

# Verso il vaccino. Chi sta pagando lo sviluppo? (di G. Forni e A. Tagliabue)

Costa molto, da 800 milioni a oltre un miliardo di euro. La necessità di fare in fretta aumenta il costo

**Soci dell'Accademia dei Lincei.**

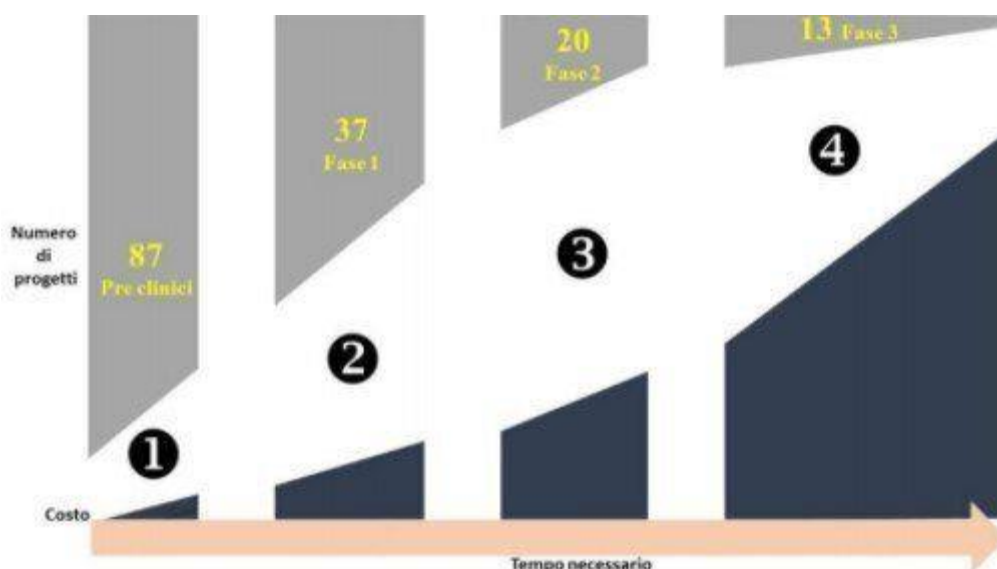
*(A cura di Guido Forni, socio linceo, e di Aldo Tagliabue)*

Le morti, le sofferenze, la disperazione per motivi economici, le chiusure e le limitazioni delle nostre libertà individuali creano il buio intorno a noi. Alla fine del tunnel le notizie che stanno arrivando sempre più frequenti sull'efficacia dei vaccini fanno brillare intense luci di speranza. L'impegno del mondo scientifico nella messa a punto di nuovi vaccini è stato e continua a essere straordinario: mai si era visto uno sforzo globale in ricerca così intenso come nel caso di questa pandemia.

**Ma che cosa sono i vaccini?** Se leggete o sentite che i vaccini sono dei farmaci, oppure che sono degli antidoti, oppure ancora dei sieri, beh è meglio che smettiate di leggere o sentire, perché sono concetti sbagliati. I vaccini possono essere considerati come i promotori, gli attivatori di un'intensa esercitazione del nostro sistema immunitario. Dopo quest'esercitazione (la vaccinazione), il sistema immunitario di ciascuno di noi diventa capace di combattere il virus invasore con un'efficacia straordinaria. Ma è il sistema immunitario di ciascuno di noi che combatte. Dopo l'esercitazione dovuta alla vaccinazione, la battaglia spesso diventa così rapida che non ce ne accorgiamo neanche, e siamo diventati immuni, esentati dal rischio di ammalarci di quella malattia.

**Quanto costa creare un vaccino?** Costa molto, da 800 milioni a oltre un miliardo di euro. La necessità di fare in fretta, poi, può causare un significativo aumento dei costi.

