al.</i> 2023, p. 1)	Australia, Canada, UE, UK, US <i>et al.</i> (41 countries in total)
OpenVax	> 90% (Thuluva <i>et al.</i> 2022)	> 70 mln (<i>Indian Gov.</i>)	< 12 mln di \$ (solo sviluppo)	Botswana, India

i vaccini siano diffusi in otto paesi a cui sono state vendute decine di milioni di dosi. OpenVax, alla stessa data, risulta somministrato a 73 milioni di indiani (Ministry for Health, India Gov. 2023).

Ad aver determinato il sotto-utilizzo di UsaVax sono state diverse cause. Una di queste è la scarsa esperienza in campo manifatturiero da parte dell'azienda produttrice. Lo ammette lo stesso direttore scientifico di UsaProfit in una dichiarazione riportata da un'inchiesta del *British Medical Journal* (Tinari e Riva 2021): «If I can be a little bit defensive, about two years ago we were a very small company, we didn't have manufacturing. It's also somewhat artsy, it takes people with a lot of skills. You can't just get people off the streets to do it».

Tuttavia, i problemi riscontrati da UsaProfit non sono stati causati solo da una carenza di infrastrutture materiali. Già da Settembre 2020, UsaProfit poteva contare sul sostegno del più grande produttore di vaccini al mondo, il Serum Institute (UsaVax). A risultare determinante è stata la formulazione sperimentale del vaccino, in particolare l'uso di un adiuvante raro soggetto a forti limitazioni nelle forniture come la Saponina QS-21. Questa componente ha aumentato il prezzo del vaccino allo stesso livello di quelli a mRNA e ha complicato

il trasferimento tecnologico ad aziende manifatturiere nel sud del mondo, escludendo così l'utenza dei paesi a medio e basso reddito. Inoltre, ha rallentato il processo autorizzativo presso i principali regolatori dei paesi ad alto reddito (Johnson 2021). UsaVax è arrivato nell'Unione Europea solo a febbraio 2022, quando era stata già completata la campagna per la terza dose in quasi tutti i paesi, e negli US, che pure avevano sostenuto con fondi pubblici il vaccino, è stato autorizzato solo a luglio 2022, quando di fatto la domanda era già stata esaurita dai vaccini a mRNA. Il fatto, infine, di usare una formulazione sperimentale, ha rallentato anche l'estensione del vaccino come booster per la vaccinazione eterologa (cioè condotta con vaccini diversi), e per quella pediatrica, che ancora nel 2022 presentava una domanda elevata nei paesi ad alto reddito, dove il vaccino è stato distribuito. Questa valutazione è condivisa anche da una scienziata che ha partecipato allo sviluppo di OpenVax:

UsaProfit non è riuscita ad andare oltre degli stupendi clinical trials. La quantità di vaccino arrivato alla popolazione è meno di un milione di dosi. Questo è dovuto anche al fatto che il loro vaccino è molto complesso da produrre, i costi sono alti, e non è facile renderlo replicabile e scalabile. Se si considera l'investimento pubblico che è stato assicurato per svilupparlo, le dosi utilizzate, e si fa lo stesso raffronto con il nostro vaccino o quelli cubani, c'è da chiedersi quanto sia veramente costato.

Un ulteriore indicatore della performance deludente di UsaVax è l'accoglienza riservata dal mercato finanziario alle sue vendite. Tra il 2020 e il 2022 il valore delle azioni è salito di oltre il 200% in occasione della notizia del finanziamento governativo statunitense e della pubblicazione dei dati di efficacia clinica. Il crollo del *market cap* ai livelli pre-pandemici, e quindi sull'orlo del *delisting* presso il Nasdaq, è iniziato subito dopo l'immissione in commercio del vaccino, nei primi mesi del 2022. A Novembre 2023, il titolo di UsaProfit vale meno di quanto valesse prima della pandemia (Rowland 2023).

Dal punto di vista dei costi di sviluppo, UsaVax ha ricevuto 1,9 USD mld (Florio *et al.* 2023), con l'impegno alla consegna di 100 milioni di dollari in caso di efficacia da parte del governo statunitense. Inoltre, ha ricevuto ulteriori USD 700 milioni circa da parte della Global Alliance for Vaccination and Immunization (GAVI), per la consegna di milioni di dosi destinate ai paesi a basso reddito, che tuttavia non sono mai state consegnate, e hanno determinato un contenzioso legale

miliardario (Nolen e Robbins 2023). Ha inoltre sottoscritto importanti contratti di pre-acquisto con la Commissione Europea, di cui non sono pubblici gli importi. Cifre senza alcuna possibilità di paragone con quelle utilizzate a Cuba, sebbene, come sottolinea un dirigente di Biocubafarma, le «decine di milioni» investite dallo Stato caraibico sono state un enorme sacrificio:

Abbiamo dovuto realizzare delle importazioni, che tuttavia si possono computare nell'ordine di alcune decine di milioni di dollari. Per noi, comunque, si è trattato di uno sforzo colossale. Realizzare i vaccini ci è costato sacrifici e denaro che è stato investito in questo e magari si sarebbe potuto spendere per altro, energia elettrica, alimenti.

Anche nel caso di OpenVax, l'investimento per lo sviluppo sarebbe ammontato a pochi milioni di dollari, e quasi totalmente a carico di fondi filantropici (Salam 2022).

