

**INDAGINE CONOSCITIVA RELATIVA
AI VACCINI PER USO UMANO
(ICE 50)**

SOMMARIO

PREMESSA.....	3
I. VACCINI: INTRODUZIONE.....	6
I.I Sviluppo dei vaccini e loro principali tipologie	6
I.II Vaccinazioni e scelte di politica pubblica	12
I.III Dall'obbligatorietà all'essenzialità dei vaccini in Italia.....	16
I.IV I Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale.....	20
I.IV.I <i>Sull'inclusione di prodotti in piani vaccinali</i>	24
II. INDUSTRIA E OFFERTA DI VACCINI	29
II.I Principali operatori e andamento del settore	31
II.II Peculiarità dei prodotti vaccinali e dinamiche industriali.....	36
II.III Interscambiabilità dei vaccini e mercati del prodotto	40
II.IV Governo dei mercati farmaceutici e strategie commerciali	47
II.IV.I <i>Politiche di prezzo, accordi di riservatezza e disponibilità informative</i>	51
II.IV.II <i>Voci di costo e definizioni di prezzo</i>	56
III. DOMANDA DI VACCINI E PROCEDURE DI ACQUISTO IN ITALIA	62
III.I La disponibilità di prodotti vaccinali	62
III.I.I <i>Sulla mancanza di prodotti che coprano solo le vaccinazioni obbligatorie</i>	64
III.II Caratteristiche e tendenze della domanda	67
III.II.I <i>Frammentazione attuale della domanda e tendenze alla sua aggregazione</i>	67
III.II.II <i>Sulla pubblicità dei dati e informazioni di gara</i>	70
III.II.III <i>Countervailing buyer power e prospettive di pooled procurement</i>	71
III.III Appalti pubblici e acquisti di vaccini: elementi generali di riferimento ..	75
III.III.I <i>Disegno delle gare e loro svolgimento</i>	75
III.III.II <i>Criteri di aggiudicazione degli appalti</i>	77
III.IV Procedure di acquisto di vaccini destinati al SSN tra il 2010 e il 2015	79
III.IV.I <i>Acquisti di vaccini anti-PCV</i>	82
III.IV.II <i>Acquisti di vaccini esavalenti</i>	88
III.IV.III <i>Acquisti di vaccini anti-HPV</i>	91
IV. CONCLUSIONI.....	98

PREMESSA

1. Il 5 maggio 2015 l’Autorità garante della concorrenza e del mercato (di seguito, “Autorità” o anche “AGCM”) ha avviato un’indagine conoscitiva ai sensi dell’articolo 12, comma 2, della legge 10 ottobre 1990, n. 287, volta ad approfondire la conoscenza del settore dei vaccini per uso umano, con specifico riferimento a quelli definiti come obbligatori o raccomandati dalla normativa vigente e dai piani nazionali di prevenzione vaccinale¹.

2. Nel provvedimento di avvio veniva dato atto che l’acquisto di vaccini rappresenta per la sanità pubblica una rilevante voce di spesa, pari a circa 300 milioni di euro l’anno. Venivano quindi identificate alcune possibili distorsioni delle dinamiche concorrenziali esistenti nel settore, dovute a: (1) caratteristiche monopolistiche dell’industria di riferimento; (2) asimmetrie informative a favore delle imprese produttrici nelle contrattazioni con la Pubblica Amministrazione, segnatamente quella rappresentata dal Sistema Sanitario Nazionale (“SSN”) e le sue strutture regionali; (3) persistente frammentazione della domanda riconducibile al SSN.

3. Nel corso dell’indagine conoscitiva alcune imprese produttrici di vaccini sono state assoggettate ad accertamenti ispettivi ai sensi dell’articolo 17, comma 2, D.P.R. 30 aprile 1998, n. 217: si è trattato, in particolare, delle società GlaxoSmithKline S.p.A. (GSK), Pfizer Italia S.r.l. (“Pfizer”), Sanofi Pasteur MSD S.p.A. (“SPMSD”). La direzione istruttoria competente ha inoltre svolto una serie di attività di ricerca d’informazioni presso soggetti ritenuti qualificati; nello specifico, si sono tenute audizioni con il Ministero della Salute (“Ministero”), l’Agenzia Italiana del Farmaco (“AIFA”), la Regione Veneto, la centrale di acquisti Intercent-ER della Regione Emilia-Romagna, esperti del

¹ D’ora innanzi, e per tutto il prosieguo dell’indagine conoscitiva, col termine “vaccini” saranno da intendersi esclusivamente i prodotti per uso umano, con l’esclusione quindi di quelli destinati ad animali. Nell’oggetto specifico della presente indagine non rientrano neppure i vaccini c.d. anti-influenzali, in quanto prodotti caratterizzati da elevata stagionalità produttiva e commerciale a causa del variare dei ceppi influenzali di volta in volta rilevanti per il loro allestimento, e come tali non adeguatamente studiabili – in termini di tendenze economiche sul medio periodo – nel più generale contesto dei prodotti ricompresi nei piani nazionali di prevenzione vaccinale.

settore medico-farmaceutico. Apposite richieste di informazioni sono state inoltrate a AIFA, GSK, SPMSD, Pfizer e la sua capogruppo Pfizer Inc.

4. Unitamente all'avvio dell'indagine è stata altresì aperta una procedura di consultazione (*"call for inputs"*) al fine di ottenere, da chiunque ne fosse a conoscenza, informazioni relative a: (1) caratteristiche delle dinamiche commerciali relative ai vaccini; (2) sussistenza di criticità concorrenziali nei mercati dei vaccini, con specifico riferimento alla situazione italiana; (3) efficienze e criticità delle modalità di acquisto dei vaccini da parte delle strutture ascrivibili al SSN. A esito della consultazione sono pervenuti i contributi di tre persone fisiche e dei seguenti soggetti: AIFA; Ministero; SPMSD; Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri; associazione Farindustria; associazione EFPIA-European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations/Vaccines Europe.

5. L'indagine, infine, ha assorbito i risultati di una serie di attività pre-istruttorie (DC/8358) avviate nel luglio 2014, risultati consistenti nelle risposte ottenute alle richieste di informazioni inviate alle strutture sanitarie di tutte le Regioni e Province Autonome d'Italia, nonché all'Autorità Nazionale Anticorruzione (*"ANAC"*) in quanto titolare del database relativo alle gare per la fornitura di beni e servizi in precedenza gestito dall'Autorità per la Vigilanza sui Contratti Pubblici di Lavori, Servizi e Forniture (*"AVCP"*).

6. Tanto premesso, si provvede qui di seguito a un'esposizione di quanto acquisito dall'Autorità in materia di vaccini, a partire da una ricognizione introduttiva delle attività di amministrazione sanitaria e dell'industria di riferimento, per proseguire con un esame delle principali caratteristiche dei mercati rilevanti: analisi più approfondite saranno dedicate alle tendenze osservabili negli acquisti di vaccini destinati al SSN tra il 2010 e il 2015, comprensive di approfondimenti per le categorie di prodotto che hanno generato le maggiori spese a carico del SSN.

7. A tale proposito, va ricordato come sia allo stato in corso di adozione un nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (*"PNPV"*), unitamente a una revisione delle prestazioni vaccinali ricomprese nei Livelli Essenziali di Assistenza (*"LEA"*) da riconoscersi ai cittadini in maniera omogenea a livello

nazionale; al contempo, assai di recente la disciplina degli appalti pubblici è stata oggetto di profondi cambiamenti, con l'abrogazione del previgente quadro normativo di riferimento (decreto legislativo 12 aprile 2006, n. 163) e la promulgazione del decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50 ("nuovo Codice degli Appalti"). Si confida che gli elementi di analisi qui di seguito esposti consentiranno una miglior definizione delle politiche vaccinali sotto il profilo economico e delle strategie di acquisto dei relativi prodotti, le quali saranno nel prossimo futuro condizionate e indirizzate dalle rilevanti innovazioni di tipo organizzativo e normativo appena richiamate.

8. Nella parte conclusiva dell'indagine verranno quindi esposte considerazioni sulle principali questioni concorrenziali rilevate dall'indagine, e formulate proposte di intervento: ciò in vista di un'efficace politica della concorrenza rispetto a un settore che, pur generando importi di spesa relativamente contenuti rispetto al totale della spesa sostenuta dal SSN per l'approvvigionamento di farmaci, si mostra per molti versi esemplare e paradigmatico di alcune fondamentali dinamiche dell'industria farmaceutica nel suo complesso.

I. VACCINI: INTRODUZIONE

I.I *Sviluppo dei vaccini e loro principali tipologie*

9. In una prospettiva economica i vaccini sono tradizionalmente ritenuti beni di merito², è a dire meritevoli di tutela pubblica indipendentemente dalla richiesta che ne facciano i potenziali utenti. Come si vedrà meglio in seguito, in termini di analisi antitrust la definizione dei mercati rilevanti di tali farmaci³ dipende in primo luogo dalla destinazione d'uso del singolo prodotto, per cui sotto il profilo merceologico i vaccini risultano innanzitutto distinguibili a seconda delle patologie che sono destinati a prevenire o trattare (v. *infra*, §§ 76 ss.). Tuttavia, anche le modalità di composizione, produzione e somministrazione dei vaccini incidono direttamente sulle dinamiche concorrenziali tipiche del settore di riferimento. Appare pertanto opportuna una breve introduzione in proposito.

10. I vaccini sono preparazioni biologiche volte a indurre la produzione di particolari proteine (anticorpi) da parte dell'organismo umano: a seconda dei casi, oltre a conservanti e stabilizzanti potrà ricorrere nei preparati l'utilizzo di particolari sostanze adiuvanti, somministrate insieme al principio vaccinale per renderlo maggiormente efficace. La somministrazione di tali prodotti⁴ può

² Cfr. Stephen Morris et al., *Equity and Efficiency in Public Health: The Contribution of Health Economics*, in Amanda Killoran, Michael Kelly (a cura di), *Evidence-Based Public Health. Effectiveness and Efficiency*, Oxford, Oxford University Press 2010, pp. 138 ss.

³ Per quanto nella percezione comune i vaccini siano considerati farmaci a tutti gli effetti, spesso nella letteratura scientifica e nelle affermazioni delle amministrazioni sanitarie ricorre una loro distinzione. Ai fini della presente indagine ciò non assumerà rilevanza, se non quando indicato per lo svolgimento di apposite considerazioni di tipo antitrust: recente dottrina medica, del resto, mostra il superamento delle accennate distinzioni (cfr. Giuseppe Traversa, Roberto Raschetti, *I vaccini sono farmaci*, in *Epidemiologia e Prevenzione*, vol. 39, n. 3, 2015, pp. 145 ss.).

⁴ L'introduzione nel corpo umano avviene solitamente a mezzo di iniezione (intramuscolare o sottocutanea) o per ingerimento: sono inoltre in corso di sviluppo ulteriori modalità di somministrazione, es. per via orale o respiratoria, di cui andrà verificato nei prossimi tempi l'effettivo impatto operativo (per una prima introduzione in proposito v. Tim Peplow, *5 Vaccine Delivery Methods of the Future*, in *Vaccine Nation*, 12 aprile 2013, <http://www.vaccination.org/2013/04/12/5-vaccine-delivery-methods-future/>).

avvenire sia allo scopo di prevenire una patologia determinata dall'aggressione di virus o batteri⁵ (vaccinoprofilassi), che di curarla (vaccinoterapia).

11. Allo stato, la stragrande maggioranza delle vaccinazioni avviene a scopo preventivo e in vista di obiettivi di salute collettiva, sulla base del concetto di 'immunità di gregge', per cui, con l'immunizzazione della maggior parte della popolazione, anche gli individui non vaccinati risultano protetti, così interrompendo la catena infettiva⁶. Lo sviluppo delle applicazioni vaccinali rappresenta in tal senso una delle più rilevanti frontiere della medicina in una prospettiva preventiva, con effetti di primaria importanza anche in termini economici per i costi diretti e indiretti evitati rispetto alle patologie prevenute⁷.

12. Negli ultimi decenni risultano altresì in forte crescita attività di ricerca relative a vaccini terapeutici, volti cioè a trattare malattie già insorte nell'organismo. Le principali destinazioni d'uso di simili prodotti si riferiscono alla cura di patologie tumorali e malattie autoimmuni, ma sono in fase avanzata

⁵ Il termine 'vaccino' deriva dalla denominazione della malattia animale (vaiolo dei bovini o vaccino) che il medico e naturalista inglese Edward Jenner studiò per giungere a ottenere, sul finire del Settecento, una risposta immunitaria rispetto al virus del vaiolo umano. Jenner, facendo leva sulle pratiche di "vaiolizzazione" già sporadicamente ricorse nella pratica medica, pubblicò nel 1798 una ricerca in cui dava conto di come una lieve infezione prodotta negli esseri umani dal virus del vaiolo vaccino portasse all'immunizzazione rispetto al vaiolo umano, per lungo tempo tra le più diffuse e pericolose epidemie ricorrenti a livello mondiale (a metà del Novecento i malati di vaiolo nel mondo erano ancora circa mezzo milione: proprio grazie agli sforzi di vaccinazione collettiva si è giunti all'eradicazione completa della malattia, dichiarata ufficialmente nel 1980). Lungo la seconda metà dell'Ottocento, sull'onda del successo riconosciuto alla scoperta di Jenner, vari ricercatori – in particolare il chimico francese Louis Pasteur, le cui teorie sui microrganismi sono alla base della moderna medicina delle malattie infettive – svilupparono studi di manipolazione dei batteri, fino a dimostrare come anche nei confronti di questi fosse applicabile la strategia immunologica già sperimentata contro i virus.

⁶ Sul concetto di immunità di gregge e i principali modelli di distribuzione statistica di riferimento, cfr. Paul Fine, Ken Eames, David Heymann, *Herd Immunity: A Rough Guide*, in *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, 2011, pp. 911 ss. (<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/7/911.full.pdf+html>).

⁷ "Vaccination certainly constitutes one of the most cost-effective preventive measures existing today and a cornerstone of public health programmes in Europe and worldwide. By preventing morbidity and mortality associated to a large number of infectious diseases, vaccination makes a substantial contribution to health, healthcare systems, and society at large. Health is a value in itself, and is the cornerstone for a competitive economy. [...] Not only do vaccines save lives, but also money by directly preventing diseases and avoid the associated direct and indirect costs for healthcare systems and government" (EFPIA, *Vaccines Europe input to the Italian Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato Sector Inquiry on Vaccines for Human Use*, Bruxelles, 10 luglio 2015, p. 2).

di sviluppo anche vaccini per la cura di dipendenze patologiche (es. da nicotina o sostanze psicotrope)⁸. Tenuto conto dell'attuale irrilevanza commerciale dei vaccini terapeutici già disponibili, la presente indagine riguarderà in ogni caso i soli vaccini preventivi.

13. Alla base della vaccinoprofilassi vi sono meccanismi fisiologici che sfruttano il concetto di 'memoria immunologica': in pratica, l'organismo viene stimolato a riconoscere una malattia, e poi per così dire a ricordarla, attraverso l'introduzione nel corpo umano di un agente della stessa – virus o batterio – rispetto al quale sviluppa un'immunità attiva. Perché ciò avvenga, tale agente deve però essere sottoposto a particolari trattamenti per renderlo un antigene, in grado cioè di scatenare una risposta nel sistema immunitario, con un apposito anticorpo che si leghi a esso per neutralizzarlo.

14. I vaccini possono distinguersi a seconda che gli antigeni alla loro base siano attenuati, in modo da porre l'organismo ricevente nelle condizioni di rispondere a un loro attacco senza venirne sopraffatto⁹, oppure inattivati, con i virus e batteri sottoposti a trattamenti termici o chimici per bloccarne la sintesi proteica e rendere così impossibile la loro replicazione. Secondo le informazioni medico-scientifiche a disposizione i vaccini inattivati sono più sicuri di quelli attenuati, per i quali sussiste pur sempre un rischio di replica e regressione alla

⁸ Cfr. Heidi Ledford, *Therapeutic Cancer Vaccine Survives Biotech Bust. Pharmaceutical Company Rescues Landmark Prostate-Cancer Treatment, Provence*, in *Nature*, 26 febbraio 2015 (<http://www.nature.com/news/therapeutic-cancer-vaccine-survives-biotech-bust-1.16990>).

⁹ L'affinamento delle tecniche d'indebolimento dei microrganismi (virus e batteri) patogeni, unitamente alla scoperta di nuove modalità di produzione controllata degli stessi quali la coltivazione di cellule in vitro, sono alla base dello sviluppo del numero crescente di vaccini avvenuto nel corso del secolo scorso. Secondo quanto riportato da un testo di riferimento in materia, "The majority of the fundamental concepts of vaccinology had been introduced by the end of the 19th century; the work of the early 20th century would bring refinements to these theoretical underpinnings. Not until the advent of cell culture would the field become so dramatically fertile" (cfr. Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit (a cura di), *Vaccines*, 6a ed., Elsevier Saunders, 2013, p. 6). Per le informazioni riportate nella presente sezione v. pure Stanley Plotkin, *History of Vaccination*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-PNAS*, n. 34, 2014, pp. 12283 ss. (<http://www.pnas.org/content/111/34/12283.full.pdf>); Jeffrey Ulmer, Ulrich Valley, Rino Rappuoli, *Vaccine Manufacturing: Challenges and Solutions*, in *Nature Biotechnology*, n. 11, 2006, pp. 1377 ss. (http://download.bion.com.cn/view/upload/month_0807/20080715_0173363c038476590346bNkTV9nZbKy1.attach.pdf).

forma patogena originaria una volta inseriti nell'organismo umano, ma richiedono richiami (*booster*) per mantenere l'immunizzazione nel corso degli anni.

15. Ulteriore tipologia di vaccini, sotto il profilo organico, è quella dei vaccini costituiti da immunogeni purificati: tali vaccini, solitamente detti 'saccaridici non coniugati' (ovvero a 'sub-unità' (*split*), in quanto impiegano solo dei frammenti degli antigeni rilevanti) risultano incentrati su sostanze batteriche o virali che, dopo essere state purificate e detossificate attraverso l'intervento sulla capsula polisaccaride degli agenti patogeni o la loro struttura proteica, sono in grado d'indurre da sole una risposta immunitaria protettiva. Vaccini 'coniugati', dal canto loro, sono quelli composti da microrganismi diversi che, legati tra loro, sviluppano capacità immunogene prima inesistenti.

16. Rispetto agli agenti patogeni alla base dei vaccini, ai fini della presente indagine – e segnatamente per l'individuazione dei rispettivi mercati rilevanti del prodotto – va sottolineato come essi siano distinguibili anche a un livello inferiore rispetto a quello della rispettiva specie, solitamente quello di ceppo o sierotipo¹⁰. In effetti, come si vedrà di seguito in dettaglio, molte delle preparazioni vaccinali attualmente in commercio sono relative ad alcuni soltanto dei ceppi dell'agente di una medesima patologia, con conseguenti problematiche in termini di interscambiabilità terapeutica dei vaccini e conseguente sostituibilità commerciale dei prodotti.

17. A quest'ultimo proposito, si rileva come in ambito medico-farmaceutico il concetto di "interscambiabilità" vada tenuto ben distinto da quello di "sostituibilità", posto che col primo si fa riferimento alla possibilità di scelta di un farmaco tra i vari equivalenti terapeutici a disposizione, riconosciuta al soggetto responsabile delle decisioni di cura (solitamente il medico curante), mentre il secondo rinvia alla possibilità che un farmaco prescritto possa essere

¹⁰ In estrema sintesi al riguardo, si ricorda che virus e batteri sono classificati per famiglie, con ulteriori specificazioni per sottofamiglia, genere, specie. All'interno della specie ci si riferisce quindi a un ceppo (anche detto *stipite*, sierotipo o sottotipo) per individuare una sottospecie che differisce da un'altra per porzioni molto piccole di genoma, ma tali da determinare differenze anche importanti sotto il profilo biochimico (es. rispetto a infettività e/o resistenza ai farmaci).

per l'appunto sostituito in sede di consegna (quindi, in genere, dal farmacista) per fini di risparmio sulle spese farmaceutiche. Tenuto conto dell'indirizzo antitrust della presente indagine, dunque con una specifica connotazione giuridico-economica del concetto di sostituibilità, si può comunque dire che dall'interscambiabilità farmaceutica di due prodotti discenda la sostituibilità commerciale degli stessi ai fini della definizione del mercato rilevante.

18. I progressi compiuti negli ultimi decenni del Novecento dalla biologia molecolare e l'ingegneria genetica, in particolare nelle tecniche di ricombinazione del DNA, hanno avuto un forte impatto anche in ambito vaccinale: ai preparati sin qui richiamati e da considerarsi come classici (*infra*, § 27), si sta infatti affiancando una serie di nuovi vaccini costituiti da proteine geneticamente modificate, tali da far guadagnare loro specifiche attività antigeniche e conseguenti poteri immunogeni¹¹.

19. Un'ulteriore classificazione rilevante è quella tra vaccini 'monovalenti' e 'plurivalenti', anche detti combinati. Infatti, con il progredire delle capacità tecniche di produzione industriale negli ultimi tre decenni si è assistito alla crescente combinazione di vaccini (meglio, antigeni) diversi in un'unica soluzione di somministrazione. Dalla combinazione di una pluralità di vaccini in un unico prodotto discendono rilevanti conseguenze in termini di sostituibilità dei prodotti: come si verificherà nel seguito dell'indagine, l'interscambiabilità medico-farmaceutica e la conseguente sostituibilità commerciale di cui si è appena detto possono in effetti risultare fortemente ridotte in presenza di combinazioni di vaccini in un unico prodotto.

20. Nella distinzione dei vaccini possono rilevare, infine, aspetti regolamentari e di amministrazione sanitaria, ad esempio la suddivisione delle vaccinazioni in base alla loro destinazione a determinati soggetti (infanti, adulti, anziani), ovvero la qualifica di obbligatorietà o raccomandazione riconosciuta ad alcuni vaccini da autorità competenti: ciò avviene solitamente su base nazionale (dunque con significativi effetti in termini di definizione geografica

¹¹ La distinzione tra "classic" e "new generation vaccines" ha preso piede in modo particolare dopo l'articolo di Jay Berzofsky, Jeffrey Ahlers, Igor Belyakov, *Strategies for Designing and Optimizing New Generation Vaccines*, in *Nature Reviews Immunology* 1, 2001, pp. 209-219.

dei mercati rilevanti dei prodotti vaccinali), ma in linea con indicazioni sviluppate a livello internazionale e, come tali, suscettibili di orientare in maniera rilevante la domanda globale di vaccini.

21. Tanto considerato, si riporta qui di seguito un riassunto cronoschematico dei principali vaccini attualmente disponibili, con indicazione sia delle modalità di produzione che delle rispettive patologie di riferimento:

Tabella 1

SVILUPPO DEI PRINCIPALI VACCINI			
v. attenuati	v. inattivati	v. a sub-unità e coniugati	v. geneticamente modificati
18. secolo			
vaiolo (1798)			
19. sec.			
rabbia (1885)	febbre tifoide (1896)		
	colera (1896)		
	lebbra (1897)		
20. sec. (1900-1950)			
tubercolosi (bacillo Calmette-Guérin) (1927)	pertosse (1926)	difterite tossoide (1923)	
febbre gialla (1935)	influenza (1936)	tetano tossoide (1926)	
	<i>Rickettsia</i> (1938)		
20. sec. (1950-2000)			
poliomielite (orale) (1963)	poliomielite (iniezione) (1955)	antrace (1970)	epatite B (1986)
morbillo (1963)	rabbia (coltura cellulare) (1980)	meningococco polisaccaride (1974)	malattia di Lyme (1998)
orecchioni (1967)	encefalite giapponese (1992)	Pneumococco ("PCV") polisaccaride (1977)	colera (tossina B ricombinante) (1993)
rosolia(1969)	encefalite da zecca (1981)	<i>haemophilus influenzae</i> tipo B ("hi-B") polisaccaride (1985)	
adenovirus (1980)	epatite A (1996)	hi-B b coniugato (1987)	
febbre tifoide (<i>Salmonella</i>) (1989)	colera (WC-rBS) (1991)	febbre tifoide (Vi) polisaccaride (1994)	
varicella (1995)	meningococco coniugato (C) ("men-C") (1999)	pertosse acellulare (1996)	
rotavirus resistente (1999)		epatite B (1981)	
colera (attenuato) (1994)			
influenza (1999)			
21. sec.			

SVILUPPO DEI PRINCIPALI VACCINI			
v. attenuati	v. inattivati	v. a sub-unità e coniugati	v. geneticamente modificati
rotavirus (attenuato e nuovo resistente) (2006)	encefalite giapponese (2009)	PCV coniugato (7-valente) (2000)	Human Papilloma-Virus ("HPV") ricombinante (quadrivalente) (2006)
<i>Herpes zoster</i> (2006)	colera (2009)	meningococco con. (quadrivalente) (2005)	HPV ricombinante (bivalente) (2009)
		PCV coniugato (13-valente) (2010)	meningococco gruppo B (2013)

Fonte: Stanley Plotkin, *History of vaccination*, cit.