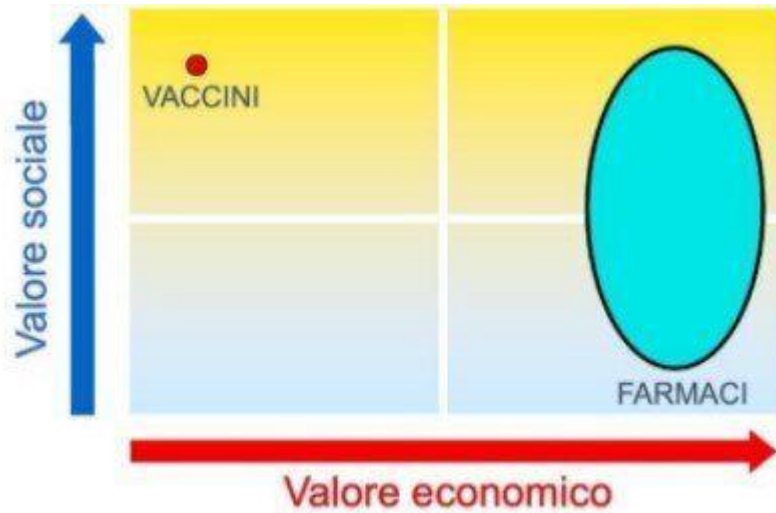
**Come mai costa così tanto?** Nella figura sono schematicamente indicati in blu scuro i costi delle varie fasi della creazione di un vaccino.



La prima fase, la progettazione e la messa a punto pre-clinica del vaccino candidato costa relativamente poco. I costi e le complessità aumentano quando il vaccino candidato deve superare l'esame della sua efficacia in modelli animali, e diventano molto elevati quando il vaccino candidato viene valutato su volontari umani (Studi di Fase 1 e di Fase 2). L'esame finale del vaccino candidato consiste nello studio di Fase 3 che implica costi ancora molto più elevati, sia per la produzione del vaccino, per il reclutamento di migliaia o decine di migliaia di volontari e per l'organizzazione della campagna di vaccinazione spesso articolata in più paesi, dove l'epidemia è ampiamente diffusa. Ogni volontario entrato nello studio viene personalmente seguito per un periodo di mesi e si valuta se eventuali disturbi o malattie che insorgano nei volontari abbiano qualche attinenza con la vaccinazione. Un'impresa notevole, da cui dipende il destino del vaccino. Nella figura in grigio è il numero di progetti in vari stadi di attuazione, in giallo il numero attualmente in corso, numero che diminuisce mano a mano che il tempo necessario diventa più lungo e le prove che il vaccino candidato deve superare diventano più impegnative.

**Chi ha investito soldi per un vaccino anti Covid-19?** I vaccini non sono mai stati un grande affare per il settore farmaceutico, soprattutto se comparato ai farmaci per patologie croniche. Inoltre, essi costituiscono medicina di prevenzione, un po' come un'assicurazione sulla salute, mentre la terapia è qualcosa di urgente, per cui il fattore economico diventa un problema secondario a fronte dell'immediata perdita della salute, e talvolta della vita. I vaccini hanno un alto valore sociale a fronte di un costo molto basso che va da pochi euro a qualche decina per una o due somministrazioni una tantum,

mentre i farmaci sono più costosi e negli ultimi decenni, con l'avvento dei prodotti biotecnologici, se ne dimostrata l'efficacia anche a fronte di una spesa di migliaia di euro all'anno.



Di fronte alla tragedia della pandemia in corso sono intervenute inizialmente istituzioni private come la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), un ente internazionale con sede ad Oslo creato tre anni fa, anche con il contributo di organizzazioni filantropiche come la Bill and Melinda Gates Foundation e la Wellcome Trust. Lo scopo principale di CEPI è appunto quello di promuovere lo sviluppo e lo stoccaggio preventivo di vaccini contro quei microbi che si prevede possano causare nuove e spaventose epidemie, armonizzando e comparando l'effetto dei nuovi vaccini affinché tutti possano trarne beneficio. Così CEPI ha subito assunto un ruolo centrale per promuovere la ricerca e lo sviluppo iniziale di vaccini innovativi, inoltre ha promosso la creazione di una rete di laboratori di diagnostica in vari paesi in modo da poter comparare l'efficacia dei nuovi vaccini tra loro. Queste organizzazioni senza scopo di lucro hanno giocato un ruolo importante durante le primissime fasi dell'epidemia, finanziando soprattutto tecnologie più innovative, ma diverse tra loro in modo da aggredire il problema da diversi fronti e giungere alla produzione di grandi dosi di vaccino nel più breve tempo possibile. Ora è arrivato il momento in cui numerosi progetti hanno completato o stanno completando la Fase 3 nell'uomo con risultati davvero promettenti. Ma, a questo punto, le risorse necessarie per il passo successivo, cioè per la produzione di miliardi di dosi di vaccino sono diventate molto importanti ed è giunto il momento della collaborazione con l'industria che possiede le tecnologie e le strutture di produzione costruite seguendo le norme degli enti