7. Implicazioni del caso studio per la *governance* di future pandemie

I risultati dell'analisi offrono alcuni spunti per l'attuale dibattito sulla *governance* di future pandemie, in particolare su come garantire un accesso più equo ai vaccini (Torreele *et al.* 2023; Li e Mazzucato 2021) e se gli attori pubblici debbano entrare con proprie strutture anche nei processi di produzione e commercializzazione delle soluzioni (Mazzucato *et al.* 2020; Kapczynski 2021; Florio *et al.* 2023).

Il caso dei vaccini proteici mostra che la fase generativa del processo di innovazione è quella dove si formano i principali vincoli su costi di sviluppo, trasferibilità tecnologica e scalabilità industriale, che sono anche determinanti per la formazione del prezzo di vendita e per la quantità di dosi immettibili rapidamente sul mercato.

La letteratura scientifica, che ha spiegato la *vaccine apartheid* e altri fenomeni critici della *governance* pandemica, ha invece privilegiato l'analisi della fase promozionale (come sono stati finanziati i vaccini) e implementativa (come sono stati commercializzati) del processo di innovazione che ha dato vita ai vaccini. In particolare, è stato messo in evidenza l'ingiusto mantenimento dei diritti di proprietà intellettuale privata su biotecnologie e prodotti sviluppati quasi interamente grazie a

fondi pubblici (Dosi 2021; Sampat e Sheldren 2021; Roy 2023) e la scarsa normatività di istituzioni sanitarie come quelle degli stati e dell'OMS nel decentrare tecnologie e produzione dei vaccini (Geiger e McMahon 2023).

Tuttavia, il finanziamento pubblico non è un argomento sufficiente, dal punto di vista giuridico, a erodere i diritti di proprietà sulle biotecnologie sperimentali. Se i vaccini sono costruiti con queste restano legittimamente nel quadro normativo definito dal TRIPS e oggi tuttora in vigore, restano di proprietà privata e indisponibile a terzi, anche se sono sviluppati grazie a risorse pubbliche. Inoltre, l'uso di composti chimici rari, costosi, che sanno usare solo pochissimi tecnologi e scienziati, rallenta e complica la possibilità di decentrare la produzione e nessuna organizzazione sanitaria statale o transnazionale ha capacità tecniche sostitutive rispetto alle imprese.

Un secondo aspetto che emerge dal caso di studio è la modellazione sociale della fase generativa: il design dei vaccini è orientato a monte da norme e valori dei campi di sviluppo. Tuttavia, tale modellazione non è neutra nei suoi effetti e può capitare che quella operata dai meccanismi di funzionamento del campo biofinanziarizzato porti a risultati meno efficienti di quelli ottenuti da campi meno dotati di tecnologie e risorse.

È quanto sostengono sia Scannell *et al.* (2012), sia Pamolli *et al.* (2011) in due diverse ricerche pubblicate su Nature. Nella prima, si propone il concetto di Erooms Law, e cioè il contrario della legge di Moore in elettronica, per cui il numero di New Molecules Entities (NME) si dimezzerebbe ogni nove anni per miliardo di dollari investito in ricerca e sviluppo. Nella seconda, si descrive un aumento dal 20 al 60% del tasso di abbandoni riferito a oltre 28.000 composti chimici brevettati nei paesi OCSE dal 1990 al 2010.

Secondo entrambi gli osservatori a spiegare questi numeri sarebbe proprio l'approccio *better than the Beatles* (Scannell *et al.* 2012): cercare soluzioni che siano brevettabili, e comportino miglioramenti terapeutici in ambiti la cui profittabilità attira già molte risposte, porta più facilmente a fallimenti. Tuttavia, né Scannell *et al.* (2012), né Pamolli *et al.* (2011) si pongono l'obiettivo di identificare i fattori istituzionali che determinano il *better than the Beatles approach*, quasi fosse un inevitabile sviluppo del modo di fare scienza. Lo studio dei vaccini pro-teici propone invece di spiegare quest'ultimo come espressione di una dipendenza di percorso generata da diritti di proprietà

nelle mani di attori finanziari, strategie di governance fondate sull'assetization e da una concezione di controllo che sposta sull'attore pubblico la maggior parte dei rischi finanziari nel caso di fallimento.

L'esigenza di dedicare più attenzione al design dei vaccini e di intervenire nei meccanismi istituzionali che lo guidano sono punti di attenzione che riguardano non solo l'arena scientifica, ma anche quella politica.

L'esempio dell'Unione Europea è calzante. Durante la pandemia, l'azione principale svolta dalla Commissione Europea è stata l'acquisto unificato dei vaccini (per conto di tutti gli stati membri) e tramite Advanced Purchase Agreement (APA). Tali accordi hanno ridotto il rischio per le imprese produttrici dei vaccini, riconoscendo alle stesse cifre importanti prima che avessero evidenza dell'efficacia e sicurezza dei loro candidati, senza obbligo di ritorno in caso di fallimento (Bonaccorsi e Marciano 2022). Questa iniziativa ha indubbiamente accelerato lo sviluppo dei vaccini anti-Covid, sebbene abbia anche prodotto diverse conseguenze negative, tra cui lo spreco di denaro pubblico per progetti poi falliti, il riconoscimento di un prezzo molto elevato di partenza, l'acquisto di una quota eccedente di dosi che è rimasta inutilizzata (Thornton *et al.* 2023).

Tuttavia, gli APA sono stati stipulati con le imprese che erano già state selezionate e finanziate dal governo statunitense e, nel caso del vaccino di Oxford – Astrazeneca, anche da quello del Regno Unito. L'EU ha avuto un ruolo marginale nella valutazione dei progetti di ricerca, limitandosi ad agire a valle del processo di innovazione, per assicurarsi un posto nella spartizione delle prime eventuali dosi, spesso dopo clienti privilegiati, tra cui USA, Regno Unito, Israele, Emirati Arabi.