I.II Vaccinazioni e scelte di politica pubblica

22. I vaccini, che insieme al progredire delle condizioni igieniche e allo sviluppo degli antibiotici hanno costituito un'acquisizione fondamentale per il miglioramento dello stato di salute complessivo dell'umanità, presentano una storia in cui ricerca scientifica, scelte di politica pubblica e sviluppo industriale si combinano in maniera complessa, spesso risultando difficile scindere ciascuno dei precitati elementi. La presa in carico da parte delle amministrazioni statali delle campagne di vaccinazione¹² ha del resto inaugurato l'era della sanità pubblica e, nel mantenere un'impostazione tendenzialmente paternalistica rispetto alla distribuzione nella società di un bene ritenuto di merito (*supra*, § 9), sollevato una serie di questioni etiche, giuridiche ed economiche tuttora ricorrenti.

23. Infatti, a differenza di quanto avviene per i trattamenti terapeutici, cui si ricorre dopo l'insorgere di una malattia, nel caso dei vaccini adottati a scopo profilattico l'intervento avviene su soggetti sani, con la conseguenza che ove si verificano effetti collaterali o eventi avversi (sempre possibili, trattandosi di

¹² In una prospettiva storica, va ricordato come alla proposta di sistematizzazione dell'intervento di vaccinazione contro il vaiolo, avanzata già da Edward Jenner, seguì sin dal 1806 l'introduzione della vaccinazione obbligatoria in alcune aree della Toscana, in particolare Lucca e Piombino, al tempo soggette al governo napoleonico. Tale misura venne quindi rapidamente adottata anche in altri paesi (sul tema v. Daniel Salmon et al., *Compulsory Vaccination and Conscientious or Philosophical Exemptions: Past, Present, and Future*, in *The Lancet*, 2006, p. 436, http://www.commed.vcu.edu/IntroPH/Communicable_Disease/compulsoryimmunization.pdf; v. pure Anne Bertrand, Didier Torny, *Libertés individuelles et santé collective. Une étude socio-historique de l'obligation vaccinale*, Cermes, novembre 2004, pp. 7 ss., <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00397364/document>).

farmaci), i danni sono arrecati a individui sani che avrebbero altrimenti evitato tali conseguenze negative. Inoltre, dal momento che la risposta immunitaria è massima fino all'età prepuberale e pertanto le vaccinazioni riguardano in primo luogo i minorenni, la responsabilità delle relative decisioni grava su soggetti – tipicamente i genitori – diversi da quelli che vengono sottoposti all'intervento. Rilevante è pure la circostanza che, in una prospettiva strettamente individualistica, si potrebbe preferire di evitare le vaccinazioni e sfruttare a proprio vantaggio un *free-riding* rispetto agli effetti della precitata immunità di gregge. Sottoporsi a vaccinazione, pertanto, è un atto (anche) dalle rilevanti implicazioni sociali, volto a finalità d'interesse collettivo riconducibili a una dimensione di “*health equity*” in cui l'immunità di gregge è assunta quale bene pubblico¹³.

24. Le autorità pubbliche, perlomeno fino ad alcuni decenni or sono, hanno perseguito tali finalità a mezzo di campagne di vaccinazioni obbligatorie, da cui sono tra l'altro discese assunzioni di responsabilità nei casi in cui sia stato dimostrato un nesso causale tra vaccinazione e danno¹⁴. Simile stagione di *polizia sanitaria* si è tuttavia ormai da tempo conclusa, lasciando il posto a un approccio incentrato sulla combinazione tra offerta pubblica di vaccini ritenuti essenziali per la salute pubblica e convincimento informato dei soggetti decisori rispetto ai trattamenti vaccinali.

¹³ Cfr. Jeroen Luyten, Philippe Beutels, *The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, p. 214, secondo cui “*in the most recent decades, health equity – fairness in the distribution of health within a population – has become an increasingly important social policy objective. Vaccination programs can affect equity on at least two main levels: between socioeconomic groups and between generations*” (sulla *herd immunity* quale “*public good*” v. *idem*, p. 215). Con specifico riferimento all'ordinamento italiano, vale richiamare in proposito una pronuncia della Corte Costituzionale, secondo cui “*la legge impositiva di un trattamento sanitario non è incompatibile con l'art. 32 Cost. se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione di quella autodeterminazione dell'uomo che inerisce al diritto di ciascuno alla salute in quanto diritto fondamentale*” (Corte Cost., sent. 14-22 giugno 1990, n. 307).

¹⁴ V. al proposito la legge 25 febbraio 1992, n. 210, *Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni*, il cui articolo 1 stabilisce che “*chiunque abbia riportato, a causa di vaccinazioni obbligatorie per legge o per ordinanza di una autorità sanitaria italiana, lesioni o infermità, dalle quali sia derivata una menomazione permanente della integrità psico-fisica, ha diritto ad un indennizzo da parte dello Stato, alle condizioni e nei modi stabiliti dalla presente legge*”.

25. A fronte di tali obiettive complessità, sin dagli esordi delle campagne pubbliche di prevenzione si è instaurata una percezione ambivalente nei confronti delle vaccinazioni da parte dei loro destinatari, percezione spesso condizionata da opinioni e motivazioni adottate su basi diverse da quelle scientifiche. Un efficiente sviluppo della vaccinoprofilassi, pertanto, dipende da una trasparente ed efficace informazione delle scelte pubbliche suscettibili di condizionare le libertà individuali.

26. Nel corso del Novecento, in concomitanza con l'affermazione di istituzioni aventi competenze sovranazionali, oltre all'adozione da parte della maggioranza degli Stati di apposite politiche di vaccinoprofilassi hanno assunto crescente rilevanza programmi internazionali di orientamento e sostegno delle stesse. Al contempo, si è molto sviluppata l'attività di organizzazioni non governative ("ONG") che, nel farsi carico direttamente delle vaccinazioni nelle aree più povere e difficili da raggiungere, esprimono una domanda rilevante e qualificata di prodotti vaccinali.

27. Per quanto riguarda i piani adottati da istituzioni internazionali, fondamentale è stata la campagna di immunizzazione lanciata nel 1974 dalla World Health Organization (Organizzazione Mondiale della Sanità, "OMS") e denominata *Expanded Programme on Immunization* ("EPI"). L'iniziativa, volta a stabilire a livello mondiale le infrastrutture necessarie alla distribuzione di un pacchetto-standard di vaccinazioni, ha mirato a sviluppare la somministrazione di alcuni vaccini "classici", relativi a: (1) difterite-tetano-pertosse (in forma combinata trivalente); (2) morbillo; (3) poliomielite; (4) bacillo Calmette-Guérin (tubercolosi); (5) epatite B; (6) *Haemophilus influenzae* tipo B (hi-B)¹⁵.

28. Gli sforzi realizzati più di recente a livello internazionale nel sostenere le campagne di vaccinazione, avvenuti in concomitanza con lo sviluppo industriale di un numero crescente di nuovi prodotti¹⁶, hanno portato qualificati

¹⁵ http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/.

¹⁶ Per un panorama aggiornato dei vaccini attualmente disponibili e dei principali in corso di sviluppo, v. il database curato da OMS, *Vaccines and Diseases*, <http://www.who.int/immunization/diseases/en/>.

commentatori a parlare di una vera e propria “*Vaccine Renaissance*”¹⁷. Tale rinnovata fioritura di ricerche, investimenti e applicazioni ha preso piede negli anni Novanta ed è culminata nel *Global Vaccine Action Plan* avallato da 194 nazioni in seno all’OMS per gli anni 2011-2020, un periodo ambiziosamente ribattezzato “*decade dei vaccini*”¹⁸. Di specifica rilevanza in tal senso è stata l’attività della Global Alliance for Vaccines and Immunization (“GAVI”), un partenariato pubblico-privato¹⁹ in cui interagiscono principalmente rappresentanti di Stati e di grandi imprese farmaceutiche, attivo nello sviluppo di piani di vaccinazione a prezzi contenuti destinati agli Stati più poveri.

29. Salva l’importanza di simili attività internazionali, e al netto delle campagne poste in essere da varie ONG su scale anche molto rilevanti, le attività di vaccinazione dipendono comunque in maniera preponderante dai singoli Stati, alle cui specifiche discipline e organizzazioni operative interne occorre dunque fare riferimento. Al riguardo, va altresì considerato che, mentre le attività di soggetti quali GAVI interessano paesi economicamente disagiati, tensioni relative ai prezzi dei vaccini di recente introduzione si stanno registrando in maniera crescente anche in Stati abbienti²⁰.

30. Tale situazione, resa più pressante dalla stretta alle risorse disponibili per i sistemi sanitari nazionali seguita alla crisi economica avviata nel 2008²¹, ha fatto sì che l’attenzione alle dinamiche economiche dei vaccini sia divenuta una questione di portata genuinamente internazionale. Tanto premesso, con riserva di tornare sul tema (*infra*, § 110), per quanto riguarda le politiche vaccinali

¹⁷ Cfr. Jean Stéphenne, *Vaccines as a Global Imperative – A Business Perspective*, in *Health Affairs*, vol. 30, n. 6, 2011, p. 1042 (<http://content.healthaffairs.org/content/30/6/1042.long>).

¹⁸ http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/. V. pure il rapporto 2014 *Assessment Report of the Global Vaccine Action Plan*, http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_DoV_GVAP_Assessment_report_2_014_English.pdf.

¹⁹ Cfr. <http://www.gavi.org/>.

²⁰ Cfr. Carly Helfand, *Could soaring vaccine prices spark Sovaldi-style payer pushback?*, in *Fierce Vaccines*, 10 luglio 2014 (<http://www.fiercevaccines.com/story/could-soaring-vaccine-prices-spark-sovaldi-style-payer-pushback/2014-07-10>).

²¹ L’impatto della “*Great Recession*” sulle politiche sanitarie ha da poco cominciato a essere studiato, perlopiù con riferimento agli Stati Uniti: v. Michael Reisch, *Social Policy and Social Justice*, Sage, New York 2014; Joel Teitelbaum, Sara Wilensky, *Essentials of Health Policy and Law*, Jones & Bartlett, Burlington 2015.

specificamente attinenti l'Italia si riporta qui di seguito un quadro normativo-regolamentare di riferimento, utile alla miglior considerazione delle dinamiche commerciali più oltre analizzate.

I.III Dall'obbligatorietà all'essenzialità dei vaccini in Italia

31. Nell'ordinamento italiano vige attualmente un regime di trattamento sanitario obbligatorio relativo ad alcuni vaccini e/o ad alcune categorie di cittadini, in particolare minorenni e soggetti esposti a particolari rischi nell'ambito delle proprie attività lavorative. Le relative somministrazioni sono fornite dal SSN attraverso le sue strutture organizzate a livello regionale, in quanto facenti parte dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria) introdotti a partire dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e implementati ai sensi del d.p.c.m. 29 novembre 2001; al proposito, va segnalato come una revisione dei LEA sia attesa a breve²².

32. Sempre nei LEA sono ricomprese le somministrazioni dei vaccini qualificati come (non obbligatori, bensì) raccomandati da appositi atti denominati PNPV (Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale, su cui v. in dettaglio *infra*, §§ 39 ss.). Le relative somministrazioni devono essere fornite a tutti i richiedenti e sono a carico delle Regioni, sulla base delle rispettive disponibilità finanziarie (v. art. 1, comma 34, legge 23 dicembre 1996, n. 662); per le restanti vaccinazioni (es. quelle effettuate in previsione di viaggi in aree esposte al rischio di determinate malattie) i costi vengono di solito sostenuti direttamente dai soggetti sottoposti ai trattamenti, ovvero dai rispettivi enti assicurativi privati.

²² In estrema sintesi, per LEA vanno intese le prestazioni e i servizi che il SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (c.d. *ticket*), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale: le Regioni possono inoltre utilizzare risorse proprie per garantire servizi e prestazioni ulteriori rispetto a quelle incluse nei LEA (per ulteriori informazioni v. Ministero della Salute, *Cosa sono i LEA*, febbraio 2013, http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1300&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea; per il processo di aggiornamento dei LEA attualmente in corso v. invece Camera dei Deputati, *Temì dell'attività parlamentare - Aggiornamento dei LEA*, ottobre 2015, [http://www.camera.it/leg17/561?appro=aggiornamento dei lea](http://www.camera.it/leg17/561?appro=aggiornamento%20dei%20lea)).

33. Il riferimento ai LEA è fondamentale per comprendere gli scenari correnti di domanda e offerta dei vaccini in Italia: dovendo garantire tali livelli, il SSN offre infatti in modo attivo e gratuito i (trattamenti a base dei) vaccini previsti nel PNPV senza distinzioni tra prodotti obbligatori o raccomandati, poiché tutti sono ritenuti per l'appunto essenziali. Tenuto conto dell'inclusione di un prodotto in tali livelli, la distinzione tra obbligatorietà e raccomandazione ha così perso gran parte della sua rilevanza, persistendo più come un retaggio formale di decisioni politiche ormai risalenti che come espressione delle prassi sanitarie correnti²³.

34. L'obbligatorietà delle vaccinazioni in Italia discende in effetti da un complesso combinato normativo²⁴, sedimentatosi nel corso del tempo sin da ben prima dell'istituzione del SSN (avvenuta con la legge 23 dicembre 1978, n. 833) e dell'adozione dei piani internazionali sopra menzionati, con una portata

²³ La tendenza alla raccomandazione dei vaccini, più che alla loro obbligatorietà, è stabilita a livello globale: con riferimento all'UE risulta che 15 degli attuali 27 stati membri non abbiano programmi di vaccinazioni obbligatorie, mentre i restanti 12 prevedono almeno una vaccinazione obbligatoria. Secondo quanto rilevato da una recente ricerca, *"Mandatory vaccination may be considered as a way of improving compliance to vaccination programmes. However, compliance with many programmes in Europe is high, using only recommendations. More information about the diversity in vaccine offer at European level may help countries to adapt vaccination strategies based on the experience of other countries. However, any proposal on vaccine strategies should be developed taking into consideration the local context habits"* (Manon Haverkate et al., *Mandatory and Recommended Vaccination in the EU, Iceland and Norway: Results of the VENICE 2010 Survey on the Ways of Implementing National Vaccination Programmes*, in *Eurosurveillance*, n. 22, 2012, p. 1, <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N22/art20183.pdf>).

²⁴ Per quanto riguarda la popolazione minorenni, il primo obbligo, relativo alla vaccinazione anti-difterica, risale infatti alla legge 6 giugno 1939, n. 891, anche se la pratica di campagne effettive fu rinviata a dopo la fine della seconda guerra mondiale. Con la legge 4 febbraio 1966, n. 51, venne resa obbligatoria la vaccinazione anti-poliomielitica, da effettuarsi entro il primo anno di età dell'individuo, prevedendo apposite sanzioni a carico dei genitori in caso di inosservanza e la necessità della relativa certificazione per l'ammissione alla scuola dell'obbligo. La legge 5 marzo 1963, n. 292, introdusse l'obbligo della vaccinazione anti-tetanica, mentre la legge 27 aprile 1981, n. 166, anticipò al terzo mese di vita la sottoposizione a tutte le vaccinazioni fino a quel momento obbligatorie, oltre a estendere per le stesse gli obblighi di certificazione a fini scolari. La legge 27 maggio 1991, n. 165, infine, ha introdotto l'obbligatorietà della vaccinazione anti-epatite B, esteso le obbligazioni vaccinali complessive a tutti i cittadini stranieri residenti e disposto la costituzione di un archivio vaccinale presso le unità locali del SSN. Con riferimento alla popolazione adulta, appositi interventi normativi hanno reso obbligatoria per particolari tipologie di lavoratori le seguenti vaccinazioni: anti-tetanica (legge 5 marzo 1963, n. 292); anti-meningococcica, antitifica, antidiftero-tetanica, anti-morbillo, anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia (decreto Ministro della Difesa, 19 febbraio 1997).

concreta che si è progressivamente ridimensionata negli ultimi decenni. L'avvio di tale contro-tendenza può farsi risalire con buona approssimazione all'eliminazione degli obblighi di certificazione degli adempimenti vaccinali ai fini dell'iscrizione dei minori alla scuola dell'obbligo, stabilita dal D.P.R. 26 gennaio 1999, n. 355.

35. Anche l'affermarsi delle autonomie locali, a partire dalla riforma del titolo V della Costituzione del 2001, ha molto contribuito a erodere l'effettiva obbligatorietà delle vaccinazioni prevista a livello nazionale. L'atto di maggior rilevanza in tal senso è la L.R. 23 marzo 2007, n. 7, con cui la Regione Veneto, a decorrere dal 1 gennaio 2008, ha disposto nel proprio territorio la sospensione degli obblighi di vaccinazione per tutti i nuovi nati. Secondo quanto comunicato dalla Regione, tale scelta è dipesa dalla considerazione che l'obbligatorietà sia un concetto ormai desueto, legato storicamente non tanto all'importanza terapeutica dei prodotti vaccinali quanto alla necessità per le amministrazioni pubbliche di rendere disponibile per l'intera popolazione l'accesso a un numero minimo di vaccinazioni²⁵. Diverse altre Regioni hanno comunicato una posizione analoga a quella appena riportata²⁶.

²⁵ Cfr. verbale di audizione della Regione Veneto, 11 agosto 2015, p. 3. La caratteristica culturale propria dell'opzione vaccinale obbligatoria è stata confermata anche da altri soggetti ascoltati in audizione, secondo i quali *“sul trend delle vaccinazioni potrebbe aver influito, oltre a varie campagne di disinformazione, anche l'impossibilità 'culturale' per le istituzioni sanitarie di introdurre nuovi interventi vaccinali come obbligatori, essendosi chiusa ormai da tempo la stagione in cui si potevano operare interventi di 'polizia sanitaria'. La conseguenza è stata che, per introdurre nuovi prodotti nei piani di vaccinazione, non potendoli stabilire obbligatori, li si è qualificati come 'altamente raccomandati', senza una chiara ragione "tecnica" per definire categorie diversificate”* (verbale di audizione del prof. Federico Spandonaro, docente di economia sanitaria presso l'Università di Roma-Tor Vergata, 12 novembre 2015, p. 2).

²⁶ Nelle loro risposte a richieste di informazioni, le Regioni Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Valle d'Aosta, Emilia-Romagna, Piemonte, Basilicata, e Provincia Autonoma di Trento hanno - con una formula comune - considerato che la distinzione tra vaccinazioni obbligatorie e facoltative sarebbe *“antistorica”*, quindi da superare *“con l'adozione di uno strumento normativo che, abrogando le norme precedenti e rivedendo il concetto di obbligatorietà, classifichi e definisca in modo univoco tutte le vaccinazioni che il PNPV prevede che siano offerte in modo attivo e gratuito sull'intero territorio nazionale”*. Per quanto riguarda le coperture vaccinali, proiezioni aggiornate distinte per singoli vaccini e Regioni sono mantenute dall'Istituto Superiore di Sanità (cfr. *Epicentro - Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica*, http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_Ita.asp).

36. I rappresentanti di AIFA, richiesti di un parere in proposito, hanno sostenuto l'opportunità di abbandonare il criterio sin qui seguito di una distinzione tra vaccini obbligatori e raccomandati per adottare nei PNPV un sistema più flessibile e perciò meglio adatto, da un lato, a rispondere in maniera consapevole alle tensioni di tipo culturale sempre più evidenti in tema di vaccinazioni, dall'altro a mantenere l'offerta di prodotti vaccinali da parte del SSN adeguata alle obiettive caratteristiche epidemiologiche del paese. In questo senso, è stato rilevato che *“andrebbe probabilmente presa in considerazione una soluzione di graduazione di raccomandabilità dei vaccini, con chiari indici di priorità per quelle vaccinazioni che effettivamente rispondono a esigenze sanitarie primarie”*²⁷.

37. Al riguardo, appare opportuno considerare che simile soluzione, così come più in generale ogni intervento dei decisori pubblici competenti che induca a una più agevole percezione nella popolazione dell'importanza delle vaccinazioni in termini di profilassi, risulta pienamente condivisibile, anche alla luce della necessità di (1) porre rimedio a possibili criticità emergenti nel raggiungimento degli obiettivi di vaccinazione sufficienti a garantire il rispetto delle soglie di immunità di gregge, (2) rispondere in maniera efficace a eventuali emergenze epidemiologiche²⁸.

38. Tanto rilevato in generale, tenuto conto della predetta inclusione di vaccini nei LEA appare ragionevole ritenere che, fatto salvo un nucleo imprescindibile di vaccini funzionali al mantenimento a livello nazionale di condizioni minime di sicurezza epidemiologica, nucleo di fatto ancora incentrato sui prodotti a suo tempo qualificati come obbligatori, la categoria dell'essenzialità sia la meglio adatta a esprimere l'effettiva rilevanza di un

²⁷ Cfr. verbale di audizione di AIFA, 15 dicembre 2015, p. 2.

²⁸ Per un caso recente, rappresentato da un numero di casi relativamente elevato di infezioni da meningococco C registrato rispetto agli anni precedenti in una specifica regione, v. la lettera circolare n. 5783 del Ministero, *Malattia invasiva da Meningococco C in Toscana - Potenziamento della segnalazione di casi e indicazioni per chi si reca in Toscana*, 1 marzo 2016 (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionid=kSB2W5OviTai7tYMuHz4Lw...sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=54329&parte=1%20&serie=>). Con riferimento all'incremento di casi di morbillo occorso in Italia, v. poi la seguente nota ufficiale rilasciata dall'OMS, *National stakeholders and international experts team up to tackle measles and rubella in Italy*, 20 marzo 2015 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/news/news/2015/03/national-stakeholders-and-international-experts-team-up-to-tackle-measles-and-rubella-in-italy>)

prodotto nell'ambito delle politiche vaccinali nazionali. Alla luce di tale categoria si prenderà dunque in considerazione la questione della scelta dei prodotti forniti dal SSN, nella prospettiva degli effetti concorrenziali delle relative decisioni adottate dai soggetti competenti.

I.IV I Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale

39. Al momento in cui la presente indagine conoscitiva viene licenziata, la normativa nazionale vigente prevede le seguenti vaccinazioni essenziali destinate in prevalenza alla popolazione minorile (il relativo statuto normativo di somministrazione verrà qui di seguito specificato con l'indicazione obbligatorio, "o", ovvero raccomandato, "r"):

1. anti-difterite (o);
2. anti-tetano (o);
3. anti-poliomielite (o);
4. anti-epatite B (o);
5. anti-pertosse (r);
6. anti-morbillo (r);
7. anti-rosolia (r);
8. anti-parotite (r);
9. hi-B (r);
10. anti-papillomavirus (HPV) (r);
11. anti-pneumococco (PCV) (r);
12. anti-meningococco tipo C (r);
13. anti-varicella (r)²⁹.

40. Le predette vaccinazioni sono tutte quelle ricomprese nell'ultimo PNPV formalmente approvato, ovvero l'atto di programmazione generale che – come avviene nella generalità degli altri paesi³⁰ – stabilisce il calendario di riferimento

²⁹ Per informazioni più dettagliate in proposito v. le schede disponibili presso il sito del Ministero: http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=41&area=Vaccinazioni.

³⁰ Per confronti dei piani/calendari vaccinali attualmente esistenti in Europa v. il database mantenuto dallo European Centre for Disease Prevention and Control, un'agenzia indipendente della UE istituita nel 2004 con l'obiettivo di sostenere e sviluppare le politiche sanitarie epidemiologiche: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

per le relative somministrazioni, perlopiù destinate a minorenni. In ambito medico-sanitario il PNPV assume inoltre un ruolo di linee guida ufficiali da cui, ai sensi della normativa vigente, discendono dirette conseguenze giuridiche³¹. Nella prospettiva concorrenziale che qui interessa, al PNPV è invece da attribuirsi una fondamentale funzione d'indirizzo generale della domanda di prodotti vaccinali, posto che la qualifica di essenzialità riconosciuta a una vaccinazione le attribuisce pure una sorta di garanzia di acquisto da parte del SSN per tutta la durata pluriennale del piano.

41. Per quanto riguarda il profilo formale, il PNPV è un accordo stipulato tra il Ministero e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano ("Conferenza Stato-Regioni"). Tre sono stati i PNPV sin qui implementati, e un quarto risulta al momento in fase di discussione avanzata.

42. Il primo PNPV è stato adottato nel 1999 in relazione al periodo 1999-2000, ma ha avuto vigenza prorogata fino al 2005, quando la Commissione Nazionale Vaccini del Ministero ha avvertito l'esigenza di procedere a un suo aggiornamento a fronte de: (1) la disponibilità di nuovi vaccini; (2) il sopravvenuto ingresso nella UE di Stati portatori di particolari problematiche vaccinali; (3) le modifiche occorse nei rapporti tra amministrazioni centrali e territoriali a seguito delle modifiche costituzionali del 2001³².

³¹ Secondo quanto emerso nel corso delle audizioni, "a fronte della normativa vigente – in particolare il c.d. decreto Balduzzi (d.l. 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189) con i suoi riferimenti alla portata esimente del rispetto di linee guida e buone pratiche da conseguenze per il professionista in termini di colpa medica – il PNPV rappresenta di fatto la linea guida fondamentale in materia di vaccini" (verbale di audizione del dott. Vittorio Demicheli, vicedirettore della Direzione Regionale Sanità della Regione Piemonte, 23 dicembre 2015, p. 2).

