



*Sul numero di Science del 9 agosto u.s. (vol 297, pp 937-8) il Policy Forum riportava l'intervento di Rino Rappuoli, della Chiron S.p.A. e di Henry I. Miller e Stanley Falkow della Stanford University dal titolo: "The intangible value of vaccination". Pur essendo la vaccinazione l'intervento sanitario più efficace ed economico, "non c'è alcun entusiasmo per lo sviluppo dei vaccini tra coloro che hanno capacità di svilupparli e produrli". Da questa constatazione gli autori cercano di rispondere quindi alla domanda: come incentivare il loro interesse? con suggerimenti che propongono (alcuni di parte e/o discutibili) stimolano riflessioni più generali per interrogarsi su quelle che sono le strategie della politica sanitaria, dei diritti alla salute, sia al Nord che al Sud del mondo. Dalla rilevanza e originalità di questo intervento (qui sintetizzato) è nata l'idea di farne un editoriale collettivo e dialettico, chiedendo ad alcune delle persone con più esperienza nel settore a livello nazionale di pronunciarsi. Come sempre, il contributo anche dei lettori è più che benvenuto.*

MB

## Come incentivare l'industria a sviluppare nuovi vaccini

Il futuro della vaccinazione come strategia preventiva è incerto, e non c'è nessun entusiasmo per lo sviluppo dei vaccini tra coloro che hanno la capacità di svilupparli e produrli. Il trend positivo verso i vaccini (figura 1) è iniziato nel 1981 quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'United Nations Children's Fund (UNICEF) hanno lanciato l'Expanded Program of Immunization (EPI), che fu concepito per rendere disponibili a più dell'80% dei bambini del mondo i vaccini di base (difterite, pertosse, tetano, poliomelite e morbillo).

Nel 1983 la Banca Mondiale (World Bank) sviluppò il concetto che la mancanza della salute è l'ostacolo maggiore allo sviluppo economico dei paesi poveri e suggerì che la vaccinazione è il primo passo per migliorare l'economia. Questa percezione del valore sociale della vaccinazione ha reso i vaccini un bersaglio ideale per istituzioni dedicate alla beneficenza e per i donatori privati e pubblici, rendendo questo momento simile a quello del 1940, quando la March of Dimes si è mobilitata contro la polio. L'entusiasmo ha raggiunto il suo apice nel gennaio 2000, con la fondazione della

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), che ha consolidato tutte le iniziative pubbliche e private nel campo della vaccinazione, e si è data la missione di espandere l'accesso ai vaccini presenti e di accelerare lo sviluppo dei vaccini necessari soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Per raggiungere questo scopo, GAVI ha stabilito il Vaccine Fund, un'entità indipendente che raccoglie risorse finanziarie. La raccolta dei fondi è iniziata con la donazione di \$ 750 milioni da parte della Fondazione Bill e Melinda Gates che è stata seguita da altre donazioni. Oggi il Vaccine Fund possiede più di \$ 1.1 miliardi.

A livello mondiale, il mercato dei vaccini è circa 6.5 miliardi di €, una cifra che rappresenta soltanto il 2% dell'intero mercato farmaceutico, una somma equivalente più o meno alle vendite di un solo farmaco di successo contro l'ulcera. Durante gli ultimi 40 anni, la maggior parte delle ditte farmaceutiche non hanno mai considerato i vaccini come una opportunità commerciale attraente a causa del basso ritorno dell'investimento e della esposizione alle responsabilità legali che sono un problema enorme soprattutto negli Stati Uniti. Dal 1967 il

