

DETERMINAZIONE DEI PREZZI DEI VACCINI E DEI FARMACI IN EUROPA: VALE LA PENA FARE UNA DISTINZIONE?

Livio Garattini, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

La pandemia da Covid-19 ha recentemente riportato in evidenza l'importanza vitale dei vaccini, prodotti per cui l'Europa è ancora leader mondiale sia a livello di sviluppo che di produzione.¹ Sebbene i vaccini siano considerati dei farmaci dal punto di vista regolatorio, esistono sostanziali differenze fra i vaccini e gli altri prodotti farmaceutici in termini sia sanitari che economici.

In questa sede vengono confrontati i vaccini con i farmaci, utilizzando una sorta di 'schema 6P', in cui abbiamo aggiunto *Patient* e *Patent* (brevetto) al ben noto schema di marketing 4P (*Product, Place, Promotion, Price*),² al fine di mettere in luce le principali differenze esistenti tra i due tipi di prodotti. L'obiettivo finale è quello di suggerire una proposta originale per fissare i prezzi dei vaccini nei paesi Europei.

ANALISI COMPARATIVA

Patient

I farmaci sono comunemente somministrati ai pazienti, cioè a soggetti malati che necessitano di un trattamento a prescindere dalla gravità dei loro problemi di salute. Molti farmaci possono coesistere nella stessa classe terapeutica perché ciascuno di essi può indurre effetti diversi in specifici sotto-gruppi di pazienti.

Diversamente, i vaccini vengono somministrati a individui altrimenti sani, al fine di prevenire le stesse malattie per tutti. Laddove sono raggiunti elevati livelli di copertura, anche i soggetti non vaccinati possono indirettamente beneficiare delle vaccinazioni, riducendosi il rischio di trasmissione e circolazione degli agenti patogeni grazie al cosiddetto ‘effetto gregge’.³ Pertanto, i benefici sociali dei vaccini possono andare al di là di quelli arrecati ai singoli individui.⁴ D’altro canto, dal momento che i vaccini possono causare un (piccolo) rischio di effetti collaterali rilevanti in individui sani (spesso neonati e bambini) non affetti dalle patologie da prevenire, essi possono essere oggetto di scetticismo nella gente più di quanto non lo siano i farmaci.⁴ Ciò può favorire l’insorgenza di campagne denigratorie contro i vaccini, condotte dai c.d. movimenti ‘no-vax’, soprattutto nei paesi altamente sviluppati che non hanno sperimentato pandemie per decenni prima di quella da Covid-19.

Patent

I brevetti sono considerati una variabile di successo fondamentale per massimizzare i ritorni finanziari sugli investimenti in ricerca nei farmaci, ivi inclusi quelli successivi alla prima invenzione per cui viene loro riconosciuta una copertura brevettuale, che costituiscono un argomento aspramente dibattuto nell’ambito della letteratura farmaceutica.⁵ Infatti, con l’obiettivo di salvaguardare il fatturato dei propri farmaci anche a brevetto scaduto, le aziende farmaceutiche ricorrono spesso a brevetti secondari per prolungarne drasticamente la protezione brevettuale (le c.d. strategie ‘sempreverdi’). I brevetti secondari sui farmaci sono solitamente richiesti per nuove indicazioni e per farmaci simili (c.d. *me-too drugs*). Oltre ai brevetti sui prodotti, i farmaci biologici complessi come i recenti anticorpi monoclonali (mABs) possono essere ulteriormente protetti per le fasi del processo produttivo che influenzano il loro meccanismo d’azione finale.⁶

Diversamente, i brevetti sono meno rilevanti per i vaccini, in quanto vengono sfruttati principalmente per proteggere i processi di produzione piuttosto che i componenti del vaccino.⁷ Infatti i brevetti sui prodotti non possono impedire ad altre aziende di utilizzare ceppi diversi per fornire vaccini concorrenziali.⁴ Dal momento che ad oggi i vaccini disponibili sono ancora prevalentemente agenti biologici (in attesa degli imminenti

vaccini sintetici basati su RNA/DNA), i loro risultati possono variare molto in funzione della variabilità biologica delle materie prime e delle fasi previste per i processi di purificazione;⁸ quindi, i brevetti sui processi produttivi possono aiutare a prolungare i loro cicli di vita commerciali.