³² Cfr. Nicola Nicolotti et al., *Introduzione di un nuovo vaccino nel contesto di prevenzione italiano e regionale*, in *Italian Journal of Public Health*, n. 4, 2009, pp. 34 ss. (<http://www.ijph.it/pdf/27/034.pdf>). Secondo altri autori, "nel primo documento [del 1999] dedicato alla pianificazione e all'organizzazione delle strategie vaccinali l'enfasi era sulla necessità di adeguare il nostro Paese agli standard e ai risultati già raggiunti in altri Paesi europei secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Progressivamente gli obiettivi si sono spostati su questioni legate al contesto locale" (Alberto Tozzi, Marta Ciofi degli Atti, *Cosa c'è dentro il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014*, in *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*, n. 3, 2012, p. 25, http://www.siaip.it/upload/riap/1428_Piano_Nazionale_Prevenzione_Vaccinale_2012-2014.pdf).

43. Il secondo PNPV, adottato nel 2005 e originariamente previsto per coprire un triennio ma prorogato fino al 2012, è stato caratterizzato da un forte decentramento delle attività operative e decisionali: le Regioni hanno infatti avuto il compito di definire strategie vaccinali appropriate per le proprie specifiche condizioni, sia epidemiologiche che di spesa sanitaria, con l'adozione di appositi – e autonomi – calendari vaccinali. Ciò ha avuto conseguenze rilevanti rispetto alla somministrazione di prodotti innovativi, quali i vaccini anti-HPV destinati alla prevenzione di patologie tumorali: la loro introduzione in Italia è infatti avvenuta nel 2007, nelle more dell'approvazione del nuovo PNPV, a mezzo di un calendario predisposto dal Ministero e recepito da un'apposita intesa della Conferenza Stato-Regioni³³.

44. Nel 2012 è stato quindi adottato un nuovo PNPV, relativo al periodo 2012-2014 ed espressamente qualificato come *“strumento tecnico di supporto operativo all'accordo tra Stato e Regioni in tema di diritto alla prevenzione di malattie per le quali esistono vaccini efficaci e sicuri, diritto che deve essere garantito a tutti i cittadini del Paese, indipendentemente dalla regione di residenza, ai sensi dell'articolo 32 della Costituzione”*³⁴. Obiettivo di tale PNPV è stato quello di armonizzare le diverse strategie vaccinali stabilitesi in Italia a seguito della regionalizzazione occorsa con il precedente piano, e insieme superare le disparità di accesso alle vaccinazioni radicatesi sul territorio, di fatto tali da pregiudicare il rispetto uniforme dei LEA su base nazionale³⁵.

45. A seguito della scadenza del PNPV 2012-2014, sono state avviate le attività per l'adozione di un nuovo PNPV destinato a coprire il periodo 2016-2018; il relativo atto è stato redatto da un apposito gruppo di lavoro nominato dal Ministro della Salute presso il Consiglio Superiore della Sanità e composto

³³ Cfr. Rosaria Silvestri, *Breve storia della politica vaccinale anti-HPV in Italia*, in *Italian Journal of Public Health*, vol. 3, n. 8, 2014, p. 7 (<http://www.ijph.it/pdf/97/129.pdf>).

³⁴ Cfr. Ministero della Salute, *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014*, p. 3 (http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf).

³⁵ Si rileva come anche la Corte Costituzionale abbia preso atto della peculiarità di tale situazione, fino a segnalare che *“proprio per assicurare l'uniformità delle prestazioni che rientrano nei livelli essenziali di assistenza (LEA), spetta allo Stato determinare la ripartizione dei costi relativi a tali prestazioni tra il Servizio sanitario nazionale e gli assistiti, sia prevedendo specifici casi di esenzione a favore di determinate categorie di soggetti, sia stabilendo soglie di compartecipazione ai costi, uguali in tutto il territorio nazionale”* (Corte Cost., sent. 13 giugno 2008, n. 203).

da personalità scientifiche, una rappresentanza delle amministrazioni regionali e di alcune società scientifiche³⁶. Secondo quanto comunicato dal Ministero nel corso dell'indagine, dal nuovo PNPV sono attesi un ulteriore passo avanti verso l'omogeneità dell'offerta vaccinale a livello nazionale e positivi effetti di *cost saving* complessivi, inclusivi anche dei costi evitati per la prevenzione di gravi patologie³⁷. Sotto il profilo specifico dell'offerta vaccinale, il nuovo PNPV prevede alcune significative novità, ovvero l'introduzione tra i vaccini raccomandati di alcuni nuovi vaccini e l'estensione a nuove fasce di popolazione di vaccinazioni già ricomprese nel precedente piano (anti-PCV; anti-HPV), da cui dovrebbe discendere l'allargamento dell'offerta vaccinale essenziale, rispetto a quella attuale (*supra*, § 39), anche ai seguenti prodotti:

14. *herpes zoster* (r);
15. rotavirus (r);
16. meningococco (r).

46. Il documento è stato presentato in sede di Conferenza Stato-Regioni nell'ottobre 2015, ma il Ministero dell'Economia e delle Finanze ne ha chiesto un riesame relativamente ai preventivi di spesa. Alla data di approvazione della presente indagine, il nuovo PNPV non è ancora stato formalmente approvato: è peraltro possibile che ciò avvenga a breve, ma successivamente alla revisione dei LEA, rispetto ai quali sarebbe in esame l'inclusione tra le prestazioni essenziali di prevenzione anche dei vaccini di nuova introduzione/estensione ai sensi del nuovo PNPV³⁸.

³⁶ Si tratta, nello specifico, delle società scientifiche che hanno prodotto nel 2014 un documento di raccomandazioni vaccinali denominato *Calendario Vaccinale per la Vita* (<http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-la-vita-2014-FINALE-2%C2%B0-EDIZIONE-2014.pdf>), e segnatamente la Società Italiana di Pediatria, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, la Federazione Italiana Medici Pediatri e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (informazioni tratte dal verbale di audizione del Ministero, 1 luglio 2015, pp. 1-2).

³⁷ Cfr. verbale di audizione del Ministero, cit., pp. 2-3.

³⁸ "Nel corso dell'audizione del 4 febbraio 2015, presso la Commissione Igiene e sanità del Senato, sono stati illustrati in maggiore dettaglio i contenuti dello schema di D.P.C.M. di aggiornamento dei LEA. Per quanto riguarda l'area della prevenzione collettiva e della sanità pubblica, è stata aggiunta una lista di prestazioni, comprendente alcune vaccinazioni (meningococco, pneumococco, varicella, HPV)" (cfr. Camera dei Deputati, *Temi dell'attività Parlamentare - Aggiornamento dei LEA* cit.).

47. Simili complessità e difficoltà di accordo danno la misura della rilevanza che le decisioni di inclusione di vaccini tra le prestazioni essenziali fornite dal SSN – al di là dei profili più propriamente medico-sanitari, di cui la presente indagine evidentemente non si occupa – possono avere in termini di bilancio della spesa pubblica. In effetti, secondo stime circolate al riguardo la nuova offerta vaccinale prevista dal PNPV porterà a un sostanziale raddoppio della spesa annua a carico del SSN, attualmente prossima ai 300 milioni di euro (in proposito v. meglio *infra*, § 151), per arrivare a oltre 600 milioni di euro³⁹.

I.IV.I Sull'inclusione di prodotti in piani vaccinali

48. A fronte della predetta rilevanza in termini di effetti sia sulla finanza pubblica che sulle dinamiche concorrenziali dell'inclusione di una vaccinazione tra le prestazioni essenziali fornite dal SSN ai sensi del LEA e nel calendario stabilito dal PNPV, risulta opportuno considerare in maggiore dettaglio le modalità con cui le relative decisioni di selezione vengano o possano essere adottate dalle autorità competenti. A questo proposito, riferimento privilegiato è un documento di recente adottato dall'OMS, con cui la massima autorità sanitaria mondiale ha stabilito una serie di criteri di riferimento fondamentali⁴⁰.

49. Il documento provvede in primo luogo a un'opportuna specificazione dei diversi possibili casi d'introduzione di un vaccino, rispetto a ciascuno dei quali possono variare anche sensibilmente sia gli elementi da prendere in considerazione che le conseguenze ipotizzabili in termini di bilanci economico-sanitari⁴¹. Nel complesso, l'analisi raccomandata risulta incentrata su un processo decisionale "*evidence-based*" volto a introdurre un prodotto in maniera

³⁹ Cfr. gli articoli *Costi, obblighi, sanzioni e obiettivi. Ecco cosa prevede il Piano Vaccini 2016-2018, e Piano vaccini. Nuovo rinvio del Mef*, entrambi in *QuotidianoSanità*, 5 novembre 2015 (http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?approfondimento_id=6868; http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=33054).

⁴⁰ OMS, *Principles and Considerations for Adding a Vaccine to a National Immunization Programme*, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf).

⁴¹ A seconda dei casi, infatti, i decisori competenti possono considerare l'introduzione di: (1) un vaccino non ancora presente nel piano di immunizzazione vigente; (2) una nuova formulazione di un vaccino già esistente; (3) una nuova modalità di somministrazione di un vaccino già esistente; (4) una nuova combinazione di vaccini (cfr. WHO, *Principles*, cit., p. 2).

economicamente sostenibile, e al contempo coordinata con le altre componenti e gli obiettivi del sistema sanitario⁴².

50. Per quanto riguarda la considerazione degli attributi economico-finanziari degli interventi sanitari (compresa la somministrazione di farmaci/vaccini), un ruolo sempre più rilevante viene riconosciuto nei principali ordinamenti sanitari al c.d. *Health Technology Assessment* ("HTA"), un complesso di tecniche di analisi volte a stabilire per così dire il "valore d'uso" dei prodotti, sia per il paziente che per il sistema sanitario nel suo complesso⁴³. Alla HTA si sono nel tempo affiancate modalità di analisi riconducibili ora a valutazioni economico-sanitarie (*Health Economic Evaluation*), ora ad analisi d'impatto finanziario sui bilanci dei sistemi sanitari nazionali (*Budget-Impact Analysis*)⁴⁴.

⁴² "The key issues to be considered before deciding to introduce a vaccine can be grouped into three areas. The first area concerns the disease that the vaccine in question targets – whether it is a public health priority, the magnitude of the disease burden in the country and the existence and effectiveness of other strategies for preventing and controlling the disease. The second area relates to the vaccine – its safety, performance and other characteristics; its economic and financial attributes (cost, affordability, and cost-effectiveness); and whether the country can expect a reliable supply of the vaccine. The third area concerns the capacity of the immunization programme and underlying health system to successfully introduce the vaccine and to be able to continue to deliver it over the long term" (WHO, *Principles*, cit., p. 12).

⁴³ Cfr. Fabio Pammolli, Gianluca Baio, Armando Rungi, *Il prezzo delle specialità medicinali alla luce di alcune recenti tendenze*, in *Mercato Concorrenza Regole*, vol. 16, n. 2, 2014, p. 274.

⁴⁴ In estrema sintesi, nella *Health Economic Evaluation* rientrano le analisi di: (1) effettività dei costi (*cost-effectiveness analysis*); (2) costi-benefici (*cost-benefit analysis*); (3) costi-utilità (*cost-utility analysis*). Nel primo caso saranno tipicamente svolte comparazioni di costi e risultati di due o più interventi sanitari: assumendo l'ipotesi più semplice d'introduzione di un nuovo vaccino, l'analisi standard confronterà dunque tale eventualità con lo *status quo* precedente, ovvero nessun vaccino. Di solito si utilizzano per unità di misura delle analisi i c.d. QALY (*quality adjusted life years*), quando l'unità sia invece di tipo monetario si parlerà più propriamente di analisi costi-benefici, le quali richiedono di assolvere il difficile compito di assegnare un valore monetario a grandezze soggettive complesse, quali anni di vita perduti per morte, invalidità, ecc. L'analisi costo-utilità, infine, è simile a quella di effettività dei costi in quanto volta a stimare i miglioramenti apportati da un intervento sanitario alla qualità della vita, ma in maniera tale da poter procedere alla comparazione dello stesso anche con interventi/spese non correlate in senso stretto alla sanità (es. introduzione di un nuovo vaccino vs. potabilizzazione delle acque). Per un inquadramento del tema con specifico riferimento ai vaccini, cfr. Steven Black, *The Role of Health Economic Analyses in Vaccine Decision Making*, in *Vaccine*, vol. 31, 2013, pp. 6046 ss. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1301092X>). Per un'introduzione alla *Budget-Impact Analysis*, che in prospettiva mira a consentire più efficienti allocazioni delle risorse scarse a disposizione dei sistemi sanitari, ma le cui modalità di analisi sono ancora in attesa di pervenire a una definizione pienamente condivisa, v. invece Livio Garattini, Katelijne van de Vooren, *Budget Impact Analysis in Economic Evaluation: a Proposal for a*

51. Per quanto restino rilevanti il tasso di arbitrarietà persistente in simili analisi⁴⁵ e, più in generale, l'opportunità di non appiattare le decisioni in materia di politiche vaccinali su considerazioni puramente economiche⁴⁶, è da ritenersi che il ricorso a HTA e strumenti di analisi d'impatto economico-finanziario avrà un ruolo sempre più importante nelle modalità di definizione dei servizi sanitari nel loro complesso⁴⁷, e dei programmi di vaccinazione nello specifico.

52. Tenuto conto di quanto appena rilevato, alla luce della tendenziale periodicità con cui documenti di programma – quali in Italia i PNPV – vengono adottati appare inoltre opportuna la ricomprensione al loro interno di analisi di profittabilità economico-finanziaria *ex post* rispetto alle *performance* dei vaccini di più recente introduzione: simili valutazioni, infatti, appaiono suscettibili di svolgere una rilevante e positiva pressione concorrenziale sulle imprese produttrici di tali prodotti rispetto alle condizioni di vendita e fornitura, oltre evidentemente a svolgere un doveroso servizio di rendicontazione delle spese sostenute per fini di salute pubblica con l'impiego di denaro pubblico.

53. Rispetto all'esercizio della selezione dei prodotti ai fini dell'inclusione nei piani nazionali di prevenzione e più ancora in generale in strumenti di

Clearer Definition, in *The European Journal of Health Economics*, vol. 12, 2011, pp. 499 ss. (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-011-0348-5#page-1>).

⁴⁵ "The decision-makers' valuation of a unit of health gain (or ceiling ratio) is important in cost-effectiveness analyses as the relative value against which acceptability is defined, although in practice, values are usually chosen arbitrarily. WHO's Commission on Macroeconomics and Health considers that a cost/DALY [Disability-Adjusted Life-Year] averted of less than the gross national income (GNI) per capita of the country or region is "very cost-effective", while a cost/DALY averted of less than three times the GNI is "cost-effective" – that is, a worthwhile investment. Interventions with lower cost-effectiveness ratios are better investments than those with higher ones from an economic perspective." (OMS, *Principles*, cit., p. 31).

⁴⁶ Per una rassegna aggiornata di considerazioni in proposito, v. Jason Schwartz, Adel Mahmoud, *When Not All That Counts Can Be Counted: Economic Evaluations and the Value of Vaccination*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, pp. 208 ss.

⁴⁷ Rispetto a tale tendenza molto rileva l'esperienza maturata da parte di autorità istituite in altri paesi con l'apposito compito di valutare le innovazioni farmaceutiche anche in termini di costo-effettività delle cure, al fine di meglio orientare le politiche di approvvigionamento e fornitura dei rispettivi sistemi sanitari; per una rassegna aggiornata v. Valérie Paris, Annalisa Belloni, *Value in Pharmaceutical Pricing*, in *OECD Health Working Papers no. 63*, luglio 2013 ([http://www.cesibiotech.com/files/+10C_Value%20in%20pharma%20pricing_DELSA_HEA_WD_HWP\(2013\)4.pdf](http://www.cesibiotech.com/files/+10C_Value%20in%20pharma%20pricing_DELSA_HEA_WD_HWP(2013)4.pdf)).

garanzia di somministrazione, quali in Italia i LEA, è il caso infine di considerare pure come vadano garantite nella maniera più rigorosa, da un lato, l'indipendenza di giudizio dei soggetti decisori, dall'altro la rappresentanza degli enti che si troveranno a dover sostenere in concreto gli effetti economici delle scelte così effettuate⁴⁸. Con specifico riferimento al PNPV, vale rilevare come nella versione adottata nel 2012 si fosse espressamente previsto in tal senso un dettagliato percorso decisionale⁴⁹, che tuttavia non risulta essere stato seguito per la definizione della nuova versione.

54. Sempre in relazione al nuovo PNPV 2016-2018, vale richiamare quanto rilevato dai rappresentanti di AIFA in sede di audizione, secondo cui *“per quanto riguarda le modalità d'inclusione di un prodotto vaccinale in un piano di prevenzione nazionale [...] sarebbe opportuno lo svolgimento di approfondite valutazioni di HTA al fine di valutare l'effettiva sussistenza di un positivo rapporto non solo di rischi/benefici ma pure di costi/opportunità”*⁵⁰. Simili avvertenze, più di recente sostanzialmente ribadite anche in un intervento pubblico⁵¹, risultano dettate, da un lato, dalle tensioni ricorrenti nella disponibilità di risorse economiche per il SSN, e, dall'altro, dalle tendenze commerciali riscontrabili nei

⁴⁸ Quanto al primo profilo, merita richiamare pure la posizione più volte espressa dalla Corte Costituzionale circa l'opportunità che *“decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere «l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici»*” (cfr. sent. n. 274 del 1 dicembre 2014, che a sua volta richiama la sent. n. 282 del 19 giugno 2002).

⁴⁹ *“Gli organi tecnici incaricati dal Ministero della Salute e dalle Regioni effettuano il reperimento e l'analisi delle informazioni necessarie a completare le valutazioni indicate negli 8 punti del metodo operativo sopra descritto verificando l'attendibilità e l'indipendenza delle fonti utilizzate. L'istruttoria si conclude con la proposta di un giudizio finale che viene sottoposto all'esame del Coordinamento Interregionale della prevenzione e del Ministero della Salute”* (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012 – 2014, p. 13, http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf).

⁵⁰ Cfr. verbale di audizione di AIFA, 15 dicembre 2015, p. 2. In letteratura sono peraltro già rinvenibili studi specificamente dedicati al tema rispetto alla situazione nazionale: cfr. Roberto Gasparini et al., *Health Technology Assessment e vaccinazioni in Italia*, in *Global & Regional Health Technology Assessment*, vol. 1, 2014, pp. 16 ss. (http://www.afihcs.com/attachments/article/21/GRHTA_14_0003.pdf).

⁵¹ Cfr. Mario Melazzini, Luca Pani, *Strategie di immunizzazione e l'importanza di definire un prezzo sostenibile per i vaccini*, in *AIFA Editorial*, 23 febbraio 2016 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/strategie-di-immunizzazione-e-l%27importanza-di-definire-un-prezzo-sostenibile-i-vaccini>).

prodotti vaccinali, condizionate in maniera diretta nei singoli ordinamenti dai relativi piani nazionali, come si vedrà meglio nel capitolo seguente.

II. INDUSTRIA E OFFERTA DI VACCINI

55. La prevenzione vaccinale è tema di grande e persistente interesse pubblico: non sorprende, dunque, che l'industria di riferimento sia stata tradizionalmente caratterizzata da attività di ricerca sostenute da attività e fondi pubblici o quantomeno misti⁵², cui hanno fatto seguito per lungo tempo logiche di sviluppo e distribuzione dei prodotti rispondenti più a finalità di tutela e promozione della sanità pubblica che di puro sfruttamento economico, in linea con la natura di bene di merito tipicamente riconosciuta alle attività di vaccinoprofilassi⁵³.

56. Tale situazione, tuttavia, è progressivamente mutata negli ultimi decenni con una radicalizzazione della distinzione tra la conduzione delle attività di ricerca di base, ancora fortemente dipendenti da fondi pubblici e/o universitari⁵⁴, e la gestione delle fasi ulteriori del processo di sviluppo, culminanti con la commercializzazione dei prodotti, assunta da grandi imprese farmaceutiche private. Di fatto, pare legittimo operare una distinzione nelle fasi di ricerca e sviluppo (*Research & Development*, "R&D") nel senso di ricondurre in maniera ancora preminente la "R" al settore pubblico o comunque

⁵² Per un caso esemplare in tal senso cfr. Jonathan Simon, *The Origin of the Production of Diphtheria Antitoxin in France, Between Philanthropy and Commerce*, in *Dynamis*, vol. 27, 2007, pp. 63 ss. (<http://www.raco.cat/index.php/Dynamis/article/view/114298>).

⁵³ Un esempio significativo di tale impostazione si rinviene ancora in una decisione della Commissione UE resa nella prima metà degli anni Novanta, quando, nel prendere in esame le caratteristiche industriali del settore, viene espressamente considerato che, nella scelta dei fornitori per gli acquisti di vaccini destinati ai programmi di immunizzazione pubblica, è riscontrabile una "preferenza tradizionale per il produttore nazionale che è spesso strettamente legato allo Stato" (Commissione UE, dec. 6 ottobre 1994, IV/34.776 - *Pasteur-Mérieux/Merck* cit., § 55).

⁵⁴ Da ultimo, nelle fasi iniziali di ricerca si riscontra la presenza crescente di piccole imprese c.d. *biotech*, sorte perlopiù come *spin-off* universitarie, il cui numero effettivo a livello globale viene comunque stimato nell'ordine di poche decine (cfr. Gordon Douglas, Vijay Samant, *The Vaccine Industry*, in Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit (a cura di), *Vaccines* cit., pp. 35 ss.). Secondo una recente analisi del settore, "Small and medium-size companies, including spin-outs from academic research centers, played an important role in innovative research and discovery, although late-stage vaccine trials remained dominated by large companies" (Thomas Hwang, Aaron Kesselheim, *Vaccine Pipeline Has Grown During The Past Two Decades With More Early-Stage Trials From Small And Medium-Size Companies*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, pp. 223-224).

tendenzialmente *non-profit* (es. ricerca universitaria), e la “D” alle attività del settore privato.

57. Unitamente ai processi di fusione e acquisizione ricorrenti nel settore farmaceutico degli ultimi due decenni, la tendenza appena richiamata ha portato all’instaurazione nell’industria vaccinale di un oligopolio fortemente concentrato, caratterizzato dalla presenza di imprese statunitensi ed europee con impianti di produzione dislocati in tutto il mondo e in grado di rifornire, a partire dagli stessi, una domanda genuinamente globale. Più di recente, peraltro, si riscontra l’emergere di alcune grandi imprese localizzate in Asia e Oceania e attive sia nello sviluppo che nella produzione di vaccini, dichiaratamente intenzionate ad ampliare le proprie attività di commercializzazione oltre i rispettivi ambiti geografici d’origine⁵⁵.

58. Per quanto riguarda la specifica situazione italiana, l’industria vaccinale presenta un tradizionale radicamento nel paese e ha mantenuto rilevanti attività sotto il profilo produttivo e della ricerca. Secondo un contributo alla presente indagine pervenuto nell’ambito della *call for inputs*, il settore dei vaccini italiano si presenta solido, con esportazioni che, nel 2014, hanno raggiunto un valore di 516 milioni di euro, con una crescita del 25,3% rispetto al 2013; da ormai diversi anni, inoltre, i vaccini registrano un saldo positivo con l’estero, indice di una riconosciuta specializzazione produttiva dell’Italia a livello internazionale⁵⁶. Con riferimento agli assetti proprietari, si ricorda come il principale operatore storico – l’Istituto Sclavo, fondato a Siena nel 1904 – sia stato acquisito sin dai primi anni Novanta da un gruppo multinazionale: ne è seguita una sostanziale internazionalizzazione delle attività di riferimento fino alla loro confluenza nel gruppo GSK, il quale ha di recente acquisito anche un’altra impresa *biotech* italiana dotata di rilevanti attività di ricerca e impianti produttivi⁵⁷.

⁵⁵ Cfr. Gordon Douglas, Vijay Samant, *The Vaccine Industry* cit., p. 36.

⁵⁶ Cfr. Farindustria, *Contributo delle imprese del farmaco all’indagine sui vaccini per uso umano*, 10 luglio 2015, p. 4.

⁵⁷ Cfr. AGCM, dec. n. 322 del 13 gennaio 1992, C322 - *Ciba Geigy/Biocine Sclavo*; dec. n. 2685 del 10 gennaio 1995, C1852 - *Ciba Biotech Partnership/Chiron Corporation*; Marco Giorgetti, *Vaccini, GlaxoSmithKline acquisisce l’italiana Okairos*, in *AboutPharma*, 30 maggio 2013 (<http://www.aboutpharma.com/blog/2013/05/30/vaccini-glaxosmithkline-acquisisce-l-italiana-okairos/>).

II.1 Principali operatori e andamento del settore

59. Nel suo complesso, in base a stime relative all'anno 2014 l'industria dei vaccini genera un fatturato mondiale superiore ai 23 miliardi di euro, fatturato peraltro ritenuto destinato a una forte crescita, con stime per il 2020 fino a 35 miliardi di euro⁵⁸: ciò a fronte di un posizionamento dei vaccini in una fascia di rendimento sempre più elevata, con almeno sei prodotti attualmente capaci di generare fatturati superiori a 1 miliardo di dollari ciascuno (soglia di rilevanza applicata nel settore farmaceutico per individuare prodotti c.d. *blockbuster*), e alte aspettative rispetto allo sviluppo dei vaccini terapeutici⁵⁹.