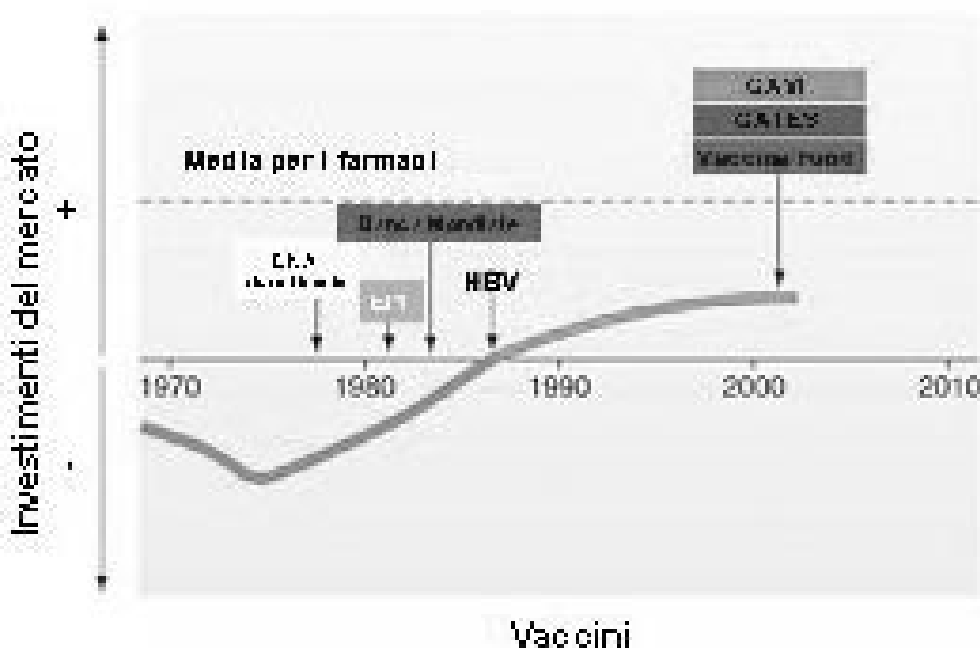


Figura 1. -

numero di produttori di vaccini negli Stati Uniti è diminuito da 37 a 10. Un andamento simile si è verificato anche in Europa. Questo disinteresse globale al mondo dei vaccini è stato provvisoriamente oscurato dall'investimento senza precedenti di istituzioni pubbliche come GAVI e altre (Fig. 1). Tuttavia anche queste iniziative sono destinate a fallire se non vengono usate per costruire un sistema sostenibile per lo sviluppo e la produzione dei vaccini.

Parte della responsabilità per il declino della produzione dei vaccini è da attribuire agli stessi sostenitori della vaccinazione. Questi, in genere sono persone colte, ben intenzionate, motivate da spirito umanitario, consapevoli del valore sociale dei vaccini ma ingenui dei principi economici di base. Con l'intenzione di rendere i vaccini disponibili a tutti nel mondo hanno pensato che l'unico modo per farlo è quello di dare ai vaccini un prezzo molto basso. Sfortunatamente, i loro sforzi sono controproducenti, in quanto ogni volta che dicono che i vaccini devono avere un prezzo basso, danno un motivo in più all'industria per disinvestire

da questo settore. Questo spiega perché nessuna delle maggiori aziende farmaceutiche ha un programma serio per lo sviluppo di vaccini contro la tubercolosi o la malaria.

Esperti in economia hanno cercato di calcolare i benefici dei vaccini. Hanno concluso che i vaccini sono economicamente convenienti perché il loro costo è più basso del costo diretto del trattamento delle malattie prevenute, cioè costi di ospedalizzazione, farmaci, giorni di lavoro persi, ecc. Per esempio, è stato calcolato che vaccinando contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) si risparmiano €16.34 in costi medici diretti per ogni dollaro speso, mentre vaccinando contro la difterite, il tetano e la pertosse (DTP) si risparmiano €6.21. Tuttavia, crediamo che se tra i benefici economici dei vaccini venisse incluso il valore intangibile di evitare del tutto le malattie, (il beneficio "intangibile" di rimanere sano, evitando la malattia) il valore reale da attribuire ai vaccini aumenterebbe di un fattore che va da 10 a 100.

I governi hanno molti strumenti per rendere i vaccini più attraenti all'industria. Nei pae-

si industrializzati per esempio potrebbero offrire crediti fiscali che permettano di recuperare fino al 50% delle spese di ricerca e sviluppo. Questo ridurrebbe molto il costo dello sviluppo dei vaccini e offrirebbe un incentivo per investire. Questo beneficio sarebbe un vantaggio soprattutto per le aziende ben affermate che fanno profitto, tuttavia per le altre, i crediti potrebbero essere trasferibili e commerciabili.