Le iniziative tese a rafforzare un profilo tecnoscientifico e industriale più autonomo da parte dell'EU, almeno nell'industria vaccinale, sono successive alla fase di picco dell'emergenza pandemica, e si sono finora limitate ad accordi pre-commerciali con fornitori di biotecnologie proprietarie e sperimentali (mRNA, vettori virali, proteici innovativi) nell'ambito dell'iniziativa EU FAB (Martuscelli 2023). Se ci sarà una prossima pandemia, le quattro aziende stipulanti del contratto, tra cui c'è Pfizer, metteranno a disposizione dell'EU alcuni siti produttivi di loro proprietà, per assicurare la produzione di almeno 320 milioni di dosi in dodici mesi. Questo, sempre che i detti contractor abbiano il *know-how* per svilupparli o le licenze per produrli.

Sebbene il Parlamento Europeo (2023) abbia ripetutamente segnalato l'esigenza di vincolare il finanziamento pubblico alla ricerca e sviluppo di università e imprese a una maggiore trasparenza e condivisione dei diritti di proprietà delle invenzioni finali, nessun passo in termini normativi è stato condotto in tal senso (ad esempio, tramite una modifica del TRIPS o delle leggi europee sulla proprietà intellettuale), né tantomeno sono state intraprese azioni significative per creare un circuito di innovazione parallelo a quello dominato da attori privati e finanziarizzati.

In questo senso va, invece, la proposta di Florio *et al.* (2023), condotta nell'ambito di uno studio per il Comitato per il futuro della scienza e tecnologia dell'UE, di istituire in campo farmaceutico un'infrastruttura per la ricerca e sviluppo e per la produzione di innovazioni biofarmaceutiche, sulla falsa riga del CERN per l'energia atomica.

Gli autori immaginano quattro scenari diversi dove tale infrastruttura è meno o più impegnata a diventare un attore di mercato. Nella versione più leggera, l'infrastruttura si limita a fare ricerca su malattie infettive che minacciano la salute pubblica o su malattie orfane, e a mettere in rete laboratori di ricerca e aziende manifatturiere già esistenti, attraverso incentivi alla collaborazione. In quella più radicale, l'infrastruttura è costituita da una *governance* centrale, dotata di autonomia di bilancio e con una rete di strutture di ricerca e produzione prevalentemente in-house. È, inoltre, titolare dei diritti di proprietà sulle invenzioni, che sono pertanto mantenuti nel pieno controllo di attori pubblici. L'obiettivo è quello di sviluppare farmaci e vaccini ovunque il mercato fallisca o non sia ancora arrivato, con commercializzazione e vendita dei prodotti finali.

Nell'arco di 30 anni, in questa ipotesi, gli studiosi prevedono che questa infrastruttura riesca a dotarsi di un ampio portafoglio di nuovi medicinali e tecnologie biomediche originali. In termini di sostenibilità, gli autori immaginano un finanziamento non inferiore a quello per le ricerche *intra-muros* del NIH statunitense, pari a circa 4 miliardi di dollari. Tuttavia, ritengono che, pur con i costi inevitabili di uno *start up* iniziale, l'infrastruttura sarebbe in grado di internalizzare la produzione di farmaci e vaccini entro pochi anni riducendo la spesa per l'acquisto sul mercato privato.

Il caso cubano può offrire alcuni spunti operativi a questa proposta, nella sua versione più ambiziosa. Sebbene presenti

enormi differenze sul piano delle opportunità economiche di partenza, sul regime politico e sulle norme che regolano il rapporto tra proprietà privata e pubblica, la rete inter-organizzativa gestita da Biocubafarma è, ad oggi, una delle realizzazioni concrete più rassomiglianti. Uno dei piani dove guardare con curiosità è proprio quello del *drug repurposing* come modello di innovazione.

Questo approccio non va confuso con la produzione di generici, che si basa sulla copia di invenzioni già esistenti, o su innovazioni incrementali di queste, tuttavia non determinanti dal punto di vista terapeutico (Cassier e Correa 2007; 2009). Il *drug repurposing* implica il riuso di molecole già esistenti o la loro originale combinazione per nuovi scopi terapeutici (Conti *et al.* 2021). In linea di principio, questo non implica la completa assenza di brevetti nel prodotto finale. Tuttavia, la logica del *drug repurposing* si basa sul facile reperimento di componenti e tecnologie sul mercato, su una certa economicità del loro costo di produzione, sulla facilità di replicazione e trasferimento tecnologico.

Questa via all'innovazione caratterizza la biotecnologia cubana. Le restrizioni imposte dal blocco statunitense e la cronica debolezza dell'economia nazionale hanno portato gli scienziati cubani a specializzarsi nella ricerca di soluzioni che fossero, allo stesso tempo, innovative nelle applicazioni, facilmente reperibili sul mercato, a basso costo e facilmente esportabili. CubaVax 1 e CubaVax 2 sono due esempi, ma il portfolio delle aziende cubane contiene molti altri casi, tra cui il vaccino antitumorale Cimavax, sviluppato dal Centro de Immunología Molecular (CIM), venduto già in alcuni paesi asiatici come la Cina, e in fase avanzata di valutazione clinica presso il Rosewell Park Cancer Center di New York.