Product

Ricerca e promozione sono da sempre le voci di costo principali per lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci, mentre i costi di produzione non rappresentano quasi mai una componente rilevante dei costi totali; non fanno eccezione nemmeno i mABs di ultima generazione dai prezzi stellari.⁹ In generale, risulta comunque difficile stimare le singole voci di costo per ciascun prodotto in un settore industriale orientato alla ricerca come quello dei farmaci.

All'opposto, i costi di produzione costituiscono la voce di costo principale per i vaccini, prodotti che possono presentare variabilità da un lotto all'altro e modifiche sostanziali nei processi di produzione che richiedono analisi approfondite per confermarne la bioequivalenza anche dopo l'immissione in commercio.⁸ I vaccini richiedono produzioni su ampia scala che hanno tradizionalmente scoraggiato il lancio di vaccini fuori brevetto e *me too*.⁴ Gli elevati costi fissi di produzione sono distribuiti su molte dosi e risultano abbastanza semplici da attribuire a ciascun tipo di vaccino dato il loro numero limitato. Le tendenze più recenti nel settore sono state il lancio dei vaccini combinati, che includono più di un antigene per ridurre i processi di somministrazione, e l'utilizzo di nuovi adiuvanti per potenziare le risposte immunitarie e/o risparmiare sul numero di dosi necessarie.¹⁰

Place

I medici di famiglia sono tradizionalmente i principali prescrittori di farmaci. Sebbene la prescrizione di un numero crescente di nuovi e costosi agenti (ad esempio, i mABs) venga oramai limitata agli ambiti ospedalieri o specialistici in molti paesi Europei,¹¹ comunque la maggior parte dei farmaci rimborsabili sono tuttora prescritti dai medici di famiglia e successivamente dispensati tramite le farmacie territoriali.

In modo piuttosto differenziato, la distribuzione dei vaccini risulta più disomogenea fra i Paesi Europei, variando molto in relazione al tipo di sistema sanitario (ad esempio, Beveridgiani in Italia e nel Regno Unito, Bismarckiani in Francia e Germania) e all'assetto nazionale nell'ambito dello stesso tipo. Ad esempio, da noi i vaccini raccomandati per i bambini vengono somministrati nei distretti sanitari locali dagli igienisti pubblici e quelli per adulti anche dai medici di famiglia nei loro ambulatori,¹² mentre nel Regno Unito quasi tutti i vaccini sono erogati soprattutto nelle strutture della medicina generale di gruppo. Dal momento che la maggior parte dei vaccini sono tuttora disponibili in forma iniettabile, un problema comune in qualsiasi nazione è quello dello stoccaggio e della preparazione.¹⁰ Per tale motivo, oltre che per ridurre il sovraffollamento per le iniezioni nelle strutture sanitarie, i vaccini combinati sono ben accolti, in quanto contribuiscono a contenere i costi di stoccaggio e spedizione.¹³

Promotion

In una tipica situazione di 'fallimento del mercato' come quella del settore farmaceutico, i medici (che svolgono il ruolo di agenti dei loro pazienti) colmano il gap informativo dei pazienti in medicina e prendono per loro conto le decisioni finali su quanti e quali farmaci prescrivere fra quelli disponibili sul mercato.¹⁴ Di conseguenza, in quanto prescrittori, i medici sono convenzionalmente il target principale di marketing delle aziende farmaceutiche e le strategie aggressive di queste ultime possono sollevare conflitti di interesse finanziari che spesso inducono un consumo eccessivo di farmaci e a volte addirittura fenomeni di corruzione fra i prescrittori.¹⁵

Al contrario, i vaccini non richiedono solitamente una promozione intensiva da parte dell'industria. Le campagne per raggiungere elevati tassi di copertura sono principalmente un compito delle autorità sanitarie, seppure le aziende siano ovviamente interessate a cercare di sostenerle. Le attività possono consistere in training specifici per i professionisti sanitari e campagne di informazione per i pazienti, salvo nel caso in cui le vaccinazioni siano obbligatorie per legge; peraltro, oggi la regola è che l'obbligatorietà vaccinale è una regola sempre più rara nei paesi Europei.¹² I risultati finali sono sostanzialmente influenzati dalla percezione pubblica del valore dei vaccini,¹ con i singoli

medici che possono giocare un ruolo importante nell'influenzare gli individui restii a farsi vaccinare.¹⁶