60. Nel contesto globale sin qui delineato, i principali operatori risultano essere i seguenti:

1. Merck & Co. Inc. (anche nota come Merck, Sharp & Dome, "MSD"), una *public company* quotata presso la borsa di New York e a capo di un gruppo multinazionale con sede principale negli USA. MSD costituisce allo stato il principale produttore di vaccini a livello mondiale in termini di valore economico, con un fatturato complessivo pari a circa 5,75 miliardi di euro nel 2014 (+8% rispetto al 2013)⁶⁰. Al proposito, va

⁵⁸ "In 2014, the global vaccines market increased 6% to around \$25 billion. The market is expected to continue growing and represent around \$38 billion by 2020" (cfr. GSK Annual Report 2014, febbraio 2015, p. 8, <https://www.gsk.com/media/603031/annual-report-2014.pdf>) Risultano peraltro altre stime di molto superiori, con proiezioni entro il 2019 fino a quasi 60 miliardi di euro (cfr. Reuters, *Global Vaccine Market 2014-2019: Technology Analysis - Live Attenuated, Toxoid, Conjugate, Subunit, Synthetic, Dendritic Cell & Inactivated*, 18 febbraio 2015 (<http://www.reuters.com/article/idUSnGNX7V5hbv+1d0+GNW20150218>)).

⁵⁹ "Last year, the global vaccines market topped \$25.56 billion according to EvaluatePharma, with the world's 6 top-selling shots each cracking the blockbuster barrier. It's a small group of drugmakers that are enjoying vaccines' top-line success, and that club is only getting smaller as Novartis prepares to exit the space. Of course, all of that could change as the cancer immunotherapy vaccine field takes shape. A host of contenders, from small biotechs to Big Pharma companies, is working to bring a new crop of therapeutic cancer fighters to a market that could one day be worth billions" (cfr. Carly Helfand, *The top 5 vaccine makers by 2013 revenue, in Fierce Vaccines*, 24 luglio 2014, http://www.fiercevaccines.com/offer/gc_top_5_vaccine?sourceform=Organic-GC-Top_5_Vaccine-FierceVaccines)

⁶⁰ Per questo e i successivi dati di bilancio complessivi, cfr. Eric Sagonowsky, Amirah Al Idrus, *The top 5 vaccine makers by 2014 revenue, in Fierce Vaccines*, 13 agosto 2015, <http://www.fiercevaccines.com/special-reports/top-5-vaccine-makers-2014-revenue>); v. pure Eric Sagonowsky, *Merck, GSK, Sanofi and Pfizer will vie for crown in tight vaccines race by 2020: Report*,

segnalato che una quota di tale fatturato (circa 800 milioni di euro) è da ricondurre alle attività di Sanofi Pasteur MSD, un'impresa comune costituita nel 1994 da Sanofi Pasteur e MSD per operare all'interno di diciannove Stati membri dell'UE (tra cui l'Italia, dove la filiale di riferimento è SPMSD)⁶¹. È peraltro notizia recente che tale *joint venture* sarà sciolta entro la fine dell'anno in corso⁶²;

2. Sanofi Pasteur, divisione vaccini di Sanofi SA, una *public company* quotata presso la borsa di Parigi e a capo di un gruppo multinazionale con sede principale in Francia. Nel 2014 il fatturato mondiale della divisione è stato pari a circa 5,4 miliardi di euro (+7% rispetto al 2013): anche in questo caso, occorre considerare come una parte del fatturato sia riconducibile a Sanofi Pasteur MSD. Al momento, in Italia le vendite di prodotti vaccinali di Sanofi sono riconducibili alla predetta SPMSD;
3. GlaxoSmithKline Plc ("GSK"), una *public company* quotata a Londra e New York a capo di un gruppo multinazionale con sede principale in Inghilterra. GSK è storicamente attiva nel settore dei vaccini e negli ultimi anni ha rafforzato la propria posizione di mercato specializzandosi nei vaccini plurivalenti; nel 2014 il fatturato mondiale della divisione vaccini di GSK è stato pari a circa 5,2 miliardi di euro. Peraltro, all'inizio del 2015 GSK ha rilevato gran parte delle attività relative ai vaccini dell'impresa svizzera Novartis AG, fino a quel momento risultante tra i principali operatori nel settore dei vaccini⁶³, con un fatturato mondiale della propria divisione vaccini per il 2014 pari a circa 1,4 miliardi di euro: dalla combinazione delle rispettive attività nel settore dei vaccini, dunque, discende che allo stato attuale GSK sia il primo produttore a livello globale;

in *Fierce Vaccines*, 18 giugno 2015, <http://www.fiercevaccines.com/story/merck-gsk-sanofi-and-pfizer-will-vie-crown-tight-vaccines-race-2020-report/2015-06-18>).

⁶¹ Cfr. Commissione UE, dec. 5 luglio 1993, IV/M.285 - *Pasteur-Mérieux/Merck*, (http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/decisions/m285_19930705_300_en.pdf); dec. 6 ottobre 1994, IV/34.776 - *Pasteur-Mérieux/Merck*, cit.

⁶² Cfr. Joshua Jamerson, *Sanofi, Merck End Vaccine Joint Venture in Europe. Partnership will wind down at the end of this year*, in *The Wall Street Journal*, 8 marzo 2016 (<http://www.wsj.com/articles/sanofi-merck-end-vaccine-joint-venture-in-europe-1457447119>).

⁶³ Per l'approvazione dell'operazione da parte della FTC cfr. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/regulatory-update-on-transaction-with-novartis/>; per l'approvazione da parte della Commissione UE, cfr. dec. 28 gennaio 2015, M.7276 - *GlaxoSmithKline/Novartis Vaccines Business*, cit.

4. Pfizer Inc. ("Pfizer"), una *public company* quotata presso la borsa di New York e a capo di un gruppo multinazionale con sede principale negli USA. Pfizer, a partire dall'operazione di fusione conclusa nel 2009 con Wyeth a seguito della quale ha acquisito la titolarità del vaccino Prevenar, ha definito il proprio portafoglio di prodotti vaccinali attraverso una progressiva crescita esterna, rispetto a cui vanno più di recente segnalate le acquisizioni della divisione vaccini di Baxter e di un vaccino rimasto escluso dalla concentrazione che ha visto interessate GSK e Novartis⁶⁴. Nel 2014 il fatturato mondiale della divisione vaccini di Pfizer è stato pari a circa 4,1 miliardi di euro (+13% rispetto al 2013);

Altri operatori aventi attività di rilievo a livello globale sono:

5. CSL Ltd. (acronimo originariamente indicante la denominazione Commonwealth Serum Laboratories, "CSL"), una società a responsabilità limitata con sede principale a Melbourne, Australia, e stabilimenti produttivi siti in Australia, USA, Svizzera, Germania. Le attività di CSL, già rilevanti a livello mondiale, sono state da ultimo rafforzate dall'acquisizione di gran parte dell'azienda vaccinale di Novartis residuata dall'operazione di concentrazione con GSK⁶⁵;
6. AstraZeneca Plc, una *public company* quotata a Londra e a capo di un gruppo multinazionale con sede principale in Inghilterra. Nel settore dei vaccini le attività del gruppo sono condotte dalla sussidiaria Medimmune, con sede operativa nel Maryland;
7. Johnson & Johnson, una *public company* quotata presso la borsa di New York e a capo di un gruppo multinazionale con sede principale negli USA. Nel settore dei vaccini le attività del gruppo sono condotte dalla sussidiaria Crucell, con sede operativa in Olanda.

⁶⁴ Cfr. Commissione UE, dec. 17 luglio 2009, COMP/M.5476 - Pfizer/Wyeth (http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/decisions/m5476_20090717_20212_en.pdf); comunicato stampa di Pfizer, *Pfizer Completes Acquisition of Baxter's Marketed Vaccines*, 1 dicembre 2014 (http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_completes_acquisition_of_baxter_s_marketed_vaccines); Commissione UE, dec. 9 settembre 2015, COMP/M.7716 - Pfizer/ GSK MenACWY Business (http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/decisions/m7716_20150909_20310_4512354_EN.pdf).

⁶⁵ Cfr. Commissione UE, dec. 17 luglio 2015, M.7583 - CSL/Novartis Influenza Vaccines Business, (http://europa.eu/rapid/press-release_MEX-15-5415_en.htm).

Tra gli operatori che manifestano un'importanza crescente a partire dallo sviluppo delle rispettive capacità regionali attuali vanno quindi segnalati:

8. Serum Institute of India Ltd. ("Serum"), una società a responsabilità limitata facente parte del gruppo Poonawalla e con sede a Pune, India. Le attività di produzione di Serum sono concentrate in India, mentre quelle di commercializzazione sono estese a livello mondiale, ma ancora marginali in USA e UE. Serum è attualmente il primo produttore di vaccini a livello mondiale in termini di numero di dosi⁶⁶;
9. China National Biotech Group Co. Ltd. ("CNBG"), una società a responsabilità limitata di proprietà della Repubblica Popolare Cinese con sede principale a Pechino e stabilimenti produttivi in varie parti della Cina. CNBG è il principale produttore di vaccini per la Cina, con crescenti attività di commercializzazione a livello globale, in particolare per quanto riguarda vaccini relativi a patologie diffuse nelle regioni asiatiche (es. encefalite giapponese).

61. Sulla base dei dati sin qui riportati e di alcuni studi di settore, si può concludere che, allo stato attuale, l'industria dei vaccini sia caratterizzata da una struttura oligopolistica particolarmente concentrata a livello globale, con i quattro principali operatori – MSD, Sanofi Pasteur, GSK e Pfizer – che detengono insieme tra l'80% e l'85% del valore delle vendite mondiali di vaccini, ciascuno di essi con una quota individuale vicina al 20%.

62. La redditività del settore vaccinale – e segnatamente delle imprese appena citate – è elevata, addirittura superiore a quella dell'industria farmaceutica nel suo complesso, che pure da tempo risulta essere l'industria più redditizia in assoluto: secondo stime recenti il margine operativo netto dei prodotti vaccinali raggiungerebbe infatti il 30%, a fronte di un margine medio dell'industria farmaceutica del 21%⁶⁷. Simile redditività risulta inoltre

⁶⁶ Cfr. http://www.seruminstitute.com/content/about_us.htm.

⁶⁷ V., rispettivamente, Thomas Hwang, Aaron Kesselheim, *Vaccine Pipeline Has Grown During The Past Two Decades* cit., p. 223; Lyian Chen, *The Most Profitable Industries in 2015*, in

amplificata dai tassi di crescita del settore, che, negli ultimi anni, sono stati di molto superiori a quelli registrati dal resto dell'industria farmaceutica⁶⁸.

63. Per quanto riguarda il futuro, salva l'usuale aleatorietà delle stime la situazione concorrenziale attesa nei prossimi cinque anni è quella del mantenimento delle posizioni di predominio dei primi quattro operatori attuali. Più in dettaglio, analisti di settore ritengono che MSD dovrebbe mantenere nel 2020 l'attuale prima posizione sul mercato arrivando a un fatturato complessivo superiore ai 6,6 miliardi di euro; MSD sarebbe tuttavia affiancata da GSK con un fatturato sostanzialmente simile, seguita, nell'ordine, da Sanofi e Pfizer, con fatturati stimati pari a circa 6,5 miliardi di euro ciascuno⁶⁹.

64. Secondo quanto rilevato da altri studi di settore, le prospettive industriali e commerciali dei vaccini risultano nel loro complesso caratterizzate da forti margini di sviluppo⁷⁰, al punto da aver indotto a considerare il riconoscimento della rilevanza dei vaccini – anche sull'onda dell'emergenza sanitaria rappresentata dal virus ebola e di una grave epidemia di morbillo di recente registrata negli USA – come la prima delle cinque maggiori tendenze riscontrabili nell'industria farmaceutica per l'anno 2015⁷¹. La crescente inclusione di vaccini nella lista dei farmaci ritenuti essenziali da parte dell'OMS,

Forbes/Investing, settembre 2015 (<http://www.forbes.com/sites/liyanchen/2015/09/23/the-most-profitable-industries-in-2015/#d0cd8d77712e>).

⁶⁸ Nella presentazione di un rappresentante della OMS, sviluppata su dati del 2010 ma con conclusioni replicabili anche per il periodo immediatamente successivo, si legge segnatamente rispetto all'industria dei vaccini: *"small size market: 2-3% of the global pharmaceutical market, but... spectacular growth rate: 10-15% per year versus 5-7% for pharmaceuticals"* (Miloud Kaddar, *Global Vaccine Market Features and Trends*, ottobre 2013, p. 4, http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/world_vaccine_market_trends.pdf).

⁶⁹ Cfr. Eric Sagonowsky, *Merck, GSK, Sanofi and Pfizer will vie for crown* cit.

⁷⁰ *"We are on a steep trajectory away from an era on inexpensive vaccines for diseases that are widespread in the absence of immunisation. Vaccines are increasingly being produced for diseases that are devastating at an individual level but have less impact on population health. Moreover, the cost of developing and getting a vaccine to market are rising because of increasingly complex technologies and the public intolerance of adverse events. For these reasons new vaccines are likely to be less cost effective than older vaccines and are unlikely to be cost savings"* (Natasha Crowcroft et al., *Do we need a new approach to making vaccine recommendations?*, in *British Medical Journal*, 2015, pp. 350 ss., <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h308>).

⁷¹ Cfr. Lane Hirning, *Top 5 Trends in the Pharmaceutical Industry in 2015*, MasterControl White Paper, Salt Lake City 2015 (www.mastercontrol.com).

da cui discende la raccomandazione ai diversi paesi di renderli disponibili attraverso i rispettivi sistemi sanitari, costituisce un ulteriore indice della rilevanza di tali prodotti per l'industria farmaceutica nel suo complesso⁷².

II.II Peculiarità dei prodotti vaccinali e dinamiche industriali

65. Il processo che porta all'immissione sul mercato di un vaccino può essere distinto nelle fasi di: (1) R&D; (2) approvazione da parte delle autorità competenti; (3) produzione; (4) distribuzione. Qui di seguito si prenderanno in particolare in esame le prime due fasi, in un'ottica di analisi concorrenziale, prestando specifica attenzione ad alcune barriere all'ingresso nei mercati di riferimento che risultano proprie dell'industria dei vaccini.

66. Le attività di R&D di un vaccino presentano le tipiche caratteristiche di quelle relative a un prodotto farmaceutico, ovvero tempi tendenzialmente lunghi – anche nell'ordine di un decennio – scanditi da una serie prestabilita di test (preclinici e clinici, in particolare i c.d. test di fase I, II, III) e costi rilevanti⁷³. Tali costi vengono attribuiti sia all'alto numero di fallimenti di linee di ricerca che, in misura ormai preponderante, agli elevati requisiti di omologazione/validazione da ottemperare al fine di ottenere da parte delle autorità competenti l'Autorizzazione per l'Immissione in Commercio ("AIC") di un prodotto; studi recenti non hanno riscontrato differenze significative dei vaccini rispetto agli altri prodotti farmaceutici nella rispettiva progressione lungo le diverse fasi sperimentali e di registrazione⁷⁴

67. A seconda della natura del soggetto che sta sviluppando il prodotto, le ragioni alla base delle decisioni rilevanti di mantenimento di una linea di ricerca (c.d. *go/no go decisions*) potranno variare in maniera significativa: di fatto, quando un vaccino sia sviluppato a scopo di lucro da un'impresa, le dimensioni

⁷² Cfr. IMS Institute for Healthcare Informatics, *Understanding the Role and Use of Essential Medicines Lists*, aprile 2015, in particolare pp. 5 ss. ([https://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Insights/II HI Essential Medicines Report 2015.PDF](https://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Insights/II%20Essential%20Medicines%20Report%202015.PDF)).

⁷³ L'Autorità si era già occupata di tali profili nell'ambito di una sua precedente indagine conoscitiva: cfr. AGCM, IC14 - *Settore farmaceutico*, provv. n. 5486 del 6 novembre 1997, sez. III.

⁷⁴ Cfr. Thomas Hwang, Aaron Kesselheim, *Vaccine Pipeline Has Grown During The Past Two Decades* cit., p. 222.

economiche attese del mercato potenziale giocheranno evidentemente un ruolo fondamentale⁷⁵. Per tale motivo, secondo quanto già accennato, nelle fasi iniziali dei processi di realizzazione di un vaccino si registra una forte presenza di attività e investimenti riconducibili a enti pubblici: ciò è dovuto alla necessità di ovviare a possibili ‘fallimenti del mercato’, cioè per sostenere ricerche relative anche a cure di patologie molto diffuse ma da cui potrebbero non derivare prodotti particolarmente redditizi (es. perché la domanda sia espressa da popolazioni appartenenti a regioni povere del mondo).

68. Per un riscontro delle relative grandezze, nel contesto attuale di un’industria farmaceutica fortemente indirizzata all’ottenimento di coperture brevettuali⁷⁶, si può fare riferimento alle analisi dei depositi di brevetti attinenti i prodotti vaccinali registrati a livello mondiale nell’ultimo decennio (2004-2015). Dai relativi dati risulta quale primo soggetto registrante lo U.S. Department of Health and Human Services (697 famiglie di brevetti), seguito da Novartis (538) e GSK (427), con la significativa presenza di università e istituti di ricerca pubblici, questi ultimi in particolare riconducibili all’Accademia Cinese delle Scienze⁷⁷.

69. La questione delle coperture brevettuali riguardanti i vaccini va considerata in combinazione con le difficoltà esistenti nella realizzazione di farmaci equivalenti (c.d. generici), è a dire prodotti interscambiabili/sostituibili per la cura di una determinata patologia e da cui, per effetto della concorrenza di prezzo così stabilita, tipicamente conseguono rilevanti risparmi per gli

⁷⁵ “Go/no go decisions must be made and market size is a major determinant of the choice between two candidate vaccines, otherwise equal in technical feasibility and likelihood of success. This system has worked extremely well for vaccines with large potential markets in the developed world when technical feasibility is demonstrated. It does not work for vaccines for diseases that exist predominantly in the poorer regions of the world (eg. [Tuberculosis]; it works imperfectly for diseases of the developed world that affect relatively few persons because of geographic restriction (eg. Lyme disease) or diseases limited to specific risk groups (eg. Cytomegalovirus in transplant recipients) [...]” (Gordon Douglas, Vijay Samant, *The Vaccine Industry* cit., pp. 39-40).

⁷⁶ Per un’interessante analisi critica di tale tendenza v. Stuart MacDonald, *When Means Become Ends: Considering the Impact of Patent Strategy on Innovation*, in *Information Economics and Policy*, vol. 16, 2004, pp. 135 ss..

⁷⁷ Cfr. Marks&Clerk, *Life Science Report 2015 - From Rare to Routine*, giugno 2015, p. 25 (www.marks-clerk.com/MarksClerk/media/MCMediaLib/PDF's/Reports/Life-Sciences-Report-2015-From-rare-to-routine.pdf).

acquirenti. In effetti, mentre per i vaccini sostenuti dall'OMS attraverso la campagna EPI (*supra*, § 27) non sussistono barriere brevettuali alla loro replicabilità (o per la loro già avvenuta scadenza, o perché semplicemente tali prodotti non sono mai stati brevettati), nel caso dei vaccini di più recente introduzione si è verificata una forte attività brevettuale riguardante una pluralità di elementi.

70. Oltre alla distinzione di più immediata comprensione tra brevetti di prodotto e di procedimento riguardanti gli antigeni su cui i vaccini vengono "costruiti" – antigeni ottenuti ormai quasi sempre tramite sequenziamento del DNA, dunque sulla base di conoscenze e tecnologie relativamente complesse – occorre infatti considerare come i diritti di proprietà intellettuale possano interessare anche altre componenti fondamentali di un vaccino, quali gli adiuvanti o gli eccipienti, nonché le modalità di somministrazione⁷⁸. Alla complessità crescente delle coperture brevettuali si associa poi, nel rendere particolarmente difficile lo sviluppo di versioni generiche di vaccini, la principale peculiarità di questi in quanto prodotti farmaceutici, ovvero la loro natura biologica.

71. A tale proposito, vale ricordare come l'ottenimento di un'AIC per la versione equivalente di un farmaco con principio attivo sintetizzato chimicamente avvenga attraverso una procedura semplificata rispetto a quella prevista per l'immissione in commercio di un farmaco originale ("originatore")⁷⁹. Tali semplificazioni procedurali comportano significativi risparmi in termini di sviluppo del prodotto, da cui consegue un prezzo più

⁷⁸ La letteratura giuridico-economica in proposito è praticamente inesistente. Per alcune considerazioni sul punto v. almeno le presentazioni rese da Martin Friede, *Patent Landscaping for Vaccines: Patent Information, Tools and Methodologies* (WHO/WIPO/WTO Symposium, Ginevra, febbraio 2011, http://www.who.int/phi/Martin_Friede.pdf); Ravi Dhar, *Protecting the Bottom Line: Tackling IP Barriers in Developing Generic Vaccines* (Vaccine World Summit, Hyderabad, marzo 2014, <http://www.slideshare.net/RaviDhar2/ip-barriers-in-generic-vaccines-2014-ravi-dhar>).

⁷⁹ Al produttore dell'equivalente, infatti, non viene più richiesto di comprovare l'efficacia e la sicurezza del farmaco – ciò che comporterebbe lo svolgimento dei lunghi e costosi test già menzionati – ma solo che il prodotto abbia medesima composizione qualitativo-quantitativa di sostanze attive e forma farmaceutica dell'originatore, nonché una bioequivalenza con lo stesso, cioè che siano assenti differenze significative quanto a velocità e grado di assorbimento nell'organismo. In proposito, v. l'art. 16 *quater*, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, recepito in Italia dall'art. 10, comma 5, lett. b), del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

contenuto rispetto a quello dell'originatore, secondo proporzioni che numerosi ordinamenti – tra cui quello italiano – si premurano di stabilire ai sensi di legge per garantire risparmi alla spesa sanitaria pubblica⁸⁰.

72. Quando, tuttavia, il prodotto originatore non sia a base chimica, bensì biologica, le semplificazioni nello sviluppo del prodotto-copia non sono state considerate percorribili in ragione delle complessità delle forme viventi coinvolte nei processi produttivi. Non a caso, rispetto ai prodotti c.d. biotecnologici che si sono affermati nella farmacologia contemporanea si è scelto di parlare non tanto di versioni equivalenti, quando di 'biosimilari', con lo sviluppo di processi di loro approvazione (c.d. *Biosimilar Pathway*) che presentano un grado di semplificazione tecnico-amministrativa – e conseguenti risparmi – più limitati di quelli previsti per i farmaci equivalenti di originatori a base chimica.

73. Per quanto riguarda i vaccini, va rilevato come essi si trovino nella peculiare condizione di rientrare tra i farmaci di più antico e consolidato sviluppo⁸¹ e, al contempo, avere una base biologica, ciò che ha sin qui portato a ritenerli *"biologici non ben caratterizzati"*⁸². Ancora, la particolarità della loro

⁸⁰ Più nello specifico, in Italia è stato previsto che i farmaci equivalenti abbiano un prezzo inferiore di almeno il 20% a quello degli originatori e che, al momento dell'immissione in commercio di un equivalente rientrante nelle fasce soggette a rimborso, il SSN copra solo il prezzo di quest'ultimo, con la conseguenza che se quello prescritto con clausola di non sostituibilità presenta un prezzo più alto la differenza sarà a carico del cittadino (cfr. Camera dei Deputati, *Temì dell'attività Parlamentare - Farmaci e spesa farmaceutica*, <http://leg16.camera.it/561?appro=215&Farmaci+e+spesa+farmaceutica>). Sulla base di stime disponibili in proposito è peraltro da ritenersi che, in media, l'introduzione di una versione equivalente di un farmaco avvenga a un prezzo inferiore anche dell'80% rispetto a quello dell'originatore, il quale a sua volta – salvo il mantenimento di un "premio" per la notorietà del proprio nome commerciale – tenderà ad abbassare sensibilmente anche il proprio prezzo (cfr. Deloitte, 2013 *Global Life Science Outlook*, London 2012, p. 6, <http://www.deloitte.com/assets/Dcom-Ireland/Local%20Assets/Documents/Life%20sciences/2013%20Global%20Life%20Sciences%20Sector%20Report.pdf>).

⁸¹ Come visto addirittura precedenti allo sviluppo della maggior parte dei prodotti a base chimica che hanno contribuito a fare della seconda metà del XX secolo la "età dell'oro" dell'industria farmaceutica (l'espressione è ripresa da Jie Jack Li, *Blockbuster Drugs: The Rise and Decline of the Pharmaceutical Industry*, Oxford University Press, Oxford-New York 2014, p. XI).

⁸² "In general the analytical and release assays are particularly difficult, because in most cases vaccines are considered not well characterized biologicals by regulatory agencies" (Gordon Douglas, Vijay Samant, *The Vaccine Industry* cit., p. 34).

destinazione – ovvero, come visto, soggetti sani – fa sì che tali prodotti siano “assoggettati a regimi di controllo molto rigorosi. Da ciò ne deriva che l’approccio utilizzato per la registrazione dei medicinali ‘generici/biosimilari’ risulta difficilmente applicabile ai vaccini, sia per la complessità tecnica di caratterizzazione comparativa tra il farmaco ‘copia’ e quello ‘originale’, sia perché in ambito europeo le linee guida sono orientate verso la richiesta di ampi studi clinici preregistrativi, da effettuare anche in sottopopolazioni specifiche quali anziani e bambini”⁸³.

74. In assenza di un’apposita disciplina condivisa tra i principali ordinamenti farmaceutici esistenti a livello mondiale che stabilisca un percorso di biosimilarità anche per i vaccini, allo stato non sussiste per questi un efficace processo di genericazione in grado di dispiegare i suoi effetti di pressione concorrenziale sulla scala genuinamente globale tipica dell’utilizzo di tali prodotti. Di conseguenza, ogni vaccino, ancorché riferito alla prevenzione o comunque all’intervento su una medesima patologia, richiede al suo produttore lo svolgimento dell’intera batteria di test volti a dimostrarne sicurezza ed efficacia clinica⁸⁴, con conseguenze dirette in termini di maggiori costi di sviluppo.