regolatori. Per definizione, chi opera con la logica del mercato non può produrre in perdita, quindi occorre l'aiuto da parte del settore pubblico a sostegno di quello privato. Anche perché fermare la pandemia con vaccini efficaci significherebbe porre rimedio all'enorme crisi economica causata dalla pandemia, il cui costo in ultima analisi ricade sulle istituzioni pubbliche. E a questo punto la geopolitica diviene importante e determina logiche, modalità e tempistiche di interventi assai differenti tra loro.

Con le modalità proprie dei diversi sistemi politici e finanziari, i governi di Cina, Usa, Russia e l'Unione Europea sono intervenuti a finanziare i progetti di vaccino con lo scopo di prevenire un problema di salute globale. Questi interventi, progressivamente hanno assunto anche altri valori che vanno dal rilancio dell'economia nazionale al supporto dell'efficienza e del prestigio dei vari sistemi politici, in qualche caso diventando quasi una gara, un segno di manifestazione di potere, di supremazia e di influenza politica.

**Usa: Operation Warp Speed.** Con questa espressione di slang che indica velocità stellare, l'amministrazione Trump ha lanciato un enorme finanziamento a cui hanno avuto accesso ditte americane ed europee, come la ditta francese Sanofi in collaborazione con la GSK di Siena. La ditta Pfizer, inizialmente selezionata, è uscita dal progetto perché intendeva agire più liberamente da sola.

#### USA: Operation Warp Speed: progetti selezionati

Ditta	Tecnologia	Finanziamento in miliardi di \$	Nome del vaccino	Stato attuale
AstraZeneca Univ Oxford	Virus/RNA	1,2	ChAdOx1	Fase 3 avanzata
Moderna Inc Univ Oxford	RNA/liposomi	1,5	mRNA-1273	Fase 3 avanzata
Johnson & Johnson	Virus/RNA	1,0	Ad26COVs1	Fase 3
Sanofi-GSK	Proteina/adiuv	2,1	---	Fase 2
Merck	Virus/RNA	0,4	V590	Fase 2
Novavax	Proteina/adiuv	1,6	NVX-CoV237	Fase 3
Pfizer BioNTech	RNA/liposomi	<i>Faster alone</i>	BNT162b2	Terminata la Fase 3 Richiesta la autorizzazione per emergenza

Nella Operation Warp Speed, oltre alle ditte farmaceutiche e di biotecnologia private sono stati coinvolti i National Institutes of Health, e l'esercito degli Stati

Uniti, che ha una lunga tradizione di interventi nell'ambito sanitario. Lo scopo di questa formidabile organizzazione, scopo che sta per essere raggiunto, è di rendere mettere a punto, produrre e distribuire alla popolazione degli Stati Uniti alcuni milioni di dosi di un vaccino efficace contro la Covid-19 entro il più breve tempo possibile.

Con un atteggiamento predatorio, l'amministrazione Trump ha cercato di acquisire per gli Stati Uniti altre ditte europee che stanno mettendo a punto vaccini di alta tecnologia. Inoltre ha cercato, in vari modi di ottenere il vaccino o l'annuncio della sua efficacia prima delle elezioni presidenziali. Invece (caso, oppure stringente ossequio alle norme o gioco politico) le prime, entusiasmanti indicazioni sull'efficacia dei vaccini messi a punto sia dalla Pfizer e sia da Moderna Inc. sono arrivate pochi giorni dopo le elezioni.