Price

I prezzi dei nuovi farmaci sono drasticamente aumentati in tutta Europa nell'ultimo decennio, rendendo la spesa farmaceutica in qualche modo insostenibile anche nelle nazioni occidentali più ricche. I più recenti e ambiziosi schemi di prezzo (ad esempio, il *value-based pricing* e gli *outcome-based agreements*) hanno mostrato limiti intrinseci nonostante la loro impostazione apparentemente molto scientifica,¹⁷ mentre strategie molto più consolidate come i prezzi di riferimento e le gare d'acquisto competitive non sembrano oramai essere più di per sé sufficienti ad arrestare il vertiginoso trend attuale di ascesa dei prezzi. Attualmente, la strategia più diffusa fra le autorità sanitarie europee per il contenimento dei costi è quella di negoziare prezzi confidenziali direttamente con le aziende, un approccio inevitabilmente assai opaco e privo di trasparenza.¹⁸

Sebbene molte autorità sanitarie europee facciano ancora formalmente ricorso alle gare di appalto pubbliche per acquistare i vaccini, cercando di sfruttare al massimo il loro potere di acquisto, le aziende farmaceutiche tendono sempre di più ad avvicinare la definizione dei prezzi dei vaccini a quella dei farmaci. Essendo del tutto logico aspettarsi che qualsiasi 'concorrente' sia assai refrattario ad accettare una concorrenza basata esclusivamente sui prezzi,¹⁹ oggi giorno le poche aziende (quasi esclusivamente multinazionali) che commercializzano vaccini cercano di indebolire i risultati delle aste competitive differenziando fra di loro i vaccini con la stessa indicazione e lanciando quelli nuovi (ad esempio, HPV e PCV) a prezzi che erano quasi impensabili solo pochi anni fa.²⁰

IMPLICAZIONI DI POLITICA SANITARIA

I vaccini sono considerati beni meritori nell'ambito della sanità pubblica, essendo utilizzati per salvaguardare la salute di soggetti vulnerabili a prescindere dalle loro condizioni sociali.²⁰ Storicamente i vaccini hanno alleviato la sofferenza umana ed evitato la perdita di innumerevoli vite umane.²¹ Una lezione molto importante da trarre

da Covid-19 è che non vi è nessuna certezza che in futuro anche un continente ricco come l'Europa verrà risparmiato da pandemie che richiederanno nuovi vaccini.

Il numero dei vaccini raccomandati è sostanzialmente aumentato negli ultimi decenni.¹³ I vaccini più recenti includono un numero crescente di antigeni in combinazione (ad esempio, DPT e MPR) e siero/geno-tipi (ad esempio, HPV e PCV). In termini ideali, un vaccino monodose (orale) in grado di immunizzare i bambini da tutte le malattie rappresenterebbe ovviamente la soluzione di gran lunga più efficiente,¹³ minimizzando il carico di lavoro delle autorità sanitarie per la somministrazione. Inoltre, si presume che anche un numero crescente di sottotipi ad elevato rischio inclusi in un vaccino rappresenti un miglioramento in termini di efficacia, contribuendo a estendere la protezione contro le malattie bersaglio.

Da un punto di vista economico, è probabile che i vaccini si collochino fra gli interventi sanitari in assoluto più efficienti, offrendo un'alternativa comunque a basso costo per prevenire a lungo termine casi di morbilità e mortalità.²² Il costo opportunità (ovvero il costo di un'alternativa esistente a cui si deve rinunciare per implementarne una nuova) di un vaccino si ritiene sia così contenuto che anche i trattamenti farmacologici più efficaci possono risultare meno efficienti al confronto.²³ Pertanto, non deve affatto sorprendere che le analisi costo-efficacia basate su modelli di lungo termine condotte per giustificare la richiesta di prezzi elevati per i nuovi vaccini concludano sempre a loro favore.^{19,22}