Come dimostrano varie ricerche, il *drug repurposing* è una strada troppo poco percorsa dall'attuale ricerca e sviluppo bio-finanziarizzata, anche se ha dato risultati brillanti non solo contro il Covid-19, ma anche contro altre patologie (Khalifa 2023). L'infrastruttura europea potrebbe distinguersi per una maggiore attenzione a questo modo di innovare, senza pagare il prezzo delle limitazioni a cui è costretta la scienza cubana, e senza – almeno nelle fasi di *start up* – «pestare» troppo i piedi del mercato privato.

Si tratterebbe, per alcuni stati membri, di una specie di ritorno al passato. Blume e Mezza (2021) hanno infatti rico-

struito la storia di alcune infrastrutture pubbliche o fortemente impegnate dalla committenza pubblica, diffuse prevalentemente nei paesi scandinavi, che durante il «trentennio glorioso» presiedevano allo sviluppo e produzione di vaccini per il proprio paese. Queste strutture furono smantellate negli anni novanta, con l'avvento di un mercato globalizzato del farmaco e con il trionfo dei modelli di business che si basano su proprietà finanziarizzata e appropriazione del valore tramite brevetti. Tuttavia, la loro disponibilità sarebbe stata a dir poco strategica durante il Covid-19.

8. Conclusioni

Sviluppare un vaccino proteico sicuro ed efficace contro il Covid-19 era possibile senza fare ricorso a molecole che, nel tentare di essere *better than the Beatles*, hanno prodotto insuccesso economico e basso impatto sociale. Ad aver determinato questa disfunzionalità è stata una dipendenza di percorso indotta da schemi istituzionali presenti nel campo bio-finanziarizzato, all'interno di un quadro tecnologico dove la soluzione più competitiva era quella del *drug repurposing*, attuata dai vaccini cubani e da OpenVax.

Un vaccino proteico senza brevetti e a basso costo presentava infatti vantaggi competitivi rilevanti anche rispetto ai vaccini a mRNA: costi di sviluppo più bassi, facilità di trasferimento tecnologico, minori effetti collaterali e nessun bisogno di refrigeratori speciali per conservare i lotti. Aver disegnato un vaccino proteico con un approccio sperimentale ha fatto convergere i punti di debolezza dei due quadri tecnologici e cioè alto prezzo delle dosi, minore trasferibilità verso paesi meno sviluppati e, al contempo, lentezza nello sviluppo e nella messa in produzione.

L'innovazione radicale, per i paesi che potevano permettersela, ha premiato i vaccini a mRNA, che al contrario di quelli proteici, non hanno bisogno di procedimenti produttivi medio-lunghi. Tuttavia, come sostiene un membro del team di sviluppo di OpenVax, il resto del mondo, aveva bisogno di un altro modo di innovare, che il quadro dei vaccini proteici rendeva maggiormente possibile:

Per fare un vaccino efficace, non c'era bisogno di una tecnologia complicata, né di adiuvanti proprietari che costano tantissimo. Innovare, nella

condizione di emergenza causata dal Covid-19, voleva dire sfruttare le risorse già esistenti e scalarle in una quantità impressionante, perché la priorità non era fare profitti ma salvare il più alto numero di vite. Se la tecnologia con cui abbiamo disegnato OpenVax avesse avuto brevetti, non avremmo potuto trasferirla in India, perché questo avrebbe disincentivato le aziende del posto a impegnarsi nella produzione.

UsaProfit, pur volendo, non avrebbe saputo e potuto sviluppare vaccini più semplici. Tuttavia, lo stesso non si può dire per altri attori imprenditoriali, finanziati da stati e organizzazioni non profit nella stessa misura. Colossi come GSK, Merck e Sanofi, ovvero tre delle *big four* dell'industria vaccinale prima del Covid-19 (Douglas e Samant 2018) oltre a Pfizer, avevano a disposizione infrastrutture e *know-how* sufficientemente diversificati per tentare una soluzione simile a quella dei vaccini cubani od OpenVax. Se non ci hanno neanche provato è semplicemente perché non hanno avuto alcun interesse a farlo, né hanno avuto incentivi o sanzioni da parte dell'attore pubblico a tentare una strada diversa da quella dei vaccini sperimentali.

Il prezzo di questo insuccesso non è stato pagato solo dalle aziende, che hanno fallito i trials, o non hanno venduto i propri vaccini. La parte più pesante del conto è rimasta in capo agli stati e alle organizzazioni pubblico-private come GAVI, che hanno investito miliardi di dollari per ottenere dosi che o non hanno mai ricevuto, o hanno ricevuto troppo tardi per essere utili.

In tutti i paesi a capitalismo avanzato, non è stato commercializzato un solo vaccino che, come i vaccini cubani e OpenVax, facesse uso prevalentemente di componenti *off-patent* e a basso costo. Neanche durante la seconda fase della pandemia, il *drug repurposing* è stato considerato una possibile strategia dalle imprese o dai governi che le hanno finanziate. Eppure, i vantaggi di questo tipo di formulazione sarebbero stati importanti anche per i paesi più avanzati: la disponibilità di booster a basso prezzo; la possibilità di integrare più facilmente il vaccino anti-Covid con l'anti-influenzale, senza pagare diritti di proprietà esosi alle multinazionali; la possibilità di estendere, da subito, la vaccinazione ai bambini dai due anni in su, come fatto a Cuba e in India, che invece non è mai davvero partita in occidente.

