

Il valore “intangibile” della vaccinazione

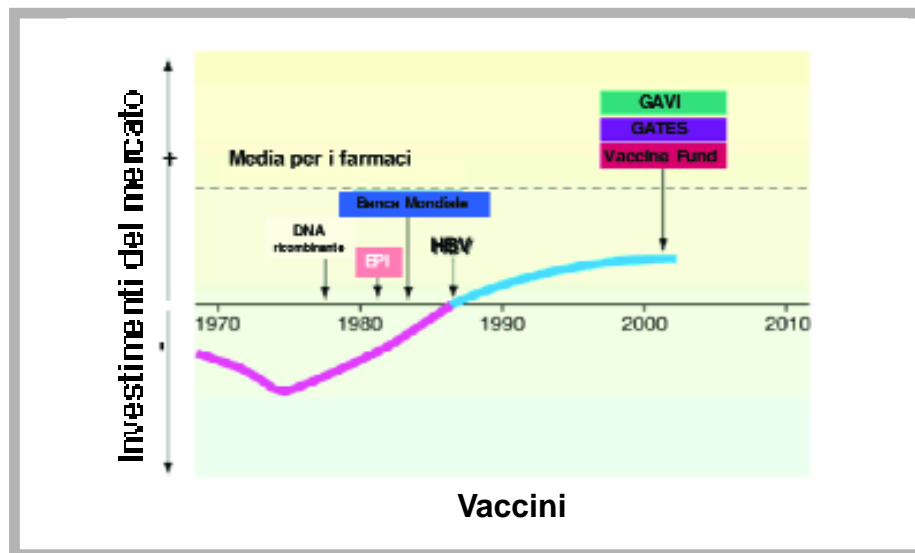
A cura di Rino Rappuoli della Chiron SpA di Siena, su testo pubblicato su *Science* (2002;297:937-8), in collaborazione con Henry I. Miller, Hoover Institution, Stanford University, Stanford, e Stanley Falkow, Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

L'introduzione dei vaccini all'inizio del ventesimo secolo e l'introduzione, un paio di decenni più tardi, degli antibiotici e delle moderne pratiche igieniche hanno contribuito al declino di quasi tutte le malattie infettive che erano state responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità nella storia dell'uomo. È per questo che la vaccinazione è considerata l'intervento medico più efficace ed economico (*tabella 1*). Sebbene non ci sia stato momento migliore dell'attuale per lo sviluppo e la implementazione dei vaccini, l'amara verità è che 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. Due esempi sono sufficienti per illustrare la drammaticità del problema. Il primo è che negli ultimi due anni i bambini degli Stati Uniti non hanno potuto ricevere la vaccinazione regolare per mancanza di vaccini sul mercato, il secondo è che, in seguito al panico scaturito dagli attacchi terroristici con l'antrace e la minaccia del vaiolo, il mondo si è trovato indifeso e impreparato, senza scorte dei vaccini che avrebbero risolto a priori il problema. Questi esempi indicano che è necessario un cambiamento radicale del modello economico con cui affrontiamo i vaccini e la medicina preventiva.

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, poliomielite e morbillo).

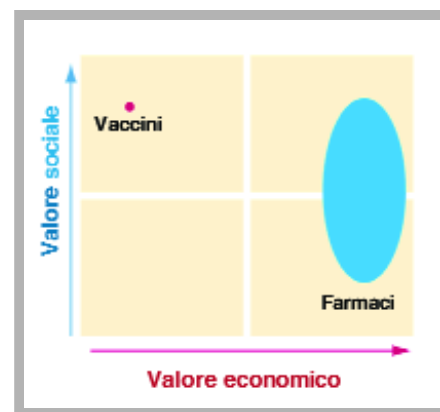
Nel 1983 la Banca Mondiale (World Bank) sviluppò il concetto che la mancanza della salute è l'ostacolo maggiore

FIGURA 1



allo sviluppo economico dei Paesi poveri (2) 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

FIGURA 2



stata seguita da altre donazioni. Oggi il Vaccine Fund possiede più di \$ 1.1 miliardi (*figura 1*).

Nonostante che a tutti sia chiaro il valore sociale dei vaccini, (*figura 2*), il valore economico associato ad essi è irrilevante in confronto a quello dei farmaci.

A livello mondiale, il mercato dei vaccini è di circa 6.5 miliardi di dollari, una cifra che rappresenta soltanto il 2% del-

Per corrispondenza:

Rino Rappuoli

e-mail: rino_rappuoli@chiron.it

Abstract

Vaccines are highly ranked for the value they provide to human society. However, their future may be in jeopardy because the economic value associated with them is negligible and they are not a priority for industry. Radical changes are needed to increase the priority of vaccines both in developed and developing countries. The main message of this paper is for policy-makers to include the intangible benefits of health, as well as cumulative costs of disease treatment, when calculating the value of vaccines. This would make vaccines economically attractive and their development self-sustainable.