La spesa per vaccini, come qualsiasi altro tipo di spesa, è determinata dal prodotto di quantità e prezzi. Diversamente dai farmaci, i volumi dei vaccini sono relativamente semplici da prevedere, mentre i loro prezzi possono oramai andare rapidamente fuori controllo analogamente ai farmaci, contribuendo a un'ulteriore distorsione nell'allocazione delle risorse finanziarie in un contesto di 'fallimento del mercato' come quello sanitario. Dal momento che non esiste un criterio per classificare le patologie in base alla loro importanza,¹⁸ e più in generale per stimare il valore economico di una vita umana,²⁴ possiamo semplicemente assumere che tutti i vaccini raccomandati siano egualmente essenziali per la salute della popolazione, specialmente quelli per i bambini, il cui impatto sociale è fondamentalmente incommensurabile.²¹

Mentre spetta per ruolo agli esperti di salute pubblica suggerire ai decisori pubblici quali vaccini raccomandare per la rimborsabilità alla luce delle evidenze cliniche ed epidemiologiche disponibili,¹⁹ gli economisti sanitari non possono in realtà contribuire più di tanto a determinare i prezzi corretti di qualsiasi prodotto sanitario, vaccini inclusi. Invece di contribuire a supportare una fissazione irrazionale dei prezzi, gli economisti sanitari potrebbero piuttosto fornire un contributo alla definizione di budget razionali per gestire la spesa in vaccini in questo periodo apparentemente infinito di crisi economica. Ispirati da questa logica, qui di seguito lanciamo una proposta concreta ipotizzata dal punto di vista delle autorità sanitarie e orientata soprattutto alle vaccinazioni pediatriche.

DAI PREZZI PER VACCINO AI BUDGET PER VACCINAZIONI

Una volta che le autorità sanitarie nazionali hanno formulato la lista dei vaccini e pianificato le dosi da raccomandare nei loro paesi, le procedure di pagamento potrebbero essere sostanzialmente riviste per minimizzare l'influenza di (errate) considerazioni economiche su cui si basano tuttora le decisioni in materia di rimborsabilità. La nostra proposta può essere a grandi linee riassunta in tre punti.

Innanzitutto, il budget annuale dei vaccini potrebbe sostanzialmente coincidere con la spesa storica nazionale dell'anno precedente all'atto della sua prima introduzione, onde evitare qualsiasi shock finanziario iniziale, variandolo leggermente negli anni futuri in base ai tassi di inflazione/deflazione, o incrementandolo in modo più sostanziale in base a eventuali aumenti nel numero delle vaccinazioni raccomandate.

In secondo luogo, le autorità sanitarie nazionali potrebbero rimborsare alle aziende farmaceutiche lo stesso prezzo unitario per tutte le dosi di vaccini somministrate su base mensile, calcolato come rapporto complessivo fra la spesa totale per vaccini e il numero totale delle dosi somministrate nell'anno precedente. In base a recenti stime del costo di produzione di una dose di vaccino²⁵ e ai prezzi offerti dalle aziende alle organizzazioni umanitarie,²⁰ un prezzo unitario medio superiore a €15 per dose nelle nazioni europee occidentali sarebbe risultato redditizio per qualsiasi vaccino almeno fino a un paio di anni fa, quando il prezzo medio totale per i vaccini per l'infanzia era di circa €35 nel nostro paese. Qualora un'azienda rifiutasse il prezzo unitario proposto per il rimborso di

un proprio vaccino, sostenendo che sia troppo basso per coprire i suoi costi senza supportare tale rifiuto con informazioni attendibili sui costi reali di produzione, le autorità sanitarie potrebbero richiedere una licenza obbligatoria nel caso in cui tale società fosse la sola a commercializzare il vaccino in questione, in ossequio alla normativa europea.