Se esistesse il riconoscimento reciproco dei prodotti approvati tra gli Stati Uniti e l'Unione Europea, questo solo fatto taglierebbe i costi di sviluppo almeno del 20% e diminuirebbe il tempo di sviluppo di almeno 6 mesi, evitando duplicazioni inutili. L'aumento delle entrate che ne risultano dalla approvazione in anticipo e la riduzione dei costi di sviluppo potrebbero ammontare ad alcune centinaia di milioni di €, una cifra quasi equivalente a quella necessaria per sviluppare un nuovo vaccino.

Le agenzie pubbliche che sono i maggiori acquirenti di vaccini dovrebbero smettere di usare il loro potere d'acquisto per imporre grossi sconti. Per esempio, recentemente la Wyeth Lederle Vaccines ha proposto negli Stati Uniti un prezzo di €58 per dose per il suo nuovo vaccino contro lo pneumococco. Questo prezzo è stato criticato dal CDC, che ha imposto uno sconto maggiore di €10 a dose. Se invece di uno sconto, il governo avesse richiesto di re-investire €10 a dose in ricerca e sviluppo, nel giro di due o tre anni avrebbe pagato lo sviluppo di un nuovo vaccino.

L'estensione della validità dei brevetti oltre quella concessa per gli altri prodotti sarebbe un altro incentivo all'industria. Tre anni di estensione dei brevetti potrebbe valere alcune centinaia di milioni di dollari.

Usare in modo creativo la legge per gli *orphan drugs* potrebbe essere una ulteriore facilitazione. Per esempio, aumentando di sei mesi l'esclusiva sul mercato un prodotto a scelta della industria che ha sviluppato un vaccino innovativo. In altre parole, proponiamo che l'esclusiva di mercato dovrebbe essere trasferita ad altri prodotti. Per i prodotti che hanno delle entrate alte, una tale esclusiva di mercato potrebbe valere alcune centinaia di milioni.

Dovrebbe essere anche possibile diminuire i rischi e le responsabilità, dell'industria tramite l'indennizzo da parte dei governi di eventuali effetti collaterali causati da vaccini registra-

ti (purché non ci sia nessuna negligenza). Questo implicherebbe, in effetti, che quando un produttore farmaceutico soddisfa i requisiti per l'approvazione dei vaccini, qualsiasi incidente causato dall'uso del prodotto sarebbe considerato come del tutto imprevedibile. La responsabilità dei produttori sarebbe attenuata dal severo controllo effettuato sui prodotti da parte delle agenzie regolatorie (EMEA e FDA) dalle fasi iniziali della ricerca clinica fino ad arrivare alla approvazione per il mercato, e dopo dalla sorveglianza post-marketing e il controllo del materiale per la etichettatura la pubblicità. Altri incentivi potrebbero essere l'esenzione dalle *user fees* da parte della FDA e EMEA per le sottomissioni regolatorie dei vaccini. Una industria sana nei paesi sviluppati è la migliore garanzia dello sviluppo di nuovi vaccini.

Per i paesi in via di sviluppo ci sono state tante proposte economiche per permettere lo sviluppo dei vaccini e il loro successivo acquisto e distribuzione; tuttavia, secondo noi, benché queste proposte siano nella direzione giusta, non sono abbastanza coraggiose da risolvere il problema. Esse si affidano interamente da istituzioni di beneficenza e fondi governativi, e non hanno l'ambizione di creare un sistema sostenibile capace di mantenersi da solo nel tempo. Eppure questo sarebbe facilmente raggiungibile se venisse applicato semplicemente il valore economico corretto ai vaccini. Come possiamo mobilitare i governi dei paesi sviluppati a prendersi le loro responsabilità? Una commissione delle Nazioni Unite ha proposto che i paesi "ricchi" mettano da parte lo 0.1% del prodotto lordo nazionale e lo usino per finanziare i servizi sanitari per paesi poveri. Forse i governi dovrebbero impegnarsi a sottoscrivere una assicurazione sanitaria dedicata a garantire a tutti i vaccini raccomandati. Se siamo stati capaci di firmare trattati internazionali per limitare la proliferazione nucleare o bandire le mine anti-uomo, perché non possiamo fare accordi internazionali per salvare un numero incalcolabile di vite?

Rino Rappuoli  
IRIS, Chiron SpA, Siena  
(E-mail: rino\_rappuoli@chiron.it)