È ipotizzabile, per concludere, che gli effetti collaterali del *better than the Beatles approach* siano causati anche dall'assenza di una guida politica dell'innovazione. La chiave della

dependenza di percorso potrebbe essere utile a ricostruire la sequenza di eventi e decisioni che, prese decenni prima del Covid-19, hanno limitato lo spazio d'azione a disposizione non solo delle imprese, ma anche dei governi, rendendo troppo costoso, rischioso o anche tecnicamente impossibile fare a meno del ricorso al mercato.

Per ragioni di spazio e di competenza, non può essere compito di questo articolo tracciare quali siano questi eventi. Possibili approfondimenti potrebbero essere svolti guardando alle normative che hanno legalizzato la privatizzazione della conoscenza generata grazie a fondi pubblici; smantellato gli istituti di ricerca pubblici, che nei decenni precedenti non si limitavano a disegnare, ma anche producevano vaccini; esteso ai farmaci e ai vaccini lo stesso tipo di norme in vigore per altri prodotti dell'innovazione tecnologica.

L'attualità di questa riflessione riguarda sia le strategie future di contrasto al Covid-19, che costituisce ancora una minaccia per la salute pubblica mondiale, sia quelle che dovranno essere intraprese se emergeranno, come ritengono molti analisti, nuovi virus pandemici. L'esclusivo ricorso al mercato come portatore di soluzioni ha comportato infatti inefficienze e costi che non sono stati sufficientemente messi in risalto durante la fase acuta della pandemia, e la cui comprensione e discussione può promuovere azioni politiche tese a cambiare le condizioni di contesto di una futura risposta.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Arthur, W.B. (1994), *Increasing Returns and Path Dependence in the Economy*, Ann Arbor: University of Michigan Press.
- Belloc, F., Pagano, U. (2012), Knowledge enclosures, forced specializations and investment crisis, in *The European Journal of Comparative Economics*, vol. 9, n. 3, pp. 445-483
- Bermudez, J., 't Hoen, E. (2010), The UNITAID patent pool initiative: Bringing patents together for the common good, in *Open AIDS J*, <https://doi.org/10.2174/1874613601004020037>. PMID: 20309404; PMCID: PMC2842943.
- Barnes, W., Gartland M., Stack M. (2004), Old habits die hard: Path dependency and behavioral lock-in, in *Journal of Economic Issues*, vol. 38, n. 2, pp. 371-377, <https://doi.org/10.1080/00213624.2004.11506696>.
- Bijker, W.E. (1995), *Of Bicycles, Bakelites, and Bulbs: Toward a Theory of Sociotechnical Change*, Cambridge: MIT Press.
- Bijker, W.P., Law, J. (a cura di) (1992), *Shaping Technology/Building Society: Studies in Sociotechnical Change*, Cambridge/MA, London: MIT Press.

- Blume, S., Mezza, M. (2021), Epilogue. States and vaccines in the age of Covid-19, in S. Blume, B.B. Pouly (a cura di), *Immunization and States*, London: Routledge.
- Birch, K. (2017), Rethinking value in the bio-economy: Finance, assetisation, and the management of value, in *Science, Technology, & Human Values*, vol. 42, n. 3, pp. 460-490.
- Birch, K., Muniesa, F. (a cura di) (2020), *Assetization: Turning Things into Assets in Technoscientific Capitalism*, Cambridge: MIT Press.
- Brinton, M.C., Nee, V. (a cura di) (1998), *The New Institutionalism in Sociology*, New York: Russell Sage Foundation.
- Borrell, B. (2020), The tree that could help stop the pandemic, in *The Atlantic*, 21 October, <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/10/single-tree-species-may-hold-key-coronavirus-vaccine/616792/>.
- Bourgeron, T., Geiger, S. (2022), (De-)assetizing pharmaceutical patents: Patent contestations behind a blockbuster drug, in *Economy and Society*, vol. 51, n. 1, pp. 23-45, <https://doi.org/10.1080/03085147.2022.1987752>
- Cassier, M., Correa, M. (2007), Intellectual property and public health: Copying of HIV/AIDS drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories, in *RECIIS–Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde*, vol. 1, n. 1, pp. 83-90.
- Cassier, M., Corrêa, M. (2010), Drug patents, struggles for access, and public interest in Brazil and India, in *Innovations*, vol. 32, n. 2, pp. 109-127.
- Cardenas-O'Farrill A. (2021), *Cooperation Networks and Economic Development Cuba's High-Tech Potential*, London: Routledge.
- Center for Disease Prevention and Control of US (2023), *Covid-19 Vaccination in the United States*, https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations_vacc-people-booster-percent-pop5.
- Congressional Research Service (2021), *Operation Warp Speed Contracts for COVID-19 Vaccines and Ancillary Vaccination Materials*, <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IN/IN11560>.
- Conti, R., Athey, S., Frank, R., Gruber, J. (2020), *Generic Drug Repurposing for COVID-19 and Beyond*, policy paper: Boston University, <http://www.bu.edu/ihsip/2020/07/17/generic-drug-repurposing-for-COVID-19-and-beyond/>.
- Coriat, B., Weinstein, O. (2012), Patent regimes, firms and the commodification of knowledge, in *Socio-Economic Review*, vol. 10, n. 2, pp. 267-292, <https://doi.org/10.1093/ser/mwr019>.
- Coriat, B., Orsenigo, L., (2014), IPRs, public health and the pharmaceutical industry: Issues in the post-2005 TRIPS agenda, in M. Cimoli, G. Dosi, K.E. Maskus, R. Okediji, J.H. Reichmann (a cura di), *Intellectual Property Rights: Legal and Economic Challenges for Development*, <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199660759.003.0007>.
- David, P. (1985), Clio and the economics of QWERTY, in *American Economic Review*, vol. 75, n. 5, pp. 332-337.
- DiMaggio, P.J., Powell, W.W. (1991), *New Institutionalism in Organizational Analysis*, Chicago: University of Chicago Press.
- DiMaggio, P.J., Powell, W.W. (1983), The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields, in *American Sociological Review*, n. 48, pp. 147-160, <https://doi.org/10.2307/2095101>.