Infine, i prezzi unitari dei vaccini che non riescono a raggiungere un tasso elevato di copertura (ad esempio, 80-90%) potrebbero essere lievemente ridotti (ad esempio, -3-5%) dal secondo anno in poi fino al raggiungimento del target di copertura, al fine di incentivare in qualche modo le aziende interessate a supportare attivamente le campagne informative delle autorità sanitarie. Un tale incentivo finanziario (del tipo 'bastone e carota') renderebbe ancora più pretestuoso l'argomento sollevato di recente in letteratura secondo cui le gare d'acquisto attuali dei paesi Europei mirate ad abbassare i prezzi dei vaccini potrebbero avere effetti negativi (quand'anche non intenzionali) sui loro livelli di copertura,¹ scoraggiando la fornitura di (non ben precisati) servizi aggiuntivi offerti dalle aziende farmaceutiche che li commercializzano.

Concludendo, dal momento che condividiamo pienamente l'opinione che negare la rimborsabilità di qualsiasi vaccino di provata efficacia esclusivamente a causa della richiesta di un prezzo giudicato troppo elevato sia un fenomeno assai inquietante dal punto di vista etico,^{21,24} in questa sede abbiamo formulato una proposta per minimizzare la probabilità di un siffatto evento negativo in un'era di risorse (realmente) limitate.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilsdon T, Lawlor R, Li L, Rafila A, García Rojas A. The impact of vaccine procurement methods on public health in selected European countries. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19(2):123-32.
2. McCarthy JE. Basic marketing. A managerial approach. 1964. Irwin, Homewood.
3. Luyten J, Beutels P. The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. *Health Aff*. 2016;35(2):212-8.
4. Danzon PM, Pereira NS. Vaccine supply: effects of regulation and competition. 2011;17205: DOI 10.3386/w17205. <http://www.nber.org/papers/w17205.pdf>. Ultimo accesso 11 Luglio 2024.
5. Garattini L, Padula A.: Between pharmaceutical patents and European patients: is a compromise still possible? *Expert Opin Ther Pat*. 2017;27(10):1073-6.
6. Niazi SK. Biosimilar and interchangeable biologics: strategic elements. 2016. CRC Press Taylor and Francis Group LLC, Boca Raton, Florida.
7. Dowling DJ, Levy O. Pediatric vaccine adjuvants: Components of the modern vaccinologist's toolbox. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1395-8.
8. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing – an overview. *Vaccine*. 2017;35(33):4064–71.
9. Garattini L, Padula A. Precision medicine and monoclonal antibodies: breach of promise? *Croat. Med. J*. 2019;60(3):284–9.
10. Jacobson S, Sewell EC, Karnani T. Engineering the economic value of two pediatric combination vaccines. *Health Care Manage Sci*. 2005;8(1):29-40
11. Garattini L, Curto A, Padula A. The puzzle of drug delivery in Italy: who wins? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(3):331-2.
12. Curto A, Duranti S, Van de Vooren K, Garattini L. Vaccination planning and vaccine prices in a decentralizing country - Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):195-202.
13. Robbins MJ, Jacobson SH. Analytics for vaccine economics and pricing: insights and observations. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(4):605-16.
14. Garattini L, Padula A. Competition in health markets: is something rotten? *J R Soc Med*. 2019;112(1):6–10.
15. Garattini L, Padula A. Conflict of interest disclosure: striking a balance? *Eur. J. Health Econ*. 2019;20(5):633–6.
16. Schaffer DeRoo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA*. 2020;323(24):2458-2459.
17. Garattini L, Curto A, Freemantle N. Pharmaceutical Price Schemes in Europe: Time for a 'Continental' One? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):423-6.
18. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? *Eur J Health Econ*. 2018;19(8):1035–8.
19. Garattini L, Padula A. Pricing of HPV Vaccines in Europe: Back to the Future? *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(3):275-7.
20. Torreele E, Mazzucato M. Fair vaccine pricing please, not random acts of charity. *BMJ*. 2016;355:i6173.
21. Mekalanos JJ. Vaccine economics: What price human life? *Sci Transl Med*. 2013;5,204ed16.
22. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(1):29-45.
23. van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Curing cervical cancer or preventing it: A case of opportunity cost in the long run? *Vaccine*. 2014;32(51):6867-9.

-
24. Meissner HC. Immunization Policy and the Importance of Sustainable Vaccine Pricing. JAMA. 2016;315(10):981-2.
 25. Clendinen C, Zhang Y, Warburton RN, Light DW. Manufacturing costs of HPV vaccines for developing countries. Vaccine 2016;34:5984-9.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".