75. In conclusione sul punto, pare legittimo ritenere che il settore dei vaccini sia caratterizzato, ancor più che gli altri dell’industria farmaceutica, da rilevanti difficoltà nello sviluppo di una concorrenza tra prodotti incentrata sulla compresenza di prodotti originatori e versioni equivalenti/biosimilari, con immediate conseguenze rispetto alle prospettive di un’efficace concorrenza di prezzo.

II.III Interscambiabilità dei vaccini e mercati del prodotto

76. In termini di analisi concorrenziale va pure considerato come, dall’inesistenza di un regime certificato di equivalenza terapeutica (o perlomeno biosimilarità), possa conseguire per un vaccino l’impossibilità di

⁸³ Verbale di audizione di AIFA, 15 dicembre 2015, p. 4.

⁸⁴ “[B]ecause vaccines are biologics [...] follow-on versions of existing vaccines are treated as originators and must undertake de novo clinical trials to demonstrate safety and efficacy” (cfr. Patricia Danzon, Nuno Sousa Pereira, *Vaccine Supply: Effects of Regulation and Competition*, in *International Journal of the Economics of Business*, vol. 18, n. 2, 2001, p. 245).

essere messo in competizione commerciale diretta con un altro prodotto destinato alle medesime applicazioni terapeutiche, di nuovo con rilevanti conseguenze in termini di sviluppo di un'effettiva concorrenza di prezzo. La questione assume una difficoltà gestionale ancora più profonda quando si tenga conto dei processi di differenziazione del prodotto, particolarmente spinti nel settore farmaceutico in generale e nel segmento biotecnologico in particolare.

77. In maniera esemplare, due vaccini che, ai sensi delle rispettive AIC, risultano destinati al trattamento di una medesima patologia, potrebbero non essere perfettamente sovrapponibili in termini di destinazione terapeutica, in quanto nelle rispettive coperture variano uno o più ceppi virali/batterici tra i tanti responsabili della malattia (v. *supra*, § 16). Secondo quanto registrato in corso d'indagine, *“la questione è estremamente complessa, tenuto conto che una simile concorrenza [cioè tra vaccini volti a coprire una medesima patologia ma con una sovrapponibilità solo parziale dei ceppi di riferimento] presuppone sia valutazioni scientifiche di comparazione dei prodotti sotto il profilo medico-epidemiologico, che considerazioni di politica sanitaria rispetto ai concreti obiettivi perseguiti”*⁸⁵, rispetto alle quali risulta fondamentale l'azione di soggetti dotati delle migliori competenze scientifiche, e, al contempo, garanti di assoluta indipendenza decisionale⁸⁶.

⁸⁵ Verbale di audizione del dott. Demicheli, cit., p. 3. Secondo il medesimo soggetto audito, peraltro, *“[...] il fatto che due vaccini destinati alla prevenzione di una medesima patologia presentino differenze in termini di copertura di ceppi virali o batteriologici potrebbe non essere sufficiente a escludere una loro messa in concorrenza diretta per la fornitura alle strutture del sistema sanitario: ciò in quanto, rispetto alla copertura, andrebbero attentamente valutati effetti c.d. di cross-protezione (tali per cui, anche a fronte di un numero inferiore di ceppi coperti, gli effetti protettivi potrebbero essere comunque avvicinati), mentre, per quanto riguarda gli obiettivi di politica sanitaria, accurate valutazioni epidemiologiche del target di riferimento potrebbero portare a considerare la rilevanza della copertura di singoli ceppi più che del loro numero complessivo”* (idem, p. 4).

⁸⁶ Al proposito, un contributo pervenuto alla *call for inputs* ha rilevato che *“alle molte osservazioni sull'efficacia [dei vaccini] non fanno purtroppo riscontro studi di tipo comparativo adeguati, quando vi siano più vaccini per la stessa indicazione. Anche se gli studi sono disponibili, sono spesso di tipo retrospettivo, osservazionale, con scarsa numerosità, con parametri di valutazione che non hanno diretta rilevanza clinica e soprattutto non sempre condotti da enti indipendenti [...]”* (Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, documento destinato all'IC50, 8 luglio 2015, p. 8).

78. Con particolare riferimento all'Italia va inoltre considerato come, ai sensi della normativa vigente⁸⁷, la messa in concorrenza diretta di prodotti farmaceutici aventi principi attivi diversi sia subordinata a una preventiva valutazione di AIFA circa l'equivalenza terapeutica degli stessi sulla base di un'apposita richiesta da parte dei soggetti interessati, ovvero in primo luogo le stazioni appaltanti responsabili degli acquisti di prodotti destinati al SSN e che intendano includere i diversi prodotti in un medesimo lotto di gara. Con specifico riferimento ai vaccini, occorre pertanto interrogarsi se la presenza di ceppi virali/batterologici diversi da un prodotto all'altro comporti la necessità di ricorrere alla procedura appena richiamata. Richiesti di un'informativa al riguardo, i rappresentanti di AIFA hanno fatto presente che, al momento, nessuna richiesta del genere rispetto a prodotti vaccinali sia stata avanzata⁸⁸. La questione appena richiamata è evidentemente importante ai fini della definizione dei mercati rilevanti applicabile ai prodotti vaccinali, rispetto alla quale si ritiene opportuno fornire qui di seguito alcune considerazioni.

79. Con riferimento alla definizione antitrust dei mercati rilevanti dei farmaci risulta rinvenibile un'ampia serie di precedenti, sia a livello UE che dei singoli ordinamenti nazionali, tendenzialmente concordi nell'adottare come punto di partenza la suddivisione di tali prodotti secondo le classi terapeutiche individuate da un apposito indice, denominato Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index ("ATC")⁸⁹. Le autorità competenti per le analisi

⁸⁷ V. l'art. 15, comma 11 *ter* del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito in legge 7 agosto 2012, n. 135, secondo cui *"nell'adottare decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'AIFA"*. AIFA, dal canto suo, ha dato seguito con un'apposita determinazione adottata il 6 marzo 2014, *Linee guida sulla procedura di applicazione dell'art. 15 c. 11 ter del DL 6 luglio 2012 n. 95* (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/linee-guida-sulla-procedura-di-applicazione-dellart-15-c-11-ter-del-dl-6-luglio-2012-n-95-06>).

⁸⁸ Verbale di audizione di AIFA, 15 dicembre 2015, p. 3.

⁸⁹ In uso sin dagli anni Settanta, l'ATC è stato oggetto di una serie continua di revisioni ed estensioni fino a comprendere, oltre ai farmaci aventi un principio attivo di tipo chimico, anche quelli a base biologica, così adeguandosi agli sviluppi biotecnologici del settore. Nella sua forma attuale l'ATC risulta organizzato secondo una serie di gruppi – a loro volta suddivisi attraverso una serie crescente di sotto-gruppi di sempre maggiore dettaglio individuati con sigle di tipo alfa-numerico – e segnatamente: (1) gruppo anatomico; (2) principale gruppo terapeutico; (3) sottogruppi terapeutico-farmacologici; (4) sottogruppi chimico-terapeutico-farmacologici; (5) sostanza chimica/principio attivo. Per maggiori dettagli v. il sito di

concorrenziali tendono dunque a prendere in primo luogo in considerazione la riconducibilità di due o più farmaci a un medesimo sottogruppo terapeutico-farmacologico, per inferirne una sostituibilità sotto il profilo merceologico.

80. Simili considerazioni, tuttavia, non rappresentano un criterio decisionale assoluto, in quanto le valutazioni alla base di ogni analisi antitrust di sostituibilità del prodotto sono pur sempre di tipo economico-comportamentale, e come tali non necessariamente coincidenti con le considerazioni espresse da autorità di vario genere e con competenze diverse rispetto a questioni e finalità di tipo sanitario. Se, dunque, gli aspetti medico-farmaceutici svolgono una funzione di orientamento cognitivo preziosa sotto il profilo tecnico, essi restano solo alcuni tra i vari elementi da tenere in conto in un'analisi di tipo concorrenziale. Secondo quanto già chiarito dalla Commissione UE, infatti, a seconda delle circostanze del caso potranno assumere rilievo addirittura preponderante considerazioni legate alle modalità prescrittive o di rimborso dei farmaci, l'organizzazione generale della domanda e dell'offerta, fino a profili di tipo pubblicitario dei prodotti⁹⁰.

consultazione ufficiale dell'indice, curato dall'OMS:
http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/.

⁹⁰ "At the third ATC level ("ATC3") pharmaceuticals are grouped in terms of their therapeutic indication, i.e. their intended use. This level is generally used as the starting point for investigating and defining relevant product markets in competition cases, in particular, for competition between innovator companies. However, it is appropriate to carry out analyses also at other ATC levels, or a mixture thereof, if the circumstances of a case show that sufficiently strong competitive constraints faced by the undertakings involved are situated at another level and there are indications that ATC3 class does not lead to a correct market definition. The Commission has previously departed from the ATC3 class in cases where the market investigation indicated that another market definition was more appropriate, for example the ATC4 class or medicines based on the same active pharmaceutical ingredient (molecule level). In the past, the Commission has considered that drugs available over-the-counter ("OTC") – i.e. without prescription – normally belongs to a different product market than drugs available only on prescription. Medical indications, side effects, legal framework, distribution and marketing tend to differ between these drug categories, even if the active ingredients are sometimes identical. OTC pharmaceuticals may be advertised to the general public, whereas advertising of prescription pharmaceuticals is restricted in most Member States. In most cases, consumers choose OTC pharmaceuticals themselves and purchases are not reimbursed. Prescription pharmaceuticals are prescribed by a doctor and part of the patient's purchase price is reimbursed by the public health-care system. Marketing of prescription pharmaceuticals is therefore targeted at the prescribers and not the patients." (Cfr. Commissione UE, dec. 17 luglio 2009, COMP/M.5476 - Pfizer/Wyeth, cit., §§ 15-17).

81. La centralità degli aspetti regolamentari nella definizione dei mercati rilevanti di prodotti farmaceutici risulta definitivamente evidente quando le valutazioni attengano alla delimitazione geografica degli stessi. Infatti, la definizione geografica permane allo stato di tipo nazionale⁹¹, e ciò nonostante: (1) destinazioni d'uso terapeutico condivise sotto il profilo medico-farmaceutico nei diversi ordinamenti, le quali portano un medesimo prodotto a essere impiegato in tutto il mondo per i medesimi fini di prevenzione e cura; (2) la riconducibilità di tali prodotti a un'industria sempre più concentrata, con operatori attivi a livello genuinamente globale.

82. Tanto premesso rispetto alla definizione dei mercati farmaceutici in generale, con specifico riferimento ai vaccini va rilevato come, nella giurisprudenza sin qui disponibile, i profili di tipo più schiettamente medico-scientifico abbiano svolto un ruolo maggiore di quello registrato rispetto ad altri prodotti farmaceutici, con una tendenza crescente a ridurre i margini di interscambiabilità/sostituibilità degli stessi.

83. Al riguardo, punto di partenza obbligato restano alcune considerazioni ormai risalenti della Commissione UE rese nell'ambito della valutazione di un'operazione di concentrazione, secondo cui *“ogni vaccino che garantisce l'immunizzazione nei confronti di una malattia specifica rappresenta un diverso mercato del prodotto. Dal punto di vista del consumatore non esiste alcuna sostituibilità tra vaccini in grado di proteggerlo contro diverse malattie. Inoltre ogni vaccino presenta caratteristiche specifiche in relazione alla sua messa a punto e produzione. Vengono usate diverse tecnologie per mettere a punto e produrre vaccini e la produzione stessa è soggetta a caratteristiche normative specifiche”*⁹². Nella medesima decisione la Commissione UE aveva pure ritenuto la non sostituibilità tra vaccini plurivalenti e monovalenti per la parte di immunizzazione coincidente, rilevando in particolare la diversa destinazione d'uso ricorrente in pratica, con i

⁹¹ Nonostante alcuni processi di convergenza regolamentare a livello UE rispetto ai prodotti farmaceutici, è da ritenersi che nel breve periodo tale definizione non muterà significativamente, a causa dei persistenti elementi di specificità sia di tale regolazione che di altri profili rilevanti, quali quelli riconducibili alla disciplina della proprietà intellettuale (cfr. AGCM, dec. n. 25610 del 3 settembre 2015, C12008 - *Trilantic/Doppel Farmaceutici*, sez. IV).

⁹² Commissione UE, dec. 6 ottobre 1994, IV/34.776 - *Pasteur-Mérieux/Merck*, § 53 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994D0770&from=IT>).

vaccini monovalenti spesso impiegati come richiami (*booster*) dei plurivalenti per la copertura vaccinale rilevante⁹³.

84. Salvo il mantenimento della non sostituibilità tra plurivalenti e monovalenti, la Commissione UE, nel valutare la concentrazione consistente nell'acquisizione della divisione vaccini di Novartis da parte di GSK, ha di recente fatto mostra di voler procedere a una definizione ancora più circoscritta rispetto ai singoli prodotti vaccinali destinati a una medesima patologia. Da un lato, infatti, le analisi sono state condotte a livello dei singoli ceppi virali/batterologici per stabilire distinti mercati rilevanti del prodotto⁹⁴, dall'altro pare intendersi che, nel comportare una destinazione del prodotto a soggetti diversi (segnatamente, infanti o adulti), addirittura il diverso dosaggio di un medesimo antigene o di una medesima combinazione di più antigeni potrebbe comportare la definizione di mercati del prodotto differenti⁹⁵.

⁹³ "I vaccini polivalenti apparteng[on]o ad un diverso mercato del prodotto rispetto agli equivalenti vaccini monovalenti. Sebbene il lancio di un vaccino polivalente, se accettato dalle autorità sanitarie/dalla comunità medica, possa avere l'effetto di sostituire parte dei corrispondenti vaccini monovalenti, tale fatto non è sufficiente per considerare che entrambi i prodotti appartengano allo stesso mercato del prodotto. Infatti il consumatore/responsabile della prescrizione adotta in tempi relativamente rapidi un uso distinto dei due prodotti nel quale il vaccino polivalente è preferito per l'immunizzazione generale mentre i vaccini monovalenti vengono impiegati essenzialmente come richiamo dell'immunizzazione o per rafforzare le difese immunitarie delle persone non protette (e viene anche mantenuto nella gamma dei vaccini del produttore al fine di far fronte ad eventuali reazioni negative ad alcuni antigeni contenuti nel vaccino polivalente)" (ibidem, § 54).

⁹⁴ "Evidence from the market investigation confirms that MenACWY and MenC are used to protect against different serogroups of bacterial meningitis. While MenC vaccines protect against serogroup C only, MenACWY vaccines protect against serogroups A, C, W and Y. Customers indicated that MenACWY vaccines would be administered to "people [at risk of being] exposed to a case of meningococcal infection (serogroup A, Y or W)". The substitutability between the two vaccines in these type of cases is limited, as MenACWY vaccines can be used against serogroup C, but MenC vaccines cannot be used against serogroups A, W and Y. [...] In light of the above, and in particular due to their protection against different serogroups and their targeting of different customers, the Commission takes the view that MenC and MenACWY vaccines constitute different product markets." (Commissione UE, dec. 28 gennaio 2015, M.7276 - GlaxoSmithKline/Novartis Vaccines Business cit., §§ 33-38).

⁹⁵ "Immunisation against diphtheria and tetanus is usually achieved through combination vaccines. Monovalent vaccines are available for both diseases, although they are not widely used. Lower dosage diphtheria vaccines ("d" vaccines) are used as a booster and concern adults and children from age 5 or 7 onwards, whereas higher dosage vaccines ("D" vaccines) are used for primary immunisation typically in infants under the age of 6 or 7. [...] For all the above-mentioned reasons, the Commission takes the view that monovalent and bivalent diphtheria and tetanus vaccines (D, T, dT and DT vaccines) should be distinguished from broader combination vaccines for the purpose of market definition. D and DT vaccines should also be distinguished from dT and T vaccines. However, it is not necessary to conclude on the exact market definition(s) related to dT and T vaccines, as serious doubts as to the Transaction's

85. Anche questa Autorità ha adottato in passato una distinzione molto stringente nella definizione dei mercati rilevanti dei vaccini, facendo riferimento a una classificazione di tipo organico in termini di soli vaccini costituiti da immunogeni purificati⁹⁶. Al proposito, nondimeno, va considerato che i prodotti interessati erano una specifica tipologia di prodotti vaccinali, gli antinfluenzali, caratterizzati da rilevanti peculiarità di sviluppo, produttive e distributive rispetto agli altri vaccini, e come tali non inclusi nell'oggetto della presente indagine (*supra*, nota 1).

86. Per quanto riguarda gli orientamenti registrabili in proposito a livello extra-UE, merita poi segnalare come, nell'unico caso sin qui riscontrato di un'intesa accertata relativamente alla vendita di vaccini, la definizione del mercato rilevante sia stata ricondotta dall'autorità competente (ovvero la Competition Commission of India) direttamente alla tipologia di prodotto oggetto delle procedure pubbliche di acquisto ritenute manomesse, e segnatamente il vaccino contro la meningite meningococcica⁹⁷.

87. In conclusione in materia di definizione di mercati rilevanti dei prodotti vaccinali, è dunque da ritenersi che la riconduzione di un distinto mercato di

compatibility with the internal market arise irrespective of the exact product market definition" (Commissione UE, dec. 28 gennaio 2015, *GlaxoSmithKline/Novartis Vaccines Business (excl. Influenza)/Novartis Consumer Health Business*, §§ 47-59, http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/decisions/m7276_20150128_20212_4230607_EN.pdf).

⁹⁶ "Dalla documentazione in atti emerge che esistono quattro tipologie di vaccino per la cura dell'influenza ordinaria - "split", "sub-unit", "adiuvati" e "viroso-mali" - ognuna con caratteristiche specifiche a seconda del diverso trattamento del virus. In breve, la tipologia di vaccino "split", sviluppata negli anni '60, è basata sul virus inattivato e disgregato, mentre nel vaccino "sub-unit", sviluppato negli anni '70, il virus inattivato viene ridotto alle sole proteine di superficie H e N e, pertanto, rispetto a quella "split", la tipologia "sub-unit" presenta minori effetti collaterali. Queste due tipologie (che costituiscono le tipologie "classiche") sono le specialità più diffuse. Nel 2009, il vaccino "sub-unit" ha rappresentato all'incirca il [45-75%] della domanda di vaccino per l'influenza tradizionale. I vaccini "adiuvati" e "viroso-mali", invece, presentano caratteristiche chimiche sostanzialmente diverse rispetto alle prime due tipologie, in quanto sono rivolti alla somministrazione a favore di alcune specifiche categorie di soggetti, rispettivamente, gli anziani e i pazienti sieropositivi, ossia affetti da virus HIV. Ogni tipologia di vaccino costituisce un prodotto sostanzialmente omogeneo" (AGCM, dec. n. 21677 del 13 ottobre 2010, *I726 - ASL Regione Piemonte-Gara fornitura vaccino antinfluenzale*, § 11).

⁹⁷ Per il testo della decisione, che ha riguardato le filiali indiane dei gruppi GSK e Sanofi, v. Competition Commission of India, case no. 26/2013, 4 giugno 2015, (http://www.cci.gov.in/sites/default/files/262013_0.pdf).

prodotto al trattamento preventivo di una determinata patologia rappresenti un punto di primo riferimento apprezzabile ma non definitivo: ciò tenuto conto della tendenza, chiaramente rilevabile nelle più recenti decisioni della Commissione UE, di procedere, a seconda dei casi, a ulteriori ripartizioni di mercato in ragione dei singoli ceppi di una medesima patologia che un vaccino possa trattare.

88. A fronte dell'evidente complessità tecnica di simili specificazioni di mercato, e salvo quanto ricordato in precedenza rispetto alla compresenza di diversi fattori di rilievo nell'adozione di una definizione antitrust di mercato rilevante, è pertanto da ritenersi che considerazioni riconducibili ad autorità sanitarie e a studi medico-scientifici in materia di equivalenza terapeutica/interscambiabilità di prodotti – tanto più quando rilevino elementi epidemiologici che possano eventualmente variare a seconda dei contesti territoriali di riferimento – assumono un'importanza crescente.

II.IV Governo dei mercati farmaceutici e strategie commerciali

89. Con riferimento alla definizione dei mercati rilevanti dei vaccini, e più ancora in generale all'effettiva concorrenza tra prodotti, sulla base di quanto sin qui rilevato emerge la centralità operativa delle attività decisionali e definitorie delle amministrazioni di settore, a partire dal fondamentale passaggio della concessione dell'AIC. Si tratta di una tematica che, tenuto conto della portata globale delle attività mediche e commerciali connesse ai farmaci, e, al tempo stesso, la persistente inesistenza di una *Global Health Governance*⁹⁸ operante sulla medesima scala, risulta di particolare complessità, con una pluralità di enti aventi potestà molto spesso tra loro parallele o sovrapposte, talvolta confliggenti, sempre di difficile considerazione unitaria⁹⁹.

⁹⁸ La discussione in proposito ha preso avvio da uno studio di Richard Dodgson, Kelley Lee, Nick Drager, *Global Health Governance. A Conceptual Review*, in *WHO Discussion Papers*, febbraio 2002 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68934/1/a85727_eng.pdf); per riflessioni sullo stato dell'arte in materia, v. di recente Kelley Lee, Adam Kamradt-Scott, *The Multiple Meanings of Global Health Governance: A Call for Conceptual Clarity*, in *Globalization and Health*, vol. 10, 2014 (<http://www.globalizationandhealth.com/content/10/1/28>).

⁹⁹ Per considerazioni più approfondite in tema di "agencification" e relativi effetti nel settore farmaceutico, v. Rafael Bauschke, *The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of*

90. Ai fini della presente indagine è sufficiente considerare come, allo stato attuale, l'introduzione in commercio di un farmaco/vaccino dipenda da percorsi autorizzatori replicati in una pluralità di ordinamenti per ottenere la rispettiva AIC da parte di autorità diverse, a partire da quelle che – sia per le potenzialità economiche attribuite ai mercati di competenza, sia per le rispettive capacità tecniche – si sono ormai affermate come i principali referenti a livello mondiale per tali procedimenti. Si tratta, nello specifico, della Food and Drug Administration USA (“FDA”) e la European Medicines Agency (“EMA”), le quali sono responsabili degli accertamenti relativi alle caratteristiche di efficacia e sicurezza terapeutica di un prodotto farmaceutico, rispettivamente per i territori degli USA e della UE. Altre autorità esistenti nel mondo, quasi sempre a livello di singoli ordinamenti nazionali, potranno poi procedere a ulteriori procedimenti e verifiche ai sensi delle rispettive normative applicabili, ma difficilmente con conclusioni divergenti da quelle raggiunte da FDA ed EMA.

91. Interesse primario di ogni produttore farmaceutico, dunque, è ottenere il prima possibile l'AIC da parte delle autorità competenti per USA e EU. Oltre alla considerazione di elementi senz'altro rilevanti in termini procedurali, quali la diversa speditezza delle decisioni autorizzative, una significativa differenza operativa dei rispettivi ordinamenti tende nondimeno a orientare in termini di strategia commerciale la scelta verso la FDA quale prima autorità presso cui ricorrere per ottenere un'AIC, e di conseguenza avviare dagli USA la sequenza di lancio del prodotto¹⁰⁰: tale differenza risiede nel diverso regime di definizione dei prezzi dei prodotti farmaceutici esistente in USA e nei vari Stati UE, con conseguenti rilevanti differenze nei margini di manovra a disposizione di un'impresa per le proprie politiche di *pricing*.

92. Più nello specifico, al termine del processo di verifica e approvazione da parte della FDA un'impresa farmaceutica può, a fronte del regime

Pharmaceutical Regulation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010, pp. 50 ss. (http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/12639/1/Bauschke_Heidok_Dissertation.pdf).

¹⁰⁰ Sul tema delle “*product launch strategies*” solitamente adottate dalle imprese farmaceutiche v. OECD, *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*, Parigi, settembre 2008, in particolare pp. 64 ss. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19834en/s19834en.pdf>).

tendenzialmente libero e non regolato dei prezzi vigente negli USA, stabilire a proprio piacimento il prezzo di vendita del prodotto, facendo a seconda dei casi ricorso a strategie c.d. di *skimming pricing*, incentrate sul perseguimento di volumi anche limitati ma al più alto prezzo possibile, o di *penetration pricing*, con un ingresso a prezzi contenuti ma incrementati nel tempo¹⁰¹. La tipologia composita della domanda esistente negli USA, quindi, farà sì che tale prezzo verrà di volta in volta ricontrattato con ciascuno degli interlocutori rilevanti, in primo luogo grandi compagnie assicuratrici dotate di un potere contrattuale anche notevole in ragione del numero di propri clienti sanitari, e più di recente grandi programmi sanitari pubblici.

93. Per quanto riguarda l'Europa, per una serie di farmaci (tra cui i vaccini) l'EMA agisce come una sorta di sportello unico ai fini dell'ottenimento dell'AIC, formalmente rilasciato dalla Commissione UE, secondo il criterio della c.d. procedura centralizzata. Tali istituzioni UE, tuttavia, non hanno competenze in materia di definizione dei prezzi dei prodotti farmaceutici, i quali restano assoggettati alle discipline, anche molto diverse tra loro, vigenti negli Stati UE¹⁰².