- Dosi, G. (2021), Some policy lessons from medical/therapeutic responses to the Covid-19 Crisis: A rich research system for knowledge generation and dysfunctional institutions for its exploitation, in *LEM Papers Series 2021/19*, Pisa, Italy: Laboratory of Economics and Management (LEM), Sant'Anna School of Advanced Studies, <http://www.lem.sssup.it/WPLem/files/2021-19.pdf>.
- Dosi, G., Stiglitz, J.E. (2014), The role of intellectual property rights in the development process, with some lessons from developed countries: An introduction, in *Intellectual property rights: Legal and economic challenges for development*, n. 1, pp. 1-55.
- Douglas, R.G., Samant, V.B. (2018), The vaccine industry, in S.A. Plotkins, N.A. Ornstein, P.A. Offitt, K.M. Edwards, *Plotkin's Vaccines*, 7th edition, Elsevier, pp. 41-50.e1, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00004-3>. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151793/.
- Dunkle, L.M. *et al.* (2021), Efficacy and safety of NVX-COV2373 in adults in the United States and Mexico, in *The New England Medicine Journal*, vol. 386, n. 6, pp. 531-546, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116185>.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (2023), *Covid-19 Vaccine Tracker*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-vaccine-tracker>.
- European Parliament (2023), *Covid-19 Pandemic: Lessons Learned and Recommendations for the Future*, https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0282_EN.html.
- Fligstein, N. (2001), *The Architecture of Markets: An Economic Sociology of Twenty-First-Century Capitalist Societies*, Princeton: Princeton University Press, <http://www.jstor.org/stable/j.ctv39x7ds>.
- Fligstein, N., McAdam, D. (2012), *A Theory of Fields*, Oxford: Oxford University Press.
- Florio, M., Pancotti, C., Prochazka, D.A. (2023), *La ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico in Europa. Un'infrastruttura pubblica potrebbe superare i fallimenti del mercato?*, Comitato per il futuro della scienza e tecnologia (Parlamento Europeo), [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/697197/EPRS_STU\(2021\)697197_IT.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/697197/EPRS_STU(2021)697197_IT.pdf).
- Florio, M., Gamba, S., Pancotti, C. (2023), *Mapping of long-term public and private investments in the development of Covid-19 vaccines, publication for the special committee on Covid-19 pandemic: Lessons learned and recommendations for the future (COVI)*, Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, European Parliament, Luxembourg.
- Geiger, S., McMahon, A. (2023), Analysis of the institutional landscape and proliferation of proposals for global vaccine equity for COVID-19: too many cooks or too many recipes?, in *Journal of Medical Ethics*, vol. 49, pp. 583-590.
- Glabau, D., Fiereck, K., Sherman, M. (2017), Biofinance: Speculation, risk, debt, and value from Bios: A conference report, in *Science, Medicine and Anthropology*, Retrieve from <http://somatosphere.net/2017/biofinance-speculation-risk-debt-and-value-from-bios-a-conference-report.html/>.

- Gobo, G., Marcheselli, V. (2022), *Sociologia della scienza e della tecnologia. Un'introduzione*, Roma: Carocci.
- Gonzalez, R.C., Fernandez, I.D., (2020), Capacidades de innovación: análisis para la industria biotecnológica en Cuba, in *International Journal of Cuban Studies*, vol. 12, n. 1, pp. 96-118.
- Johnson, C. (2021), Maker of latest experimental vaccine will not seek authorization until July and the earliest, in *The Washington Post*.
- Hall, P.A., Soskice, D. (2001), An introduction to varieties of capitalism, in P.A. Hall, D. Soskice (a cura di), *Varieties of Capitalism: The Institutional Foundations of Comparative Advantage*, Oxford: Oxford University Press, pp. 1-68.
- Hernandez-Bernal, F., +25 (2023), A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine in adults, in *The Lancet Regional Health – Americas*, vol. 21, n. 10497, <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023>.
- Heath, P. et al. (2021), Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine, in *The New England Medicine Journal*, vol. 385, n. 13, pp. 1172-1183, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107659>.
- Hedgecoe, A., Martin, P. (2003), The drugs don't work: Expectations and the shaping of pharmacogenetics, in *Social Studies of Science*, vol. 33, n. 3, pp. 327-364, <https://doi.org/10.1177/03063127030333002>.
- Kapczynski, A. (2023), The political economy of market power in pharmaceuticals, in *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 48, n. 2, pp. 215-249.
- Khalifa, A. et al. (2023), Cyclic fasting bolsters cholesterol biosynthesis inhibitors' anticancer activity, in *Nat Commun*, vol. 14, n. 6951, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42652-1>.
- Kuchler, H., Abboud, L. (2021), Why the three biggest vaccine makers failed on Covid-19, in *Financial Times*, 16 February, <https://www.ft.com/content/657b123a-78ba-4fba-b18e-23c07e313331>.
- Ibata-Arens, K. (2021), *Pandemic Medicine: Why the Global Innovation System Is Broken, and How We Can Fix It*, Boulder, Colorado: Lynne Rienner Publishers.
- Lage, A. (2012), Las funciones de la ciencia en el modelo económico cubano: intuiciones a partir del crecimiento de la industria biotecnológica, in *Economía y Desarrollo*, vol. 147, n. 1, pp. 80-106.
- Latour, B. (1986), *Science in Action*, Milton Keynes: Open University Press.
- Latour, B., Woolgar, S. (1979), *Laboratory Life: The Social Construction of Scientific Facts*, Princeton: Princeton University Press.
- Lazonick, W., Tulum, O. (2018), Financialized corporations in a national innovation system: The US pharmaceutical industry, in *International Journal of Political Economy*, vol. 47, n. 3-4, pp. 281-316, <https://doi.org/10.1080/08911916.2018.1549842>.
- Lave, R., Mirowski, P., Randalls, S. (2010), Introduction: STS and Neoliberal Science, in *Social Studies of Science*, vol. 40, n. 5, pp. 659-675, <https://doi.org/10.1177/0306312710378549>.