**La strategia dell'Unione Europea.** Con una logica differente da quella statunitense, il 17 giugno di quest'anno e successivamente l'11 novembre l'Unione Europea ha pubblicato i criteri per favorire la produzione, l'acquisizione, la distribuzione dei vaccini anti Covid-19. I concetti su cui si articola la strategia dell'Unione Europea sono:

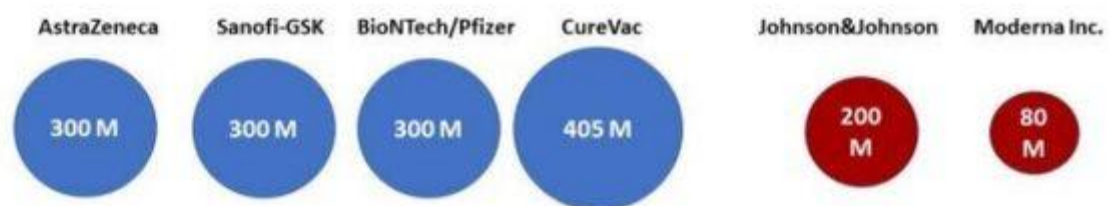
- a) garantire un accesso tempestivo ai nuovi vaccini da parte di tutti gli Stati membri e la loro popolazione;
- b) favorire le condizioni che possano portare allo sviluppo e produzione di vaccini all'interno dell'Unione Europea;
- c) controllare e garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei nuovi vaccini che saranno disponibili;
- d) ottenere le condizioni meno onerose per l'acquisto delle dosi dei vaccini, quando saranno disponibili.
- e) guidare una solidarietà globale verso le nazioni del mondo che sono più in difficoltà.

L'acquisto anticipato di dosi di un vaccino candidato (Advanced Purchase Agreement, APA), cioè l'acquisto di dosi di un vaccino che non esiste ancora è un tipo di intervento importante che ha permesso all'Unione Europea di "prenotare" un numero definito di dosi dei differenti vaccini che poi saranno rese accessibili ai vari Paesi membri. Questo tipo di intervento finanziario, allora definito come "advanced market commitment", è già stato impiegato con successo nel passato, per esempio per un la preparazione di un vaccino per la polmonite da streptococco in Africa. In questo modo è possibile ridurre il rischio delle ditte nell'avventurarsi nella difficile impresa della messa a punto del nuovo vaccino. Allo stesso tempo, impone alla ditta precise condizioni di

vendita dell'eventuale futuro vaccino. Contratti di acquisto anticipato, stabiliti con le singole ditte produttrici in base alle loro specifiche esigenze, hanno il duplice obiettivo di aiutarle nello sviluppo del vaccino in cambio del diritto di acquistare un determinato numero di dosi di un futuro vaccino specificandone il prezzo per persona, il numero di dosi e la tempistica di consegna se e quando il vaccino verrà validato ed approvato.

La capacità di rendere disponibili dosi sufficienti di vaccino per tutti i Paesi membri è un argomento di estrema importanza in quanto probabilmente non esistono al momento le strutture in grado di produrre in tempi brevi il numero di dosi necessarie. Quindi, è necessario ampliare la capacità manifatturiera per una rapida produzione delle dosi necessarie all'Unione Europea ed ad altri Paesi in difficoltà, impresa che ha un costo rilevante, tenendo scontato che le conoscenze e le strumentazioni per la produzione dei vaccini sono quasi totalmente dominio di industrie che operano in sistemi "profit". Se ogni investimento pubblico, privato e industriale sui vaccini è un investimento molto rischioso, il rischio assunto dagli investimenti dell'Unione Europea è compensato anche dal fatto che, comunque sia l'esito del prodotto su cui si è investito, l'investimento contribuisce allo sviluppo dell'industria biomedica che vede l'Europa in posizione arretrata rispetto ad altre nazioni.