94. Ciò fa sì che un'impresa produttrice, in vista della massimizzazione del proprio utile, tenda in primo luogo a ottenere l'AIC negli USA, dove sarà libera di definire il primo prezzo di riferimento del prodotto, quindi si rivolgerà all'EMA per ottenere il relativo "lasciapassare" ai mercati dei singoli Stati UE,

¹⁰¹ Cfr. OECD, *Pharmaceutical Pricing Policies* cit., p. 67. A proposito delle strategie di *pricing* dei farmaci, un utile riassunto è stato di recente fornito nei termini seguenti: "In the branded industry, new products are priced strategically where prices depend on the therapeutic improvement offered by the new drug [...]. For drugs reflecting important therapeutic advantages, particularly, those indicated for acute conditions, manufacturers generally pursue a *skimming strategy*. They set relatively high prices at introduction but then reduce them over time as their products face increasing competition from available alternatives. In contrast, "me too" drugs (those similar therapeutically to products already on the market but sold by a different company) often pursue a *penetration strategy*. In that case, sellers set a low price originally to gain market acceptance but then raise their price over time with growing consumer recognition" (William Comanor, Stuart Schweitzer, *Pharmaceutical Economics*, in *Economia e Politica Industriale – Journal of Industrial and Business Economics*, vol. 41, 2014, p. 65).

¹⁰² La normativa di riferimento in proposito continua a essere la dir. 89/105/CEE, relativa a "la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia", recepita in Italia con il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 79.

scegliendo poi tra questi il regime più favorevole nella definizione del prezzo in modo da poter tendenzialmente utilizzare i livelli a suo tempo stabiliti negli USA come punto focale, tenuto conto della persistente centralità dei meccanismi di confronto incrociato di prezzi (c.d. *External Reference Pricing*) adottati nei diversi ordinamenti nazionali per definire i prezzi dei farmaci¹⁰³.

95. In concreto, quanto si registra nell'ambito della UE è una variabilità anche molto pronunciata dei prezzi di un singolo prodotto farmaceutico a causa dell'approccio regolatorio adottato nei diversi Stati membri, ma con un ruolo sicuramente fondamentale giocato dalle capacità economiche del singolo paese¹⁰⁴. Come si vedrà qui di seguito, ciò appare essere il criterio di riferimento

¹⁰³ Per un'interessante introduzione al tema accompagnata da alcune simulazioni, v. Mondher Toumi, et al., *External Reference Pricing of Medicinal Products: Simulation-based Considerations for Cross-country Coordination. Final report*, 2014 (http://ec.europa.eu/health/healthcare/docs/erp_reimbursement_medicinal_products_en.pdf).

La progressione di lancio di un farmaco a partire dal mercato statunitense, si noti, rimane commercialmente valida anche quando l'impresa non si debba preoccupare di un'eventuale contrattazione di prezzo con le autorità competenti per un singolo Stato UE (es. per l'esistenza di fasce di farmaci escluse da tali contrattazioni all'interno di un ordinamento in cui pure vige tendenzialmente un controllo dei prezzi), poiché, in ragione dei livelli di prezzo dei prodotti farmaceutici mediamente più alti sussistenti negli USA, a partire da questi di nuovo sarà possibile sfruttare altrove un effetto di focalizzazione verso l'alto dei prezzi. In sintesi in proposito, dunque, "la commercializzazione conviene dove i prezzi sono più alti, sui mercati «più ricchi» e lì dove il pricing è più libero (senza controlli o con controlli leggeri sui prezzi o sui fatturati); in particolare, per il lancio di prodotti innovativi conviene iniziare dai Paesi dove la disponibilità a pagare è più alta e il pricing più libero, per prevenire fenomeni di parallel trade e per evitare (soprattutto per i farmaci mutuati) che il lancio a prezzi un po' più bassi possa fare da riferimento focale per le contrattazioni con altri sistemi sanitari nazionali" (Nicola Salerno, *Pay-back contro innovazione: un punto di vista scettico*, in Nicola Salerno, a cura di, *Investire e crescere in Italia: il ruolo dell'industria del farmaco*, ASTRID-Guerini e associati, Milano 2016, p. 63).

¹⁰⁴ Secondo le conclusioni di uno studio commissionato dal Parlamento UE, "the important price differences across Member States can be explained by a number of factors. One broad factor is national income per capita: in general, prices of in-patent pharmaceuticals seem to be proportionally higher in Member States with higher levels of per-capita income. In addition, higher-income Member States appear to spend more on pharmaceuticals. A second key factor relates to Member State national (and, sometimes, regional) regulatory approaches. Member States use a variety of tools, both on the supply side (for determining both prices as well as the share of prices that are reimbursed) and on the demand side. The latter can include policies to encourage physicians to prescribe and pharmacists to dispense lower-priced generic pharmaceuticals, as well as requirements that patients pay a share of pharmaceutical costs. On the supply side, Member State health systems usually negotiate prices with manufacturers based on a range of methods and criteria, and this is a factor in the price differences for pharmaceuticals, both those covered by patents and those for which the patents have expired" (Panos Kanavos et al., *Differences in Costs of and Access to Pharmaceutical Products in the EU*, Bruxelles, marzo 2011, p. 13,

su cui, proprio a partire dall'esperienza maturata nel settore dei vaccini nel corso degli ultimi due decenni, i principali operatori dell'industria farmaceutica puntano nel definire i prezzi dei propri prodotti.

II.IV.I Politiche di prezzo, accordi di riservatezza e disponibilità informative

96. Salva la più generale applicazione delle già citate strategie di *skimming* o *penetration pricing* (*supra*, § 92), con specifico riferimento ai vaccini si registra la progressiva affermazione di una particolare politica denominata *tiered pricing* (letteralmente, prezzo a "livelli" o "strati"), incentrata su una definizione di prezzo tale da consentire all'impresa venditrice di corrispondere al meglio alla disponibilità a pagare del singolo acquirente. A differenza di un prezzo fissato per volume (*volume pricing*), dove il prezzo è costante per tutte le unità di prodotto, con il *tiered pricing* si definisce infatti un prezzo per unità rispetto a un determinato gruppo di domanda, con la conseguente possibilità di riconoscere ad acquirenti diversi, distinti per livelli (*tier*), un trattamento di prezzo diverso, tendenzialmente più alto per la domanda dotata di maggiori disponibilità economiche e più basso per quella meno abbiente.

97. Introdotto all'inizio degli anni Novanta, il *tiered pricing* si è rapidamente diffuso nel settore dei vaccini, e al momento viene considerato dall'industria farmaceutica come la principale leva del suo sviluppo sperimentato a livello globale. Infatti, nel mirare alla più alta soglia di prezzo sostenibile da parte della domanda in base a una serie di variabili relative alla rispettiva ricchezza nazionale¹⁰⁵, il *tiered pricing* consentirebbe alle imprese la massimizzazione degli

[http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/etudes/join/2011/451481/IPOL-ENVI_ET\(2011\)451481_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/etudes/join/2011/451481/IPOL-ENVI_ET(2011)451481_EN.pdf)

¹⁰⁵ Secondo un documento pubblicato di recente da una delle principali imprese produttrici di vaccini, "[...] *Gross National Income (GNI) per capita* is a widely recognized index and is a good indicator of a government's ability to pay. Maximum prices and country membership in a pricing tier will therefore be defined by GNI per capita. The World Bank classifies countries into four tiers based on GNI per capita: High Income Countries (HIC), Upper Middle Income Countries (UMIC), Lower Middle Income Countries (LMIC), and Low Income Countries (LIC). GSK's approach to public sector prices will be organised into seven tiers according to their GNI ranking. The lowest tier, tier 7, will correspond to GAVI eligible countries, while the remaining three World Bank groupings of HIC, UMIC and LMIC will each comprise two tiers. Increasing the number of tiers enables GSK to be more finely attuned to a country's ability to pay. Introducing a more formalised and transparent approach should also support governments - particularly those graduating from GAVI - with their budget planning." (cfr. GSK, GSK

utili, intesa quale presupposto per futuri investimenti in R&D; gli acquirenti, dal canto loro, vedrebbero così garantito l'accesso ai farmaci in base alla rispettiva disponibilità a pagare¹⁰⁶. Il *tiered pricing* sperimentato nel settore dei vaccini pare così riconducibile a quelle politiche di “*differential pricing*” (eventualmente applicabili anche all'interno di un medesimo stato) a cui alcuni studiosi hanno ricondotto possibili ritorni di efficienza¹⁰⁷.

98. Nella sua essenza economica, nondimeno, il *tiered pricing* corrisponde a una discriminazione di prezzo di terzo grado¹⁰⁸, con effetti generali in termini di

Public policy positions - Tiered Pricing Approach for Vaccines, aprile 2014, pp. 1-2, <https://www.gsk.com/media/280905/tiered-pricing-for-vaccines-policy.pdf>. Il documento è stato preceduto da una presa di posizione ufficiale di un'importante associazione industriale a favore delle pratiche di *tiered pricing*: cfr. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), *Vaccine Industry Commitment to Global Access, Innovation and Sustainability. The Role of Tiered Pricing for Vaccines across Countries*, settembre 2013 (http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/Vaccines/Vac123-F_20130904_IFPMA_Position_on_tiered_pricing_for_vaccines.pdf).

¹⁰⁶ Quanto al percorso commerciale che ha portato all'affermazione del *tiered pricing* nel settore dei vaccini, i momenti salienti sono ben espressi dal seguente riassunto: “*Countries all over the world - rich and poor alike - wanted vaccines. The only challenge was finding a business model that accomplished two goals. First, the model would have to facilitate broad access to vaccines in the countries that could afford to pay the least. At minimum, this meant finding a new pricing model that accounted for a much lower ability to pay in developing nations. Second, a successful model would have to enable [GSK] to remain a profitable business, ensuring a continued supply of existing vaccines and maintaining our sizable investments in research and development for new products. This model, which we began using in the early 1990s, is tiered pricing. Simply put, this means countries pay different prices based on their differing income levels rather than a single flat rate*” (Jean Stéphenne, *Vaccines as a Global Imperative* cit., p. 1044).

¹⁰⁷ In tal senso v. Patricia Danzon, Adrian Towse, Jorge Mestre-Ferrandiz, *Value-Based Differential Pricing: Efficient Prices for Drugs in a Global Context*, in *NBER Working Paper Series*, n. 18593, dicembre 2012, pp. 1 ss. (<http://www.nber.org/papers/w18593.pdf>).

¹⁰⁸ In estrema sintesi, si ricorda come un'impresa che disponga di un idoneo potere di mercato può ricorrere a discriminazioni di prezzo di tipo diverso al fine di massimizzare i propri utili, e segnatamente: (1) discriminazione di primo grado (c.d. “*perfetta*”), per cui l'impresa riesce a ottenere da ciascun consumatore il prezzo massimo che è disposto a pagare per l'acquisto di quel determinato bene (prezzo di riserva); (2) discriminazione di secondo grado, consistente nella vendita di beni a prezzi unitari diversi a seconda delle quantità vendute (es. tramite sconti sulla quantità o tariffe scalari); (3) discriminazione di terzo grado, a mezzo della quale l'impresa suddivide i consumatori in gruppi, ciascuno con una curva di domanda a elasticità diversa, applicando prezzi diversi per ogni gruppo (più alti per quelli con elasticità minore). Per poter applicare in maniera efficace una discriminazione di prezzo di terzo tipo devono darsi due condizioni, ovvero: (a) l'impresa deve conoscere le caratteristiche della domanda dei diversi gruppi, e (b) i consumatori non devono essere in grado di praticare arbitraggi di sorta (v. Elisa Barbieri, Lauretta Rubini, *Prezzo, discriminazione di*, in *Enciclopedia Treccani - Dizionario di Economia e Finanza*, 2012, [52](http://www.treccani.it/enciclopedia/discriminazione-di-prezzo_(Dizionario-di-</p></div><div data-bbox=)

total welfare, e più specificamente concorrenziali di segmentazione della domanda, i quali vanno valutati con attenzione. A tale riguardo si osserva che politiche di discriminazione di prezzo di terzo grado potrebbero determinare esiti ottimali sul *welfare* complessivo in condizioni di informazione completa, dal momento che ogni operatore economico avrebbe accesso alla quantità di bene desiderato al prezzo che è disposto a pagare.

99. Nel concreto operare dei mercati, tuttavia, si riscontra una forte asimmetria informativa a vantaggio dell'offerta, ciò che tende ad impedire la realizzazione di tale effetto massimizzante. Più nello specifico, secondo quanto rilevato da un importante acquirente di vaccini, i principali squilibri informativi a sfavore della domanda deriverebbero per i compratori dalla forte difficoltà (se non impossibilità) di reperire informazioni comparative sui prezzi, così come dati relativi ai costi complessivi dei prodotti farmaceutici a partire dai quali valutare una congruità dei prezzi rispetto agli stessi¹⁰⁹. Alcuni commentatori hanno quindi considerato come il *tiered pricing* non garantisca di per sé la piena verificabilità dei conseguenti prezzi dei vaccini, ma solo che questi siano parametrati alle caratteristiche dell'acquirente note al venditore¹¹⁰.

[Economia-e-Finanza/](https://www0.gsb.columbia.edu/mygsb/faculty/research/pubfiles/4423/Pharmaceutical%20Price%20Discrimination.pdf)). V. pure Frank Lichtenberg, *Pharmaceutical Price Discrimination and Social Welfare*, in *Capitalism and Society*, vol. 5, n. 1, 2010, pp. 1 ss. (<https://www0.gsb.columbia.edu/mygsb/faculty/research/pubfiles/4423/Pharmaceutical%20Price%20Discrimination.pdf>).

¹⁰⁹ "While the number of diseases against which a child is immunized has doubled between 2001 and 2014, the cost of the vaccines package to fully immunize a child has disproportionately multiplied 68-fold. [...] In the vaccine market, the scarcity of publicly disclosed vaccine prices and other essential data undermines the development of effective public health policies [...] Most pharmaceutical companies do not reveal prices and many require vaccine purchasers to sign price confidentiality clauses that forbid disclosure of pricing information. Information asymmetry prevents countries from effective negotiation to secure lower prices, and compromises their ability to budget appropriately for new vaccine introduction". Rispetto ai costi, poi, viene considerato che "[t]he cost components for vaccines are challenging to understand, as most associated costs are not publicly available [...] The R&D investment required for a new vaccine varies wildly and companies themselves cite wildly different figures" (Médecins Sans Frontières, *The Right Shot: Bringing Down Barriers to Affordable and Adapted Vaccines*, Ginevra, gennaio 2015, p. 6, <http://www.Médecins Sans Frontières access.org/content/right-shot-bringing-down-barriers-affordable-and-adapted-vaccines>, pp. 6-10-16). Per ulteriori voci levatesi in maniera critica rispetto alla mancanza di informazioni sui costi dei vaccini, v. pure Fiona Godlee, *Why Don't We Know How Much Vaccines Cost?*, in *British Medical Journal*, 2011 (<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6239>).

¹¹⁰ "Notably, tiered pricing does not necessarily imply that a price is equitable or affordable; rather, it simply means that different prices are charged to different segments of the market for the same product" (cfr. Suerie Moon, Elodie Jambert, Michelle Childs, Tido von Schoen-Angerer, *A Win-Win*

100. Le considerazioni critiche appena riportate, derivando in prevalenza da un'asimmetrica ripartizione delle informazioni rilevanti tra domanda ed offerta di vaccini (e più in generale dei farmaci), mettono altresì in rilievo il tema degli accordi di riservatezza sui prezzi che, sempre più spesso, le imprese farmaceutiche richiedono sia nel corso delle negoziazioni del prezzo con le agenzie nazionali del farmaco, sia ad esito di procedure di acquisti pubblici¹¹¹. Una pervasiva applicazione di accordi del genere, in effetti, potrebbe determinare la definitiva impossibilità di valutazioni comparative di prezzo rispetto a un medesimo prodotto, così esaltando l'asimmetria informativa che pregiudica gli effetti positivi del *tiered pricing*.

101. Al tempo stesso, nondimeno, va tenuto conto che la stipula di accordi di riservatezza potrebbe consentire di ottenere vantaggi per entrambe le parti della trattativa. Infatti, nella prospettiva dell'acquirente eventuali concessioni in termini di riservatezza sulle condizioni praticate dal venditore potrebbero, ad esempio, divenire la contropartita per prezzi più convenienti, sull'assunto che questi siano praticabili nei suoi confronti solo se non replicati per altri compratori. A fronte degli ampi margini di manovra strategica che possono aprirsi in tal senso per i diversi agenti economici, allo stato attuale delle conoscenze è pertanto da ritenersi che ogni accordo implicante clausole di riservatezza vada valutato caso per caso, tenendo debitamente conto delle condizioni operative di tutte le parti coinvolte e degli esiti concreti a cui le trattative abbiano portato; al proposito, merita ricordare come in tale direzione il presidente di questa Autorità si sia già espresso di recente in un suo intervento presso il Parlamento¹¹².

Solution? A Critical Analysis of Tiered Pricing to Improve Access to Medicines in Developing Countries, in *Globalization and Health*, vol. 7, 2011, p. 2, <http://www.globalizationandhealth.com/content/7/1/39>.

¹¹¹ "Tender prices are negotiated and are usually lower than retail prices. However, because tender prices are usually subject to confidentiality agreements, countries usually know only their own prices. This information asymmetry places them in a weak position to negotiate prices based on vaccine value" (Niamh Herlihy, Raymond Hutubessy, Mark Jit, *Current Global Pricing For Human Papillomavirus Vaccines Brings The Greatest Economic Benefits To Rich Countries*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, p. 228).

¹¹² Cfr. Giovanni Rodriguez, Epatite C. Pitruzzella (Agcm): "La trasparenza è la regola, ma la riservatezza può essere motivata dall'ottenimento di prezzi più bassi", in *Quotidiano Sanità*, 2 marzo 2016 (http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=37066).

102. Tanto rilevato rispetto a problematiche e prospettive degli accordi di riservatezza, per quanto riguarda l'attuale grado di comparabilità dei prezzi di un medesimo prodotto vaccinale va detto che, sul versante della domanda, si riscontra effettivamente una profonda frammentarietà informativa. Gli strumenti di analisi e comparazione dei dati a disposizione degli acquirenti istituzionali risultano infatti limitati quasi esclusivamente a paesi a basso reddito¹¹³, come tali di scarsa utilità per il confronto con i prezzi praticati nei paesi appartenenti ai *tier* superiori, ai quali è ragionevole ritenere che appartenga l'Italia. Rispetto al nostro ordinamento, vale segnalare sin d'ora come esso – quantomeno per la parte degli acquisti di vaccini da destinarsi al SSN – sia stato improntato a una trasparenza informativa elevata, la quale ha consentito raffronti sugli andamenti di prezzo dei prodotti che risultano invece assai più difficoltosi per altri ordinamenti di rilevanza economico-sanitaria comparabile.

103. In conclusione sulla questione dei rapporti tra politiche di prezzo e disponibilità informativa vale qui rilevare come, una volta superate obiettive difficoltà di reperimento dei dati di confronto, sia emerso che, per un medesimo prodotto vaccinale venduto in ordinamenti da ritenersi riconducibili a *tier* medesimi o assai prossimi, possano sussistere differenze di prezzo anche molto significative. Si riporta qui di seguito un riscontro relativo ai prodotti che al momento rappresentano le principali voci di spesa vaccinale a carico del SSN (in proposito v. meglio *infra*, §§ 152 ss.):

¹¹³ V. in proposito (1) il database *Vaccine Price Data* mantenuto da UNICEF con dati dall'anno 1996 (http://www.unicef.org/supply/index_57476.html), (2) la piattaforma *Vaccine Product, Price and Procurement (V3P) Web Platform*, curata da WHO a partire dal 2011 (http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/), (3) la *International Drug Price Indicator Guide*, co-prodotta da WHO dal 2001 e in cui pure vi sono dati relativi a vaccini (<http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=DMP&language=English>). Un'utile fonte informativa rispetto ai prezzi dei vaccini negli USA è invece rappresentata dal database mantenuto dall'agenzia federale Centers for Disease Control and Prevention-CDC (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/>).

Tabella 2

COMPARAZIONE DI PREZZI DI VACCINI (prezzi in euro al pubblico IVA inclusa)						
tipologia	nome com.	produttore	Italia	Francia	Germania	USA
Anti-PCV	Prevenar13	Pfizer	105	55,5	79,8	144,73
	Synflorix	GSK	96	n.d.	61,56	n.d.
esavalente	Infanrix Hx	GSK	98	39	70	n.d.
	Hexyon	SPMSD	102,9	38,2	71,4	n.d.
anti-HPV	Gardasil	SPMSD	171,6	121,4	142,4	145,28
	Cervarix	GSK	156,8	109,6	126,8	116,78

Fonte: elaborazioni AGCM su dati disponibili in internet

104. È importante sottolineare che i prezzi appena riportati sono da intendersi quali importi di primo riferimento, spesso condizionati da differenziali anche elevati nell'IVA applicata, e sui quali possono poi essere imposti sconti obbligati anche assai rilevanti per acquisti effettuati da strutture sanitarie pubbliche, come è effettivamente il caso dell'Italia. Salva la possibilità, dunque, che nell'ambito degli acquisti pubblici la ricorrenza di differenti leve di contrattazione possa portare a un forte riavvicinamento – se non a un sostanziale riallineamento – dei prezzi praticati tra i principali ordinamenti, va comunque considerato che, per gli acquisti da parte di privati, tali differenze risultano effettivamente sussistenti, e ciò senza che sia dato intendere quanto effettivamente possano dipendere dalla riconducibilità dei diversi paesi di appartenenza a *tier* differenti in termini di risorse economiche.

II.IV.II Voci di costo e definizioni di prezzo

105. Per quanto riguarda la questione delle diverse grandezze delle voci di costo dei farmaci (e dei vaccini in specie) rispetto alle quali verificare una qualche congruità dei prezzi, va considerato come nelle pratiche commerciali ricorrano una pluralità di criteri di correlazione, da quello ormai risalente di un "valore-costo" riconosciuto in via amministrativa-autoritativa all'impresa da parte di un soggetto pubblico competente¹¹⁴, fino alle più recenti strategie di *pricing* definite "cost-plus" – dove le variazioni del prezzo del farmaco da uno Stato all'altro dipendono principalmente dalle differenze in termini di

¹¹⁴ Era questo il modello, per inciso, vigente in Italia dal 1934 al 1993, sulla base di elaborazioni a cura del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (cfr. Fabio Pammolli, Gianluca Baio, Armando Rungi, *Il prezzo delle specialità medicinali* cit., p. 266).

trasferimenti commerciali di beni (*incoterms*), costi di trasporto e regolatori – adottate dai produttori emergenti di vaccini¹¹⁵.

106. In tema di costi dei vaccini, peraltro, va considerato come ai fini della definizione dei prezzi si distingue solitamente tra voci di costo relative alla produzione da quelle di R&D. Quanto alle prime, secondo recenti stime nel caso specifico dei vaccini ricorre una serie di fattori – dalla presenza di economie di scala in alcuni processi di realizzazione alle dimensioni tendenzialmente globali dei mercati di riferimento, con conseguenti sviluppi di grandi volumi produttivi da parte di pochi impianti – per cui il costo totale di produzione e confezionamento di un prodotto resta comunemente compreso tra 0,6 e 4 euro per dose¹¹⁶; simili grandezze sono state confermate da alcune imprese produttrici per i propri vaccini più tecnologicamente complessi¹¹⁷.

107. Assai più composito si presenta invece il tema dei costi di R&D e sostegno dell'innovazione, rispetto a cui è il caso di sottolineare come si riscontrino, per i vaccini, i medesimi limiti cognitivi più in generale ricorrenti per i farmaci: ciò a fronte della proposizione di modelli di valutazione di costi che, nell'includere voci di spesa anche meramente ipotetiche o di limitata verificabilità (es. in termini di costi-capitale dovuti all'immobilizzazione di risorse economiche in linee di ricerca di prodotto, tali da impedirne l'applicazione a investimenti finanziari dalle rendite predeterminate), hanno portato a stime crescenti quanto controverse¹¹⁸.

¹¹⁵ Cfr. Médecins Sans Frontières, *The Right Shot* cit., p. 20.

¹¹⁶ “Manufacturing plants are very expensive, ranging from \$50 million to \$300 million depending on the size (dose requirements) and manufacturing complexity with additional expenditure of approximately 20% for cleaning and process validation activities that are now required under the current good manufacturing practices regulations. [...] Some processes are scalable, such as bacterial or yeast fermentation, so that increasing the size of the manufacturing unit (ie, fermentator) will greatly increase the yield; unit cost will decrease with volume increase. [...] Established vaccines with a limited number of suppliers can generate very high profit margins over the product life cycle”. La medesima pubblicazione fornisce il seguente spaccato dei costi di produzione di un vaccino, espresso in \$/dose: “Bulk 0.10-2.00 / Fill/finish 0.60-1.20 / Syringe fill (optional) 0.90-1.20 / Total cost 0.70-4.50” (Gordon Douglas, Vijay Samant, *The Vaccine Industry* cit., p. 34).