- Magaudda, P. (2020), Evoluzione di un ambito di studi interdisciplinare, in P. Magaudda, F. Neresini (a cura di), *Gli studi sociali su scienza e tecnologia*, Bologna: Il Mulino.
- Mahoney, J. (2000), Path dependence in historical sociology, in *Theory and Society*, vol. 29, n. 4, pp. 507-548.
- March, J.G., Olsen, J.P. (1989), *Rediscovering institutions*, New York: The Free Press.
- Martuscelli, C. (2023), EU buys vaccine capacity to prepare for next pandemic, in *Politico*, June, <https://www.politico.eu/article/eu-buys-vaccine-capacity-to-prepare-for-next-pandemic/>.
- Mazzucato, M. (2016), From market fixing to market-creating: A new framework for innovation policy, in *Industry and Innovation*, vol. 23, n. 2, pp. 140-156, <https://doi.org/10.1080/13662716.2016.1146124>.
- Mazzucato, M., Li, H.L., Darzi, A. (2020), Is it time to nationalise the pharmaceutical industry?, in *BMJ*, vol. 368, <https://doi.org/10.1136/bmj.m769>.
- Mazzucato, M., Li, H. (2021), A market shaping approach for the biopharmaceutical industry: Governing innovation towards the public interest, in *Journal of Law, Medicine & Ethics*, vol. 49, n. 1, pp. 39-49, <https://doi.org/10.1017/jme.2021.8>.
- MacKenzie, D., Wajzman, J. (a cura di) (1985), *The Social Shaping of Technology: How the Refrigerator Got Its Hum*, Milton Keynes: Open University Press.
- Ministerio de la Salud Pública (MINSAP Cuba Settembre, 2023), *Actualización de la vacunación en el marco de los estudios de los candidatos vacunales cubanos y la intervención sanitaria*, <https://salud.msp.gov.cu/actualizacion-de-la-vacunacion-en-el-marco-de-los-estudios-de-los-candidatos-vacunales-cubanos-y-la-intervencion-sanitaria/>.
- Ministry for Health and Family Welfare (2023), *Co-Win, winning against Covid-19*, <https://dashboard.cowin.gov.in/>.
- Monzon, R. (2020), Introducing private-property rights to Cuba: How Cuba's new constitution paves the way for economic growth, in *Case W. Res. J. Int'l L.* 629, vol. 52, pp. 629-667, <https://scholarlycommons.law.case.edu/jil/vol52/iss1/28>.
- Nolen, S. Robins, R. (2023), Vaccine makers kept \$1.4 billion in prepayments for canceled Covid shots for the world's poor, in *The New York Times*, 1 February, <https://www.nytimes.com/2023/02/01/health/covid-vaccines-covax-gavi-prepayments.html>.
- Núñez Jover, J., López Cerezo, J.A. (2008), Technological innovation as social innovation: Science, technology, and the rise of STS studies in Cuba, in *Science, Technology, & Human Values*, vol. 33, n. 6, pp. 707-729, <https://doi.org/10.1177/0162243907306707>.
- Pammolli, F, Magazzini, L, Riccaboni, M. (2011), The productivity crisis in pharmaceutical R&D, in *Nat Rev Drug Discov*, vol. 10, n. 6, pp. 428-438, <https://doi.org/10.1038/nrd3405>. PMID: 21629293.
- Pierson, P. (2000), Increasing returns, path dependence, and the study of politics, in *American Political Science Review*, vol. 94, n. 2, pp. 251-267, <https://doi.org/10.2307/2586011>.
- Pinch, T., Bijker, W. (1984), The social construction of facts and artefacts: Or how the sociology of science and the sociology of technology might benefit each other, in *Social Studies of Science*, vol. 14, n. 3, pp. 399-441.