Rino Rappuoli, *The intangible value of vaccination*

Quaderni acp 2003 vol X n° 1; 38-40

l'intero mercato farmaceutico (3), 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 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 (figura 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. L'attuale mancanza di vaccini negli Stati Uniti (1, 4, 5) è soprattutto il risultato di questo disinteresse dell'industria. Se la produzione dei vaccini è un problema per gli Stati Uniti, lo sviluppo e la fornitura di vaccini che sono necessari soprattutto nei Paesi più poveri sono ancora più drammatici. Questo spiega perché nessuna delle maggiori aziende farmaceutiche ha un programma serio per lo sviluppo di vaccini contro la tubercolosi o la malaria. Mentre l'industria considera i vaccini poco attraenti, i politici si lamentano che il costo è proibitivo (6). Negli Stati Uniti spesso ai pediatri non viene rimborsato

TABELLA 1: IMPATTO DELLA VACCINAZIONE SU NOVE MALATTIE IN USA NELL'ULTIMO SECOLO

Malattia	Max. no. casi (anno)	No. casi nel 2001	Riduzione (%)	Vaccini con problemi di fornitura
Vaiolo	48.164 (1901-04) [*]	0	100.00%	Fornitura non adeguata e sicurezza non adeguata per fronteggiare il bioterrorismo
Difterite	206.939 (1921)	2	99.99%	Situazione di emergenza per la mancanza di DTap pediatrico e Td per adulti. I principali produttori USA hanno cessato la produzione (3, 4)
Pertosse	265.269 (1934)	4788	98.20%	Situazione di emergenza per la mancanza di DTap pediatrico e Td per adulti. I principali produttori USA hanno cessato la produzione (3, 4)
Tetano ¹	1560 (1923)	26	98.34%	Situazione di emergenza per la mancanza di DTap pediatrico e Td per adulti. I principali produttori USA hanno cessato la produzione (3, 4)
Poliomielite	21.269 (1952)	0	100.00%	Sradicamento globale basato su OPV. Non c'è capacità per completare lo sradicamento usando IPV
Morbillo	894.134 (1941)	96	99.99%	Mancanza di MMR-V in USA (3, 4)
Rosolia	57.686 (1969)	19	99.97%	Mancanza di MMR-V in USA (3, 4)
Parotite	152.209 (1968)	216	99.86%	Mancanza di MMR-V in USA (3, 4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	20.000 [†] (1992)	51 [*]	99.75%	Capacità non sufficiente per l'implementazione globale

^{*}Media di casi annuali nel periodo 1901-04, (55, 56).
[†]Morti nel 1923. Casi di malattia nel 1997.

Referenze aggiuntive (5)
 (1) CDC, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 2001;50:1144.
 (2) Orenstein WA, Hinman AR, Rodewald LE, in *Vaccines*, S. Plotkin, W. A. Orenstein, Ed. (Saunders, Philadelphia, ed. 3, 1999), p. 1024.
 (3) CDC, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 2002;50: 1159.
 (4) CDC, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 2002;51:190.
 (5) Fenner F et al. *Smallpox and Its Eradication* (Geneva, World Health Organization, 1988).
 (6) CDC, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 1999;48:243.
 (7) CDC, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 2002;51:234.

¹Numero di casi stimato.
^{*}Casi nel 2000 (57).

completamente il costo dei vaccini che amministrano, e la situazione è deteriorata al punto tale che l'Institute of Medicine ha ammonito che potrebbero scoppiare delle epidemie di malattie contro cui esistono i vaccini (6).

Esperti in economia hanno tentato di calcolare i benefici dei vaccini (7, 8). Hanno concluso che i vaccini sono economicamente convenienti perché il loro costo è più basso del costo diretto del trattamento delle malattie prevenute. Per esempio, è stato calcolato che, vaccinando contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR), si risparmiano 16.34 dollari in costi medici diretti per ogni dollaro speso, mentre vaccinando contro la difterite, il tetano e la pertosse (DTP), se ne risparmiano 6.21 (7). 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 attri-

buire ai vaccini aumenterebbe di un fattore che va da 10 a 100. Un esempio recente mostra come in circostanze particolari sia facile includere questo valore intangibile. In risposta agli attacchi di bioterrorismo, il governo americano ha mobilitato enormi quantità di denaro, per assicurarsi velocemente vaccini contro l'antrace e il vaiolo, e ha firmato contratti per produrne centinaia di milioni di dosi (9). Tutto questo nonostante tutti fossero consapevoli che la qualità di questi vaccini è inaccettabile secondo i criteri di oggi e che il loro uso causerebbe molti effetti collaterali, inclusi casi di morte. Inoltre, un budget di 1.7 miliardi di dollari, che è più del budget totale di GAVI, è stato rapidamente approvato per la ricerca contro il bioterrorismo. La domanda che ci dobbiamo porre è perché abbiamo dovuto aspettare il panico dell'attacco bioterroristico per mobilitare questi soldi? La tecnologia per sviluppare e produrre vaccini migliori esiste da decenni.