¹¹⁷ MSD e GSK, in particolare, hanno reso comunicati pubblici secondo cui i costi di produzione dei propri vaccini anti-HPV corrispondono rispettivamente a 4,5 e 4,6 dollari per dose (cfr. Médecins Sans Frontières, *The Right Shot* cit., p. 17).

¹¹⁸ Cfr. Joseph DiMasi et al., *Cost of Developing a New Drug - Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs*, Tufts Center for the Study of Drug Development,

108. Al riguardo, vale segnalare come sia già stato rilevato che, trattandosi nella loro sostanza di costi fissi, sia i costi di R&D che quelli di realizzazione degli impianti produttivi non hanno necessariamente una relazione con i prezzi di massimizzazione dei profitti a cui mira l'impresa produttrice di un farmaco. Prodotti con alti costi fissi, infatti, non sarebbero tanto caratterizzabili in termini di "prezzi determinati dai costi", quanto piuttosto di "costi determinati dai prezzi"¹¹⁹, dal momento che le prospettive di guadagno relative a un prodotto possono ben indurre un'impresa a incorrere in costi fissi anche molto elevati, ciò che realmente importa essendo la *willingness to pay* mostrata dai consumatori. Si

novembre 2014 (http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014.pdf), dove si fornisce una stima di costo medio (*pre-tax*) per farmaco pari a oltre 2,5 miliardi di dollari. Per una forte critica a simili stime, cfr. Donald Light, Rebecca Warburton, *Extraordinary claims require extraordinary evidence*, in *Journal of Health Economics*, vol. 24, 2005, pp. 1030 ss. (<http://www.pnhp.org/sites/default/files/docs/Extraordinary-claims-require-extraordinary-evidence.pdf>). Gli stessi autori da ultimo citati hanno pure realizzato una delle rare stime disponibili in relazione ai costi effettivi di R&D di alcuni vaccini, riportando – nel caso di un vaccino anti-rotavirus – importi inferiori ai 200 milioni di dollari: cfr. Donald Light et al., *Estimated research and development costs of rotavirus vaccines*, in *Vaccine*, vol. 27, 2009, pp. 6227 ss.

¹¹⁹ "To state the point: products with high fixed costs are not characterized primarily by 'cost-determined-prices', as is the usual economic model and common-sense intuition; instead, they are characterized by 'price-determined costs', in the sense that increases in the demand for or value of new products [...] will make it rational for profit maximizing firms to incur higher fixed costs. So the cost of developing a new product, whether it is \$1 billion as industry friends suggest or much less as its critics suggest, has nothing to do with the prices at which those products are initially offered; prices depend on willingness to pay and costs of production. [...] As is well known, the markup of price over marginal cost will depend on the demand elasticity, and so much of the economic explanation of any variation (across products or over time) in the prices of new products must be a story about variation in demand elasticity." (Mark Pauly, *Commentary. Drug and Vaccine Pricing and Innovation: What is the Story?*, in *Managerial and Decision Economics*, vol. 28, 2007, p. 408). In una prospettiva simile, altri studiosi hanno rilevato che "research and development, marketing, and manufacturing costs are all supply side factors. However, none of them has a major impact on pharmaceutical prices. Instead, prices depend predominantly on demand side considerations. The prices charges for pharmaceuticals are determined largely by how valuable they are to consumers and what consumers are willing to pay for them. The critical factor is 'willingness to pay'" (William Comanor, Stuart Schweitzer, *Determinants of Drug Prices and Expenditures*, in *Managerial and Decision Economics*, vol. 28, 2007, p. 363). Al riguardo, merita segnalare una recente inchiesta relativa alle concrete modalità di definizione dei prezzi dei farmaci da parte delle maggiori imprese farmaceutiche negli USA, da cui è emerso come, perlomeno nel caso preso in esame, le valutazioni di riferimento non attinessero ai recuperi attesi dei costi di R&D, ma si svolgessero piuttosto lungo un complesso percorso di analisi dei prezzi già praticati da farmaci possibilmente concorrenti, e della loro sostenibilità da parte dei soggetti pagatori attesi (cfr. Jonathan Rockoff, *How Pfizer Set the Cost of Its New Drug at \$9,850 a Month*, in *The Wall Street Journal*, 9 dicembre 2015, <http://www.wsj.com/articles/the-art-of-setting-a-drug-price-1449628081>).

tratta, con ogni evidenza, di una volontà conseguente e proporzionale – oltre che alle relative disponibilità economiche – all'utilità stimata di prodotti volti a incidere sulla salute dei cittadini, l'accesso ai quali rinvia pertanto a una dimensione di tutela di diritti umani fondamentali a cui si può qui soltanto accennare.

109. Tanto rilevato, ogni ulteriore considerazione in merito alla legittimità/sostenibilità dei prezzi dei vaccini – e più in generale dei prodotti farmaceutici – dipende dagli specifici scenari di gestione della salute che sono propri dei diversi ordinamenti. Nel caso di sistemi a prevalente finanziamento pubblico e perciò assoggettati a stringenti oneri di controllo della spesa, quali quello italiano, non paiono ad esempio aggirabili profili di verificabilità della legittimità degli acquisti dei prodotti. Tutto ciò alla luce della più generale considerazione per cui *“è ben chiaro che il valore di un farmaco non è mai quello della sua produzione in quanto tale o semplicemente dei milligrammi di principio attivo [...] ma, allo stesso modo, devono essere comprensibili i meccanismi che portano alla definizione del prezzo finale tenendo conto per esempio degli investimenti in sviluppo clinico, sperimentazioni e anche della ragionevole protezione brevettuale”*¹²⁰.

110. In conclusione sulle politiche di prezzo nel settore dei vaccini, sulla base di quanto sin qui considerato si ritiene che le principali linee di tendenza siano: (1) il ricorso generalizzato da parte dei principali produttori a strategie di *tiered pricing*, nel più ampio contesto di *differential pricing* tipico dell'industria farmaceutica; (2) crescenti richieste da parte di opinione e decisori pubblici di verificabilità della congruità dei prezzi dei farmaci/vaccini rispetto a costi e benefici, in vista di un'allocazione efficiente delle risorse scarse a disposizione dei soggetti compratori, rappresentati in primo luogo dai sistemi sanitari nazionali¹²¹.

¹²⁰ Cfr. Luca Pani, *AIFA Editoriale - Dall'Etica del profitto al profitto dell'Etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria*, 18 luglio 2014, p. 2 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dall%E2%80%99etica-del-profitto-al-profitto-delletica-sofosbuvir-come-esempio-di-farmaci-dal-coste-i>).

¹²¹ Per alcune considerazioni aggiornate in proposito, anche alla luce di recenti diminuzioni dei prezzi di prodotti *blockbuster* al fine di essere mantenuti nei formulari farmaceutici di importanti paesi, v. Lisa Urquhart et al., *EP Vantage Pharma & Biotech 2016 Preview*, dicembre 2015, p. 5 (<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/epv-pb16.pdf>).

111. In una prospettiva di analisi tipicamente concorrenziale, tenuto conto delle più ampie dinamiche industriali riscontrate in precedenza appare poi legittimo ritenere che, perlomeno nel medio periodo, la concorrenza di prezzo continuerà nel settore vaccinale a risultare di grado inferiore rispetto a quanto riscontrabile nel resto dell'industria farmaceutica, in quanto le pressioni esercitate in tal senso dalla presenza di versioni generiche/biosimilari sono assai più limitate. Al tempo stesso, dall'affermazione in corso di una serie di operatori di origine asiatica, che alla strategia del *tiered pricing* oppongono politiche di prezzo differenti (c.d. *cost plus*), potrebbe presumibilmente discendere anche nell'ambito dei principali ordinamenti occidentali una crescente spinta concorrenziale, sia in termini di prezzo che, in prospettiva, di innovazione¹²².

112. Con riferimento al tema sopra richiamato della verificabilità dei prezzi dei prodotti vaccinali e più in generale farmaceutici, in una prospettiva concorrenziale merita ancora considerare come, a fronte dell'eventuale riscontro di significative e ingiustificate sproporzioni tra costi e prezzi, possa ben darsi una ricorrenza di fattispecie di prezzi eccessivi. Ciò è dimostrato, da un lato, da alcuni procedimenti istruttori avviati di recente da parte di diverse autorità di Stati UE (tra cui quella italiana¹²³), dall'altro dalle crescenti polemiche registrate in un ordinamento, quale quello USA, in cui notoriamente le politiche di *excessive pricing* non rientrano negli scenari antitrust tradizionali¹²⁴.

¹²² Al riguardo, si segnala il recente caso del primo vaccino disponibile contro l'enterovirus 71 (responsabile della c.d. "malattia mani piedi bocca"), realizzato da un istituto riconducibile all'Accademia Cinese delle Scienze e approvato in anteprima dall'agenzia del farmaco cinese (v. la nota OMS, China produces world's first vaccine against virus that causes Hand, Foot and Mouth Disease, dicembre 2015, <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2015/20151208/en/>).

¹²³ Cfr. AGCM, provv. n. 25319 del 14 novembre 2014, A480 - *Incremento prezzo farmaci Aspen* (<file:///C:/Users/agcmla/Downloads/p25319.pdf>); CMA, *CMA issues statement of objections to Pfizer and Flynn Pharma in anti-epilepsy drug investigation*, 6 agosto 2015 (<https://www.gov.uk/government/news/cma-issues-statement-of-objections-to-pfizer-and-flynn-pharma-in-anti-epilepsy-drug-investigation>).

¹²⁴ Cfr. Eric Planin, *Extreme Rise in Some Drug Prices Reaches a Tipping Point*, in *The Fiscal Times*, 30 settembre 2015 (<http://www.thefiscaltimes.com/2015/09/30/Extreme-Rise-Some-Drug-Prices-Reaches-Tipping-Point>); Committee on Finance United States Senate, *The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. Report*, dicembre 2015 (<http://www.finance.senate.gov/ranking-members->

113. Al netto delle tendenze e previsioni di portata globale qui sopra richiamate, per quanto attiene la più circoscritta prospettiva nazionale della presente indagine si provvede qui di seguito a verificare con maggiore dettaglio disponibilità, prezzi e politiche di acquisto dei prodotti vaccinali in Italia, così come registrate nel periodo 2010-2015.

[news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug](#)).

III. DOMANDA DI VACCINI E PROCEDURE DI ACQUISTO IN ITALIA

III.I La disponibilità di prodotti vaccinali

114. Come già anticipato, nell'ambito della UE i vaccini sono soggetti a una procedura di approvazione centralizzata di competenza di EMA; a livello dei singoli Stati membri vengono quindi definiti i prezzi di riferimento dei prodotti, e, a seconda dei casi, apposite classi di rimborsabilità individuanti il grado di copertura dei relativi costi da parte dei sistemi sanitari nazionali. Con specifico riferimento all'Italia, esistono le seguenti tre classi di rimborsabilità: A, relativa a farmaci ritenuti essenziali per il trattamento di malattie croniche e soggetti a integrale rimborso da parte del SSN; H, relativa a farmaci di esclusivo uso ospedaliero e soggetti a integrale rimborso da parte del SSN; C, relativa a farmaci la cui spesa è integralmente a carico dei cittadini.

115. Mentre nel caso dei farmaci compresi nelle classi A e H la definizione dei relativi prezzi avviene attraverso una negoziazione tra AIFA e imprese interessate, per i farmaci in classe C il prezzo è stabilito liberamente da queste ultime, salva un'azione di monitoraggio condotta da AIFA circa tempistica e importo di eventuali aumenti successivi¹²⁵. L'attribuzione di una classe di rimborso ha effetti anche sulle informazioni relative ai prezzi: infatti, mentre per i farmaci in classe A e H sono noti sia il prezzo *ex factory* ("p.e.f.") che il prezzo al pubblico ("p.p."), rispetto alla classe C l'unico dato di riferimento è quest'ultimo¹²⁶.

116. Con riferimento alla disponibilità di vaccini in Italia, si fornisce qui di seguito una tabella riepilogativa delle informazioni relative ai principali prodotti vaccinali attualmente in commercio. Alla luce di quanto a suo tempo riportato circa le vaccinazioni previste nei LEA e ricomprese nell'ultimo PNPV

¹²⁵ Sul tema della rimborsabilità dei farmaci e le trattative sui prezzi, per ulteriori dettagli, v. la scheda predisposta dalla Camera dei Deputati, *Temi dell'attività parlamentare - i farmaci* (<http://leg16.camera.it/561?appro=603>).

¹²⁶ In sintesi, il p.e.f. (anche detto "prezzo ricavo industria") rappresenta il prezzo massimo di cessione del farmaco al SSN da parte dell'impresa, mentre il p.p. oltre a comprendere il valore del p.e.f. include anche l'IVA e le quote di spettanza di farmacisti e grossisti secondo le misure predeterminate da specifiche disposizioni.

formalmente approvato (*supra*, §§ 39 ss.), verrà specificata l'eventuale qualifica di essenzialità ("E") in termini di obbligatorietà ("E/o") ovvero di raccomandazione ("E/r"); l'ordine seguito sarà decrescente rispetto al numero di vaccini essenziali inclusi nel singolo prodotto, con indicazione in grassetto dei nomi commerciali dei prodotti su cui verranno di seguito svolte analisi più approfondite.

Tabella 3

PRINCIPALI VACCINI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA						
nome comm.	impresa	destinazione	no. vacc.	anno intr.	cl. rimb.	Prezzo (€) p.p.
Infanrix Hexa	GSK	difterite (E/o); tetano (E/o), epatite B (E/o), polio (E/o), pertosse (E/r), hamophilus influenzae tipo B ("hiB") (E/r)	6	2000	C	98
Hexyon	SPMSD	difterite (E/o); tetano (E/o), epatite B (E/o), polio (E/o), pertosse (E/r), hiB (E/r)	6	2015	C	102,9
Pentavac	SPMSD	difterite (E/o); tetano (E/o), polio (E/o), pertosse (E/r), hiB (E/r)	5	1999	C	72,5
Tetravac	SPMSD	difterite (E/o), tetano (E/o), polio (E/o), pertosse (E/r)	4	2000	C	44,7
Priorix Tetra	GSK	morbillo (E/r), parotite (E/r), rosolia (E/r), varicella (E/r)	4	2008	C	118
Proquad	SPMSD	morbillo (E/r), parotite (E/r), rosolia (E/r), varicella (E/r)	4	2006	C	119
Revaxis	SPMSD	difterite (E/o), tetano (E/o), polio (E/o)	3	2000	C	24,6
Infanrix	GSK	difterite (E/o), tetano (E/o), pertosse (E/r)	3	1994	C	29
Boostrix	GSK	difterite (E/o), tetano (E/o), pertosse (E/r)	3	2001	C	29,72
Priorix	GSK	morbillo (E/r), parotite (E/r), rosolia (E/r)	3	1998	C	28
Twinrix	GSK	epatite B (E/o), epatite A	2	1997	C	64,5 (adulti) 43 (pediatr.)
Imovax Tet.	SPMSD	tetano (E/o)	1	1990	C	8,6
Anatetall	GSK	Tetano (E/o)	1	1979	C	8,8
Imovax Polio	SPMSD	Polio (E/o)	1	1990	C	14,7
Engenrix	GSK	epatite B (E/o)	1	1990	C	21,9
Fendrix	GSK	epatite B (E/o)	1	2005	C	92,2
Prevenar13	Pfizer	PCV (E/r)	1	2009	C	105
Synflorix	GSK	PCV (E/r)	1	2009	C	96
Pneumovax	SPMSD	PCV (E/r)	1	2001	C	35,4
Gardasil	SPMSD	HPV (E/r)	1	2006	H	171,6 104 (p.e.f.)
Cervarix	GSK	HPV (E/r)	1	2007	H	156,8 95 (p.e.f.)
Hiberix	GSK	hiB (E/r)	1	1997	C	27

Varilix	GSK	varicella (E/r)	1	1994	C	90
Varivax	SPMSD	varicella (E/r)	1	2003	C	94,1
Nimenrix	GSK	meningococco (gruppi C (E/r), A W-135, YC)	1	2012	C	88
Bexsero	GSK	meningococco B	1	2013	C	146,7
Rotarix	GSK	Rotavirus	1	2006	C	82,1
Zostavax	SPMSD	herpes zoster	1	2006	C	192,4
Havrix	GSK	epatite A	1	1996	C	40,6

Fonte: dati AIFA

117. A fronte dell'elenco appena riportato si segnala che, tra i vaccini attualmente in commercio in Italia, la stragrande maggioranza risulta registrata nella fascia C, con prezzi liberamente determinati da parte delle imprese titolari, mentre due prodotti (Gardasil e Cervarix, destinati alla prevenzione del papilloma-virus) sono stati invece registrati in classe H, dunque con un prezzo subordinato a contrattazioni tra imprese e AIFA: ciò costituisce, a ben vedere, una rilevante anomalia.

118. In effetti, tenuto conto che il SSN è chiamato a coprire integralmente i costi delle prestazioni vaccinali essenziali, si ritiene che i vaccini alla base delle stesse andrebbero ricompresi in una classe che preveda la possibilità per organi pubblici appositamente determinati di verificare e negoziare i prezzi di riferimento con le imprese titolari, per le quali, è bene ricordare, l'inclusione dei rispettivi prodotti nei PNPV/LEA determina un fondamentale *purchase commitment* con margini di programmazione spesso elevati in ragione delle caratteristiche epidemiologico-demografiche della domanda. Ciò consentirebbe quindi alle stazioni appaltanti competenti di effettuare decisioni di acquisto che abbiano alla loro base una garanzia di congruità, salva la possibilità di ottenere ulteriori margini di sconto a fronte delle specifiche condizioni di transazione (es. in proporzione ai quantitativi di prodotto acquistati).

III.I.I Sulla mancanza di prodotti che coprano solo le vaccinazioni obbligatorie

119. Sempre alla luce dell'elenco di prodotti appena riportati in tabella, si rileva come la disponibilità in concreto di prodotti che consentano di adempiere ai programmi vaccinali perseguiti dalle autorità sanitarie ai sensi del PNPV sia un tema di rilevante interesse e complessità. Ciò è dimostrato anche dal fatto che l'Autorità abbia ricevuto, in passato, segnalazioni relative ad asserite

violazioni della normativa antitrust dovute all'indisponibilità di prodotti che coprano solo le quattro vaccinazioni obbligatorie ai sensi della normativa vigente (ovvero contro la difterite, il tetano, l'epatite B e la polio), sul presupposto che ciò sia dipeso da strategie abusive volte a sfruttare i più alti livelli di prezzi attribuiti a prodotti plurivalenti contenenti un numero maggiore di vaccini.

120. A tale riguardo, sulla base degli approfondimenti effettuati nell'ambito della presente indagine conoscitiva l'Autorità rileva che, con il passaggio ormai da tempo consumato da una nozione ristretta di obbligatorietà a una più ampia valutazione di essenzialità delle vaccinazioni, l'effettiva disponibilità di prodotti va opportunamente commisurata all'intera offerta vaccinale proposta dal SSN in vista dell'ottimale ed efficiente perseguimento dei fini medico-sanitari, così come stabiliti dalle autorità competenti sull'auspicata base di rigorose valutazioni di *policy* epidemiologica e di sostenibilità economica¹²⁷.

121. Tanto rilevato, si prende atto della possibilità che l'inesistenza di alternative di prodotti plurivalenti per la copertura delle sole vaccinazioni obbligatorie dipenda da valutazioni di convenienza commerciale effettuate dalle imprese farmaceutiche¹²⁸. Nondimeno, in assenza di appositi interventi

¹²⁷ In una prospettiva di analisi costi/benefici, ad esempio, va considerato come dall'utilizzo di vaccini plurivalenti possa effettivamente discendere una serie di vantaggi operativi significativi, a partire dal minor numero di iniezioni/visite da effettuare, con conseguenti semplificazioni in termini di registrazione dei dati sanitari e monitoraggio dei soggetti trattati, oltre a risparmi nei costi gestionali di distribuzione e intervento (es. minor numero di aghi, siringhe, fiale, manodopera impiegata).

¹²⁸ Secondo un contributo pervenuto nell'ambito della *call for inputs*, infatti, "esistono vaccini esavalenti, pentavalenti, tetravalenti, trivalenti, ma nessuno che comprenda i 4 vaccini obbligatori per legge. Il vaccino antidifterico singolo non è mai stato commercializzato, ma era possibile richiederlo, sino a qualche mese fa, come farmaco d'importazione dalla Danimarca (Difterivaccine). A oggi anche questa possibilità è preclusa, poiché non è più possibile ricorrere all'importazione di tale farmaco, secondo quanto affermano diverse ASL interpellate. L'associazione del vaccino antidifterico-antitetanico nella formulazione pediatrica, disponibile fino a qualche anno fa, è stata ritirata dal commercio, mantenendo solo la formulazione per adulti, a favore dell'associazione anti-difterica-tetano-pertosse o della quadrivalente che aggiunge alle tre precedenti anche la vaccinazione antipoliomielite. Non sussistono motivazioni tecniche o scientifiche che impediscano la produzione e la regolare re-immissione in commercio dell'associazione antidifterica-tetanica pediatrica o del vaccino singolo anti-difterico, né di un'associazione quadrivalente contenente i vaccini obbligatori. [...] È evidente che, in assenza di ostacoli tecnici nella realizzazione dei vaccini singoli o di un'associazione quadrivalente contenente le vaccinazioni obbligatorie, sussistono solo logiche commerciali volte alla realizzazione del massimo profitto

pubblici volti a condizionare sviluppo, produzione, mantenimento sul mercato di prodotti farmaceutici rispetto a fini di salute pubblica e/o risparmi economici, siffatte valutazioni rientrano nella libertà d'impresa riconosciuta dalla legge, segnatamente quella di definire la propria offerta di prodotti, e ciò tanto più quando si consideri che come già visto nel settore dei vaccini operano imprese caratterizzate da politiche e attività genuinamente globali.

122. Al proposito, si riscontra pure che le vaccinazioni qualificate come obbligatorie sono tra quelle di più risalente introduzione, per le quali non sussistono le rilevanti barriere all'entrata di tipo tecnologico e brevettuale riscontrate per i vaccini innovativi (*supra*, § 68 ss.), dunque con un'agevole possibilità tecnica per i produttori eventualmente interessati di allestire proprie versioni da introdurre sul mercato.

123. L'attuale mancata disponibilità di tali prodotti in composizioni plurivalenti appare pertanto da ricondursi in primo luogo a una mancanza di interesse economico di tali versioni per gli operatori del settore, a fronte della domanda attesa rispetto a un singolo ordinamento nazionale, nella fattispecie quello italiano. Merita altresì rilevare come il già menzionato progressivo superamento della tradizionale distinzione tra vaccini obbligatori e raccomandati attraverso la loro ricomprensione nella più ampia categoria dei vaccini essenziali ai sensi dei LEA finisce per rendere irrilevanti i profili di *tie-in* che avrebbero eventualmente potuto sussistere nella persistenza effettiva delle due categorie predette.

124. Le considerazioni appena espresse, riconducibili a una prospettiva di tipo concorrenziale, lasciano evidentemente impregiudicata l'eventuale rilevanza della questione della disponibilità di alternative di prodotto alle vaccinazioni presenti sul mercato sotto i diversi profili – di competenza di soggetti istituzionali diversi – del contenimento della spesa sanitaria pubblica (es. a fronte degli eventuali costi economici inferiori della somma delle singole vaccinazioni rispetto alle soluzioni plurivalenti attualmente commercializzate),

nella scelta di fornire le associazioni più remunerative" (contributo del dott. Eugenio Serravalle, pediatra e presidente dell'associazione AsSIS, 6 luglio 2015, p. 1).

ovvero della libertà di scelta dei soggetti decisori in materia di vaccinazioni degli individui.

III.II Caratteristiche e tendenze della domanda

III.II.I Frammentazione attuale della domanda e tendenze alla sua aggregazione

125. Con riferimento alle dinamiche concorrenziali dei prodotti effettivamente disponibili, va tenuto conto del fatto che, a fronte di un'offerta caratterizzata da indici di concentrazione tali da farvi discendere una pronunciata struttura oligopolistica del settore (*supra*, §§ 61 ss.), le caratteristiche della domanda variano anche sensibilmente a seconda degli ordinamenti, in primo luogo in ragione dell'esistenza o meno di sistemi sanitari nazionali che si facciano carico delle politiche vaccinali e dei relativi oneri.

126. Anche quando ciò avvenga, peraltro, non è detto che ne consegua una concentrazione della domanda dovuta a strategie di centralizzazione, in quanto le pubbliche amministrazioni sanitarie potrebbero comunque continuare a esprimere una domanda frammentata. Tale è stato fino ad ora il caso dell'Italia, ove – pur in presenza di un orientamento della domanda di vaccini stabilito in maniera centralizzata attraverso la predisposizione di PNPV e/o l'inserimento nei LEA – le politiche di acquisto sono state tradizionalmente condizionate dalle complesse ripartizioni operative del SSN: il riferimento è in primo luogo alle strutture regionali di questo, a cui concretamente si riferiscono le programmazioni di bilancio da parte delle Regioni, spesso con ulteriori sotto-livelli decisionali, fino a quelli di singole strutture ospedaliere.