**Oltre un miliardo di dosi di diversi vaccini candidati sono state prenotate dall'EU tramite gli APA:**



**Unione Europea: contratti siglati finora.** Benché, proprio in questi giorni, in seguito ai vari annunci sull'efficacia dei vaccini, la situazione sia in rapido cambiamento, i contratti che sono stati siglati fino ad ora riguardano oltre un miliardo ed ottocentomila dosi di vaccini tra loro spesso assai differenti, come specificato nella figura qui sotto. La diversificazione di questi tentativi di accaparramento è importante perché per lungo tempo (anni) non si potrà capire quale tra i vaccini è il più efficace e quale vaccino si adatta meglio alle diverse condizioni dei Paesi europei e dei Paesi più poveri.

**Chi paga il vaccino per i Paesi più poveri?** Esistono varie alleanze internazionali pubblico-private per finanziare progetti di produzione e distribuzione dei vaccini anti Covid-19 nei paesi più poveri. Di fronte a questo problema, il gruppo consultivo (SAGE) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha enunciato i principi fondamentali e ha delineato le strategie necessarie per cercare di far sì che i vaccini per la Covid-19 riescano a contribuire equamente alla protezione delle popolazioni svantaggiate dei paesi a più basso reddito che, a causa di fattori economici, sociali, geografici sono più vulnerabili e che rischiano di subire i peggiori danni dalle pandemia assistendo questi Paesi nella pianificazione delle strategie da applicare nella distribuzione dei vaccini nel contesto di una iniziale fornitura che inesorabilmente sarà limitata.

Con la Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), con Cepi, con Unicef e con la Banca Mondiale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità sta coordinando la CoVax Facility, una complessa organizzazione globale a cui partecipano finora i governi di 95 nazioni che intende acquisire e distribuire nel 2021 almeno due miliardi di dosi di vaccino per proteggere le persone ad alto rischio e più vulnerabili nonché gli operatori sanitari dei Paesi poveri. Inoltre CoVax agirà anche come piattaforma per favorire anche la ricerca, lo sviluppo e la produzione dei vaccini da destinare ai 92 paesi a reddito basso. L'amministrazione Trump ha deciso di non sostenere più l'Organizzazione Mondiale di Sanità e di non partecipare alle iniziative CoVax. Al contrario, recentemente il Governo cinese ha garantito alle iniziative CoVax un notevole supporto economico e una grande quota di dosi dei vaccini che attualmente sono in studi di Fase 3 in Cina. Se da una parte questa adesione della Cina sembra essere un'ottima notizia, dall'altra è evidente che ciò permetterà alla Cina di sfruttare il suo contributo ed i suoi vaccini come mezzo di propaganda ed influenza politica. Non è oggi possibile prevedere se i vaccini cinesi chiederanno l'approvazione degli enti regolatori europei ed americani, ma certamente saranno resi disponibili e a condizioni convenienti in numerose aree del mondo ed in particolare in quelle che fanno parte del nuovo trattato di libero scambio Rcep. Possiamo sperare che la nuova amministrazione Biden sia interessata a riequilibrare e a potenziare il ruolo delle iniziative CoVax? Se di fronte a questa terribile pandemia nessuna persona può considerarsi sicura fino a che tutti non saranno al sicuro, ancora una volta i vaccini e la loro disponibilità stanno assumendo impropri significati politici. Degenerazione, questa, ben lontana dai valori e dai principi che governano il diritto

internazionale, che confligge con l'affermazione che le minacce pandemiche sono una questione di interesse globale. Al contrario, l'accesso equo ai vaccini dovrebbe essere considerato come un diritto, dal momento che questo garantisce la parità di possibilità di sopravvivenza agli individui di tutto il mondo e di resilienza delle società umane.

Fonti:

Accademia Nazionale dei Lincei, Accesso equo ai vaccini

R Rappuoli et al, The Intangible Value of Vaccination, Science 297:937, 2001

Accademia Nazionale Lincei, COVID-19 vaccines: November 2020 report,

Access to Covid-19 Tools (ACT) Accelerator - A Global Collaboration to Accelerate the Development, Production and Equitable Access to New COVID-19 diagnostics, therapeutics and vaccines, April 24, 2020

Articolo pubblicato il 25 novembre 2020 su

<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>