I governi hanno molti strumenti per rendere i vaccini più attraenti all'industria. Nei Paesi industrializzati, per esempio, si 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. Tale 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 il 20% e diminuirebbe il tempo di sviluppo di almeno 6 mesi, evitando duplicazioni inutili. L'aumento delle entrate che ne risultano dall'approvazione in anticipo e la riduzione dei costi di sviluppo potrebbero ammontare ad alcune centinaia di milioni di euro, 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 sconti elevati. Per esempio, recentemente la Wyeth Lederle Vaccines ha proposto negli Stati Uniti un costo di 58 dollari 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 dollari a dose. Se, invece di uno sconto, il governo avesse richiesto di re-investire 10 dollari a dose in ricerca e sviluppo, nell'arco di due o tre anni avrebbe pagato lo sviluppo di un nuovo vaccino.

L'estensione della validità dei brevetti, oltre a 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 di un prodotto a scelta dell'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 esclusività di mercato potrebbe valere alcune centinaia di milioni di dollari. Dovrebbe essere anche possibile diminuire i rischi e le responsabilità dell'industria mediante l'indennizzo da parte dei governi di eventuali effetti collaterali causati da vaccini registrati (purché non ci sia nessuna negligenza) (10). 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 all'approvazione per il mercato, e dopo dalla sorveglianza post-marketing e il controllo del materiale per l'etichettatura e la pubblicità. Altri incentivi potrebbero essere l'esenzione dalle "user fees" da parte della FDA e EMEA per le sottomissioni regolatorie dei vaccini. Un'industria sana nei Paesi sviluppati è la migliore garanzia dello sviluppo di nuovi vaccini.

Per i Paesi in via di sviluppo vi sono state tante proposte economiche per permettere lo sviluppo dei vaccini e il loro successivo acquisto e distribuzione (11,12); tuttavia, secondo noi, benché queste proposte siano nella direzione giusta, non sono abbastanza coraggiose da risolvere il problema. Esse si affidano interamente a 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. Le prime difficoltà riscontrate nel campo hanno già suscitato dei dubbi sulla sostenibilità a lungo termine dei presenti piani di GAVI (13).

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 dei Paesi poveri (14). Forse i governi dovrebbero impegnarsi a sottoscrivere un'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? Anche i più restii dittatori militari sono sensibili alle vaccinazioni e hanno sospeso momentaneamente le loro attività per permettere l'immunizzazione (15). La disperazione per i figli persi è un potente strumento per reclutare nuovi terroristi o per attirare quelli scontenti del proprio governo. Infatti, esiste un rapporto tra la percentuale di bambini morti per malattie contro cui esistono vaccini e la probabilità per una nazione di entrare in un conflitto armato (16). Un investimento a lungo termine nella salute usando la tecnologia disponibile ha più senso dell'investimento in un sistema di difesa antimissile fuori moda, basato su una tecnologia non provata, e dell'uso limitato contro vaghe minacce di attentati di bioterrorismo. O, forse più realisticamente, ci deve essere spazio per entrambe le cose in una società illuminata.

Bibliografia (La bibliografia segue i criteri di *Science*)

1. Altro materiale è disponibile su ScienceOnline all'indirizzo www.sciencemag.org/cgi/content/full/297/5583/937/DC1.
2. Bloom DE, Channing D. *Science* 2000; 287:1207.
3. Gréco M. *Vaccine* 2002;20:S101.
4. CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;50:1159.
5. CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51:190.
6. Institute of Medicine. *Calling the Shots. Immunization Finance Policies and Practices*. Washington, DC: National Academy Press, 2000:1.
7. CDC. *An Ounce of Prevention...What Are the Returns?* CDC, Atlanta, ed. 2, rev. October 1999; disponibile su www.cdc.gov/epo/prevent.htm.
8. Institute of Medicine. In: KR Stratton, JS Durch, RS Lawrence (eds). *Vaccines for the 21st Century. A Tool for Decisionmaking*. Washington, DC: National Academy Press, 2000, pp. v-460.
9. Uno dei contratti firmati (con Acambis) per produrre il vaccino contro il vaiolo supera i 400 milioni di dollari.
10. Viscusi WK. In: Epstein RA, et al. (eds). *Advancing Medical Innovation: Health, Safety, and the Role of Government in the 21st Century*. Washington, DC: Progress & Freedom Foundation, 1996.
11. Brookings Policy Brief, no. 57, May 2000.
12. Barks-Ruggles E. The globalization of diseases, will the U.S. catch cold when the Congo sneezes? *San Francisco Chronicle*, 6 January 2002, p. D6.
13. Brugh R, et al. *Lancet* 2002;359:435.
14. Sachs J. Wage a global battle against epidemics. *San Francisco Chronicle*, 6 January 2002, p. D6.
15. Hull HF. *Science* 1997;275:40.
16. Hotez JP. *EMBO Report* 2001;2:862.