- Pisano, G. (2006), *Science Business: The Promise, the Reality and the Future of Biotech*, Cambridge, MA: Harvard Business School University Press.
- Powell, W.W., White, D.R., Koput, K.W., Owen-Smith, J. (2005), Network dynamics and field evolution: The growth of interorganizational collaboration in the life sciences, in *American Journal of Sociology*, vol. 110, n. 4, pp. 1132-1205.
- Pulendran, B., Arunachalam, P.S., O'Hagan, D.T. (2021), Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants, in *Nat Rev Drug Discov*, vol. 20, pp. 454-475, <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>.
- Reid-Henry, S.M. (2018), *The Cuban Cure. Reason and Resistance in Global Science*, Chicago: Chicago University Press.
- Rowland, C. (2023), UsaProfit was a covid vaccine underdog. Now it's in financial trouble, in *The Washington Post*, 1st March, <https://www.washingtonpost.com/business/2023/03/01/novavax-vaccine-covid-trump/>.
- Roy, V. (2023), Financing Covid-19 mRNA vaccines, in *British Medicine Journal*, vol. 380, <https://doi.org/10.1136/bmj.p413>.
- Russell, S., Williams, R. (1988), Opening the black box and closing it behind you: On micro-sociology in the social analysis of technology, Edinburgh: Edinburgh PICT Working Paper Edinburgh University.
- Salam, E. (2022), Texas scientists' new Covid-19 vaccine is cheaper, easier to make and patent-free, in *The Guardian*, 15 February, <https://www.theguardian.com/us-news/2022/jan/15/corbevax-covid-vaccine-texas-scientists>.
- Sabharwal, G.(2018), Cuba: A different kind of role model for biotechnology, in *Current Science*, vol. 115, n. 10. pp. 1835-1836.
- Sampat, B.N., Shadlen, K.C. (2021), The Covid-19 innovation system, in *Health Aff (Millwood)*, vol. 40, n. 3, pp. 400-409, <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.02097>. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33539184.
- Scannell, J.W., Blanckley, A., Boldon, H., Warrington, B. (2012), Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency, in *Nat Rev Drug Discov*, vol. 11, n. 3, pp. 191-200, <https://doi.org/10.1038/nrd3681>. PMID: 22378269.
- Sowels, N. (2021), Operation warp speed as a «moonshot»: some public policy lessons, in *Angles* (Online), vol. 12, <http://journals.openedition.org/angles/4179>, <https://doi.org/10.4000/angles.4179>.
- Thuluva, S. *et al.* (2022), Evaluation of safety and immunogenicity of receptor-binding domain-based Covid-19 vaccine (Corbevax) to select the optimum formulation in open-label, multicentre, and randomised phase-1/2 and phase-2 clinical trials, in *eBioMedicine*, vol. 83, n. 104217.
- 't Hoen, E., (2016), *Private Patents And Public Health: Changing Intellectual Property Rules for Access to Medicines*, Amsterdam: Health Action International.
- Thornton, I., Wilson, P., Gandhi, G. (2022), «No Regrets» Purchasing in a pandemic: Making the most of advance purchase agreements, in *Global Health*, vol. 18, n. 62, <https://doi.org/10.1186/s12992-022-00851-3>.
- Tinari, S., Riva, C., (2021), Covid-19: Whatever happened to the Novavax vaccine?, in *British Medicine Journal*, vol. 375, <https://doi.org/10.1136/bmj.n2965>.
- Toledo Romani *et al.* (2024), Real-world effectiveness of the heterologous Soberana-02 and Soberana-Plus vaccine scheme in 2-11 years-old children during the SARS-CoV-2 Omicron wave in Cuba: A longitudinal case-

- population study, in *The Lancet Regional Health – Americas*, vol. 34, n. 100750.
- Torrele, E., Mazzucato, M., Li, H.L. (2021), *Delivering the People's Vaccine: Challenges and Proposals for the Biopharmaceutical Innovation System*, Policy Brief series (IIPP PB 12), UCL Institute for Innovation and Public Purpose.
- Tyfield, D., Birch, K. (2013), Theorizing the bioeconomy: Biovalue, biocapital, bioeconomics or... what?, in *Science, Technology, and Human Values*, vol. 38, n. 3, pp. 299-327.
- Yaffe, H. (2019), The curious case of Cuba's biotech revolution, in I. Inkster (a cura di), *History of Technology*, Volume 34, Glasgow: Bloomsbury Academic.
- Wadman, M. (2021), The long shot. A little company chases its bigger competitors in the race for Coronavirus vaccine, in *Science*, vol. 730, pp. 649-653, <https://doi.org/10.1126/science.abf5474>.
- Williams, R., Edge, W. (1996), The social shaping of technology, in *Research Policy*, vol. 25, n. 6, pp. 865-899.
- Winner, L. (1980), Do Artefacts have Politics?, in *Daedalus*, n. 109, pp. 121-36.
- Zamora Rodríguez, M.L., Rodríguez Batista, A., Sánchez Sánchez, C., Zhurbenko, R., Rodríguez Martínez, C. (2021), Las categorías de especialización en tecnologías de avanzada: instrumento para dinamizar la innovación en Cuba, in *Revista Universidad y Sociedad*, vol. 13, n. 5, pp. 200-212.

The pathways of innovation. Opening the black box of Covid-19 protein vaccines

Summary: The Covid-19 pandemic has revitalised the debate on the social shaping of biopharmaceutical research, highlighting the extent to which science «in action» is affected by institutional contexts. This article reconstructs the innovation processes that led to the development of four protein vaccines against Covid-19 produced in Cuba and US. The main thesis is that crucially influencing the biochemical composition, and consequently the accessibility of the vaccines, would have been socioeconomic factors such as the type of ownership of the companies, the value held by intangibles in their business models, and the availability of infrastructure for industrial scale-up. In particular, the use of proprietary biotechnology by only one of the vaccines, Nuvaxovid, would reveal the characteristics of the US industry's ways of innovating, which shapes the content and direction of technoscientific production based on the value generation strategies prevailing in its target market, with controversial consequences for public health.

JEL Classification: O3 - Innovation, Research and Development, Technological Change and Intellectual Property Rights; P5 - Comparative Economic Systems; H51 - Government Expenditures and Health.

Claudio Marciano, Dipartimento di Scienze Politiche Internazionali, Università di Genova, Piazzale Emanuele Brignole 2, 16136 Genova. claudio.marciano@unige.it