127. Nella teoria economica si dibatte da tempo su caratteristiche ed effetti delle diverse politiche di acquisto. In generale, le indicazioni convergono sull'opportunità di ricorrere a procedure centralizzate per sfruttare le conseguenti economie di scala quando oggetto delle forniture siano prodotti standardizzati/omogenei; le procedure decentralizzate, per converso, sarebbero preferibili per l'acquisto di prodotti non standardizzati. Rilevanza crescente, nelle ricerche in materia, stanno inoltre assumendo le considerazioni relative ai possibili benefici derivanti da economie di processo, ovvero la capitalizzazione

e circolazione di migliori pratiche procedurali¹²⁹. Fondamentale, infine, è divenuto l'aspetto della dinamizzazione e trasparenza procedurale resa possibile dall'informatica, nella direzione del c.d. *e-procurement*¹³⁰.

128. A fronte di tali indici teorici, nella pratica degli acquisti di beni e servizi destinati alla pubblica amministrazione l'ultimo decennio è stato caratterizzato dall'introduzione di crescenti vincoli operativi nella direzione di un'aggregazione della domanda, nel tentativo di razionalizzare la spesa pubblica a fronte di risorse economiche più scarse. Con specifico riguardo agli acquisti di farmaci, i quali rappresentano in maniera esemplare un caso di prodotti standardizzati, il decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 (c.d. decreto *spending review*, convertito in legge 7 agosto 2012, n. 135) ha quindi stabilito che *“gli enti del servizio sanitario nazionale, ovvero, per essi, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, utilizzano, per l'acquisto di beni e servizi relativi alle categorie merceologiche presenti nella piattaforma Consip, gli strumenti di acquisto e negoziazione telematici messi a disposizione dalla stessa Consip, ovvero, se disponibili, dalle centrali di committenza regionali di riferimento”* (art. 15, comma 13, lett. d)).

129. Il riferimento a tali centrali è dipeso dal fatto che, a partire dal modello adottato in Emilia Romagna sin dal 2005 con la costituzione dell'azienda Intercent-ER¹³¹, numerose Regioni si sono dotate di apposite centrali d'acquisto per bandire e poi gestire attraverso queste delle gare per l'acquisto di beni e servizi (anche) sanitari; frequente, peraltro, è stato fino ad ora il mantenimento di attività di acquisto direttamente in capo alle Aziende Sanitarie Locali (“ASL”)¹³², se non, come già accennato, a singole strutture ospedaliere.

¹²⁹ Per una prima introduzione al tema e alla letteratura di riferimento, v. Simona Baldi, *Centralization versus Decentralization: The case of Italian Pharmaceutical Procurement*, in *L'Industria*, vol. 35, n. 4, 2014, pp. 594 ss.

¹³⁰ Cfr. World Bank, *Benchmarking Public Procurement 2016: Assessing Public Procurement Systems in 77 Economies*, Washington, 2016, pp. 3 ss. (<http://bpp.worldbank.org/>).

¹³¹ Cfr. Alessia Orsi, *Il Mercato Elettronico di Intercent-ER*, Modena, febbraio 2014 (<http://www.mo.camcom.it/news/allegati-notizie/il-mercato-elettronico-di-intercent-er-alessia-orsi-responsabile-area-ict-agenzia-intercent-er>).

¹³² Sul tema v. Luca Dimasi, *La centralizzazione degli acquisti di beni e servizi in ambito sanitario*, in Carlo Bottari (a cura di), *La disciplina degli acquisti di servizi e beni nelle aziende sanitarie*, Maggioli, Rimini 2013, pp. 175 ss.

130. Tale situazione ha fatto sì che con riferimento agli approvvigionamenti del SSN sussista allo stato attuale una complessa pluralità di livelli di acquisto, di difficile censimento. Salve le novità di cui si dirà a breve, gli studi in materia distinguono pertanto i seguenti tre modelli di riferimento corrente: (1) centralizzato su base regionale, attraverso le diverse centrali di committenza¹³³; (2) decentralizzato, riconducibile agli acquisti delle singole ASL; (3) ibrido, riconducibile all'aggregazione di più ASL con una di esse quale capofila e gerente delle procedure di acquisto¹³⁴, ciò che può altresì avvenire nelle forme delle c.d. "Aree Vaste", ovvero livelli amministrativi intermedi fra Comune e Regione.

131. La situazione appena richiamata pare destinata a mutare radicalmente a seguito di alcuni recenti sviluppi normativi. Il riferimento è in particolare al decreto legge 24 aprile 2014, n. 66, convertito in legge 23 giugno 2014, n. 89, il cui art. 9 (*Acquisizione di beni e servizi attraverso soggetti aggregatori e prezzi di riferimento*) ha previsto: (1) la definizione di un insieme circoscritto di soggetti aggregatori degli acquisti; (2) l'individuazione di categorie di beni e di servizi per le quali, superate determinate soglie, corre l'obbligo inderogabile di acquisto attraverso i predetti soggetti aggregatori.

132. Il processo così delineato è stato consolidato dalla legge 28 dicembre 2015, n. 208¹³⁵, con l'avvio ufficiale della fase operativa di un nuovo modello di aggregazione della spesa che mira espressamente a sostituire l'attuale polverizzazione dei soggetti responsabili di acquisti per la pubblica amministrazione – stimati in circa 35.000 entità – con un sistema composto da

¹³³ Regioni di dimensioni più piccole aderiscono talvolta alle procedure delle centrali di committenza di regioni confinanti più grandi: è questo il caso della Valle d'Aosta, la quale si associa alle procedure di acquisto del Piemonte (cfr. risposta della regione Valle d'Aosta, ---).

¹³⁴ Cfr. Simona Baldi, *Centralization versus Decentralization*, cit., p. 606.

¹³⁵ Secondo quanto previsto dall'art. 1, comma 512, della legge n. 208/2015 (c.d. legge di stabilità 2016), "al fine di garantire l'ottimizzazione e la razionalizzazione degli acquisti di beni e servizi informatici e di connettività, fermi restando gli obblighi di acquisizione centralizzata previsti per i beni e servizi dalla normativa vigente, le amministrazioni pubbliche e le società inserite nel conto economico consolidato della pubblica amministrazione, come individuate dall'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) ai sensi dell'articolo 1 della legge 31 dicembre 2009, n. 196, provvedono ai propri approvvigionamenti esclusivamente tramite Consip SpA o i soggetti aggregatori, ivi comprese le centrali di committenza regionali, per i beni e i servizi disponibili presso gli stessi soggetti [...]".

un massimo di 33/35 grandi soggetti aggregatori, tra cui la Consip¹³⁶ e le centrali di acquisto regionali già esistenti. La riorganizzazione così definita interessa direttamente gli acquisti di vaccini, in quanto questi rientrano tra le categorie merceologiche di ambito sanitario individuate da un apposito organo (Comitato Guida dei Soggetti Aggregatori) quali le prime destinate a essere gestite in modalità aggregata¹³⁷. Da ultimo, l'art. 37 del nuovo Codice degli Appalti (d.lgs. n. 50/2016) ha stabilito criteri generali di definizione delle aggregazioni e centralizzazioni delle committenze.

III.II.II Sulla pubblicità dei dati e informazioni di gara

133. Mentre si segue l'effettivo stabilirsi del processo di ridefinizione della struttura della domanda a livello nazionale qui sopra richiamato, appare importante sottolineare come esso debba necessariamente accompagnarsi a politiche efficaci di *data governance* e incentivi al *data sharing*, in linea con le indicazioni rese disponibili in maniera sempre più puntuale da istituzioni nazionali e internazionali¹³⁸. Al proposito, va rimarcato come in Italia la pubblicità degli atti di gare d'appalto pubblico (pubblicità relativa tanto agli elementi della fase competitiva che ai suoi esiti) sia stata sin qui prevista in maniera puntuale dalla legge, nel perseguimento di un'efficace combinazione tra le istanze di trasparenza dell'attività amministrativa e pubblicità¹³⁹: ciò ha reso il *dataset* sugli acquisti di vaccini da parte del SSN un complesso informativo aperto e ampio, almeno idealmente funzionale all'adozione di decisioni di acquisto meno opache, e perciò meno suscettibili di inefficienze o fenomeni corruttivi¹⁴⁰.

¹³⁶ Si tratta di un soggetto riconducibile al Ministero dell'Economia e deputato sin dal 2001 alla predisposizione di procedure di gara accessibili alla pubblica amministrazione. Per un'introduzione istituzionale all'ente, v. <http://www.consip.it/on-line/Home.html>.

¹³⁷ Cfr. Renato Botti, *Istituzione del Gruppo di lavoro Sanità: obiettivi ed attività*, intervento al convegno *Acquisti trasparenti: la PA semplifica e spende meglio*, Ministero dell'Economia e delle Finanze, 20 gennaio 2016.

¹³⁸ Cfr. OECD, *Data-Driven Innovation. Big Data for Growth and Well-Being*, Parigi, ottobre 2015 (http://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/data-driven-innovation_9789264229358-en).

¹³⁹ Cfr. art. 65 del d.lgs. n. 163/2006, relativo agli obblighi di avviso sui risultati delle procedure di affidamento.

¹⁴⁰ Di fatto, come è stato di recente rilevato, "*Sound public procurement laws that promote opaque decisions are an important weapon in that balance various stakeholders' diverging goals would impair economic development in the single most important marketplace in developed and developing countries.*"

134. La mera disponibilità teorica di un dato, tuttavia, non è sufficiente a garantire la sua utilizzabilità in vista di una miglior definizione – in termini di sostegno del confronto competitivo e della limitazione di eventuali margini di potere di mercato in capo a soggetti monopolistici o oligopolistici – delle successive strategie di gara rispetto a un medesimo prodotto: l'utilità e utilizzabilità dei dati, infatti, tipicamente deriva da una loro elaborazione più ampia e dinamica, tale da consentire prima la trasformazione dell'informazione in conoscenza, poi l'utilizzo di quest'ultima nei processi decisionali rilevanti.

135. Nella prospettiva appena delineata è dunque necessario che, da parte delle amministrazioni e autorità competenti, vengano predisposti ovvero potenziati strumenti informativi aperti e aggiornati¹⁴¹, in maniera da consentire (1) alla domanda di definire con appropriatezza la propria posizione contrattuale nell'acquisto di prodotti farmaceutici/vaccini, (2) all'offerta di poter operare in presenza delle dovute garanzie di trasparenza amministrativa e programmare al meglio le proprie attività operative. Appare in tal senso opportuna una standardizzazione dei dati riassuntivi di andamento delle gare e loro esito, eventualmente comprensiva – entro certi limiti di rilevanza temporale – anche di dati finora non riportati nelle comunicazioni post-aggiudicazione (ad es. quelli relativi alla seconda migliore offerta) e relativi processi di inserimento in database di riferimento (es. entro griglie predeterminate che facilitino tanto il reperimento che il confronto e la rielaborazione dei dati).

III.II.III Countervailing buyer power e prospettive di pooled procurement

136. Sulla base di quanto sin qui rilevato, pare legittimo considerare come al potere dal lato dell'offerta si mostri in corso di opposizione il perseguimento a livello nazionale di un crescente potere della domanda attraverso processi di aggregazione della stessa: almeno allo stato, tale processo non appare peraltro

After all, public procurement is a business process within a public system" (World Bank, Benchmarking Public Procurement 2016, cit., p. 2).

¹⁴¹ Si richiama in questa prospettiva il "Portale Trasparenza" curato da ANAC (<http://www.anticorruzione.it/portal/public/classic/Comunicazione/News/news?id=af20e9dc0a7780a50127b71271d2f031>).

tale da creare preoccupazioni di monopsonicità. Al proposito, infatti, basta considerare come in Italia le prospettive di ridefinizione delle politiche di acquisto siano ancora ben lontane dallo stabilimento di un'unica centrale di acquisti per i vaccini a livello nazionale, al momento ponendosi come obiettivo di massima, secondo quanto già visto, l'individuazione di una trentina di soggetti aggregatori della domanda.

137. Tenuto conto degli elementi sin qui richiamati, pertanto, le preoccupazioni espresse in corso d'indagine da alcuni rappresentanti delle imprese circa i rischi per la sostenibilità dell'industria vaccinale determinati da aggregazioni della domanda all'interno degli Stati membri appaiono perlomeno allo stato attuale non condivisibili¹⁴². Nella prospettiva dei rapporti tra domanda e offerta nell'industria farmaceutica, e nel settore dei vaccini in particolare, è infatti da ritenersi che le aggregazioni della domanda perseguano un legittimo – e anzi utilmente pro-competitivo – *countervailing buyer power*, ciò che notoriamente presenta caratteristiche assai distinte dal potere monopsonistico¹⁴³.

138. Merita altresì rilevare come proprio da una più ampia aggregazione della domanda sia attendibile una miglior programmazione delle attività produttive

¹⁴² Secondo un documento fatto pervenire dall'associazione europea rappresentante i principali produttori di vaccini nell'ambito della *call for inputs* nel corso dell'indagine, "*The vaccine market is characterised by a very limited number of suppliers, particularly with regards to some specific vaccines. It is thus crucial that procurement arrangements need to be carefully considered to maintain sustainability of vaccine supply and avoid creating market distortion or any concentration of demand, which could jeopardise the ability to respond to the Member States needs. In markets functioning by public procurement, a supplier who loses a public bid thereby loses all or nearly all access to the market for the duration of the tender (generally many years). The decrease in demand resulting from this exclusion may push a supplier below the level of production necessary to sustain the high fixed costs of continued production. The aggregation of demand could potentially magnify these elements and drive some suppliers completely out of the market. Thus the concentration of demand is likely to increase the risks inherent in the vaccines business and endanger the sector's sustainability*" (EFPIA, *Vaccines Europe input to the Italian Autorità Garante cit.*, p. 5).

¹⁴³ Secondo un'analisi di riferimento, "*it is useful to distinguish two types of buyer power based on whether the supplier has market power. If there is perfect competition among suppliers, the normal selling price of a supplier is the competitive price. In this case, the buyer power is monopsony power. On the other hand, in a situation where the upstream market is dominated by a small number of suppliers with market power, the normal selling price is above the competitive price. In this latter case, buyer power can be called 'countervailing buyer power' or simply 'countervailing power'*" (Zhiqi Chen, *Buyer Power: Economic Theory and Antitrust Policy*, in *Research in Law and Economics*, vol. 22, 2007, pp. 19-20).

dei fornitori di vaccini con conseguente maggiore prevedibilità dei flussi di cassa, dunque con effetti senz'altro positivi per le imprese, unitamente alla maggior efficienza e sostenibilità delle politiche vaccinali attese sul versante delle istituzioni pubbliche¹⁴⁴. Ancora, la circostanza che la domanda sia condizionata in maniera tanto rilevante dall'adozione di piani nazionali di prevenzione e garanzie di somministrazione, quali PNPV e LEA, va tenuta opportunamente in considerazione nell'ambito delle valutazioni relative all'equilibrio dei rapporti tra domanda e offerta. Simili programmi, infatti, come già accennato nei fatti corrispondono spesso a veri e propri “*purchase commitments*” per quantitativi ben stimabili e programmabili nel tempo (es. attraverso studi demografici delle coorti di nascita), dunque con vantaggi per le imprese non replicabili rispetto ad altri prodotti farmaceutici.

139. Le preoccupazioni circa gli effetti negativi di un monopsonio nel settore vaccinale potrebbero in teoria divenire meritevoli di considerazione solo ove si arrivasse a livelli di aggregazione della domanda tali da coinvolgere una pluralità di Stati, e più ancora Stati caratterizzati da significative capacità di acquisto in termini di quantità richieste e caratteristiche della domanda espressa. Al proposito, si rileva come in Sud America si siano già avute in passato esperienze più o meno rilevanti di *pooled procurement* tra Stati per l'acquisto di vaccini¹⁴⁵, mentre, per quanto riguarda l'Europa, si tratta di una prospettiva che ha appena iniziato a essere esplorata, a fronte di taluni segnali registrabili in tale direzione a livello UE.

140. Il riferimento è al programma di “*Joint Procurement Agreement to procure medical countermeasures*” sviluppato dalla Direzione Generale Salute e

¹⁴⁴ Cfr. World Bank-GAVI Alliance, *Immunization Financing Toolkit – A Resource for Policy Makers and Program Managers*, dicembre 2010 (v. in particolare la Brief 12, *The Vaccine Market – Pooled Procurement*, pp. 38 ss., <http://documents.worldbank.org/curated/en/2010/12/20365312/immunization-finance-toolkit-resource-policy-makers-program-managers>).

¹⁴⁵ Il riferimento è al *revolving fund* istituito dalla PAHO-PanAmerican Health Organization e operante sin dal 1977 (cfr. Médecins Sans Frontières, *The Right Shot* cit., p. 15). Per una rassegna di esperienze similari v. WHO, *Brief 12: The Vaccine Market - Pooled Procurement*, dicembre 2010 (http://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/analyses/Brief_12_Pooled_Procurement.pdf); Maggie Huff-Rousselle, *The logical underpinnings and benefits of pooled pharmaceutical procurement: A pragmatic role for our public institutions?*, in *Social Science & Medicine*, vol. 75, n. 9, 2012, pp. 1572 ss.

Consumatori della UE relativamente ad alcune categorie di prodotti farmaceutici, tra cui i vaccini, a cui l'Italia ha aderito: tale accordo consente agli Stati aderenti di accedere all'acquisto dei prodotti in forma aggregata, salva la possibilità di procedere ad altri acquisti in forma autonoma¹⁴⁶. L'assoluta novità di simile esperimento induce a sospendere ogni giudizio nell'ambito della presente indagine, rinviando lo svolgimento di ulteriori considerazioni circa un'eventuale rilevanza sulle dinamiche domanda-offerta di siffatti accordi al momento in cui questi si siano sviluppati al di là della logica puramente emergenziale che pare al momento caratterizzarli, e per importi effettivamente significativi in termini di volumi acquistati.

141. Simili novità avvengono, peraltro, in un contesto di rilevanti revisioni delle procedure di acquisto pubblico di beni e servizi, definite a livello UE e appena recepite in Italia tramite il nuovo Codice degli Appalti. Con riserva di verificare la portata della riforma nella sua prossima applicazione concreta, è evidente la tendenza a dotare gli acquisti pubblici di procedure più semplici e flessibili, al fine di renderli un effettivo strumento di *"policy strategy"* incentrato su programmazioni ottimali sia dei fabbisogni effettivi complessivi e flussi di spesa sul versante della domanda, che dei processi produttivi richiesti su quello dell'offerta.

¹⁴⁶ V. il comunicato stampa della DG-SANCO, 10 aprile 2014, *Public health: Joint purchasing of vaccines and medicines becomes a reality in the EU* (http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-418_it.htm; per aggiornamenti sul numero di ratifiche dell'accordo v. http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/joint_procurement/jpa_signature_en.htm). Secondo quanto comunicato dal Ministero al proposito, *"l'aspettativa – maturata anche sull'onda del caso, occorso alcuni anni fa, di acquisti massicci da parte di vari Stati UE di vaccini in vista della pandemia aviaria, poi non efficacemente impiegati – è che ciò consenta di ottenere prezzi più contenuti, oltre a rendere meglio gestibile in maniera integrata le dinamiche di approvvigionamento di prodotti che, in ragione delle proprie caratteristiche biologiche, richiedono tempi di produzione lunghi non prevedibili e, a volte, non ottimali, in relazione alle esigenze di risposta ad una emergenza sanitaria di natura biologica"* (cfr. verbale di audizione del Ministero, 1 luglio 2015, p. 4).

III.III Appalti pubblici e acquisti di vaccini: elementi generali di riferimento

III.III.I Disegno delle gare e loro svolgimento

142. Al fine di procedere a più dettagliate considerazioni degli esiti concreti delle spese vaccinali sostenute dal SSN nel periodo 2010-2015, si ritiene opportuno evidenziare alcune caratteristiche tipiche delle procedure pubbliche di acquisto sin qui occorse. Al riguardo si ricorda come, ai sensi della disciplina vigente fino allo scorso aprile (v. art. 54, d. lgs. n. 163/2006), per l'individuazione dei propri fornitori le stazioni appaltanti potevano ricorrere a procedure (1) aperte, (2) ristrette, (3) negoziate, ovvero (4) al c.d. dialogo competitivo. Tenuto conto della recentissima approvazione del nuovo Codice degli Appalti, si confida che le analisi qui proposte rispetto all'andamento "storico" delle gare potranno fornire elementi utili per una migliore comprensione delle dinamiche di settore, in vista di una definizione di politiche di acquisto da parte delle stazioni appaltanti competenti che sappia impiegare in maniera efficace gli strumenti messi a disposizione dal nuovo quadro normativo¹⁴⁷.

143. Nel caso specifico dei farmaci, frequente è stato il ricorso a procedure negoziate senza previa pubblicazione di un bando in quanto in presenza di un solo possibile fornitore: il nuovo Codice degli Appalti mantiene i criteri della normativa precedente, specificandone i requisiti¹⁴⁸. Al riguardo, si rileva come

¹⁴⁷ V. in particolare all'art. 59, d. lgs. n. 50/2016, ove si prevede che: "1. Nell'aggiudicazione di appalti pubblici, le stazioni appaltanti utilizzano le procedure aperte o ristrette, previa pubblicazione di un bando o avviso di indizione di gara. Esse possono altresì utilizzare il partenariato per l'innovazione quando sussistono i presupposti previsti dall'articolo 65, la procedura competitiva con negoziazione e il dialogo competitivo quando sussistono i presupposti previsti dal comma 2 e la procedura negoziata senza previa pubblicazione di un bando di gara quando sussistono i presupposti previsti dall'articolo 63".

¹⁴⁸ Più nello specifico, il previgente art. 57, comma 2, lett. b, d. lgs. n. 163/2006, stabiliva la legittimità di procedure negoziate senza pubblicazione di bando "qualora, per ragioni di natura tecnica o artistica ovvero attinenti alla tutela di diritti esclusivi, il contratto possa essere affidato unicamente ad un operatore economico determinato". Secondo l'art. 63, comma 2, lett. b, d. lgs. n. 50/2016, "2. Nel caso di appalti pubblici di lavori, forniture e servizi, la procedura negoziata senza previa pubblicazione può essere utilizzata: [...] b) quando i lavori, le forniture o i servizi possono essere forniti unicamente da un determinato operatore economico per una delle seguenti ragioni: (1) lo scopo dell'appalto consiste nella creazione o nell'acquisizione di un'opera d'arte o rappresentazione artistica unica; (2) la concorrenza è assente per motivi tecnici; (3) la tutela di diritti esclusivi, inclusi i diritti di proprietà intellettuale. Le eccezioni di cui ai punti 2) e 3) si applicano solo quando non esistono altri

la presenza sul mercato di un solo operatore rispetto a un determinato prodotto sia precisamente il caso di molti vaccini: non è raro, tuttavia, che le stazioni appaltanti abbiano comunque provveduto allo svolgimento di procedure aperte con i singoli vaccini costituenti specifici lotti nel contesto di una più ampia gara per l'approvvigionamento di una pluralità di prodotti farmaceutici, ovvero quantomeno di una pluralità di vaccini, salvo procedere poi alla negoziazione con l'unico fornitore disponibile del prodotto vaccinale d'interesse.

144. Per quanto riguarda l'effettiva dinamica delle gare, quando queste si svolgano nelle forme di una procedura a evidenza pubblica¹⁴⁹, le stazioni appaltanti prevedono un bando di gara e un capitolato tecnico per le forniture attese su un arco di tempo che, di solito, va dai 12 ai 36 mesi, spesso con possibilità di proroga: tutto ciò sulla base di attività di ricognizione di mercato e programmazione dei fabbisogni sempre più caratterizzate dalla circolazione – perlomeno tra le principali stazioni appaltanti, e segnatamente tra centrali di acquisto regionali – di informazioni condivise e migliori pratiche¹⁵⁰.

145. A valle di tale disciplina speciale di gara, al fine di disciplinare le forniture di prodotto la stazione appaltante stipula una convenzione con il soggetto risultato vincitore della procedura, con una rilevanza operativa diversa a seconda dei casi: tali forniture potranno infatti essere destinate a un unico soggetto coincidente con l'ente banditore, ovvero, come nel caso di gare bandite da centrali di acquisto o altre forme di aggregazione della domanda, determinate da ordini di volta in volta espressi da soggetti diversi facenti parte delle strutture regionali del SSN, fino al limite massimo di fornitura stabilito dalla disciplina di gara e convenzione.

operatori economici o soluzioni alternative ragionevoli e l'assenza di concorrenza non è il risultato di una limitazione artificiale dei parametri dell'appalto".

¹⁴⁹ Per un esempio recente v. ARCA Lombardia, *Fornitura di Vaccini ed. 8 (ARCA_2015_12)* (http://www.arca.regione.lombardia.it/cs/Satellite?childpagemame=DG_CRA%2FWrapperBandiLayout&c=Attivita&pagemame=DG_CRAWrapper&rendermode=previewnoinsite&cid=1213762228440).

¹⁵⁰ Secondo quanto dichiarato dai rappresentanti della centrale di acquisti della Regione Emilia-Romagna, "già dal 2013 Intercent-ER partecipa a titolo volontario insieme ad altre primarie centrali di acquisto regionali – tra cui quella della Regione Lombardia – e Consip a un sistema a rete volto alla circolazione di informazioni e best practices funzionali alla più efficiente predisposizione delle procedure di gara, a partire da quella definizione di un benchmark di riferimento per l'acquisto dei prodotti che è ormai un passaggio obbligato nella definizione di una gara" (Cfr. verbale di audizione di Intercent-ER e dell'Assessorato Politiche per la Salute della Regione Emilia Romagna, 15 gennaio 2016, p. 2).

146. A seguito di una complessa normativa e delle prassi sedimentatesi nel corso del tempo, le gare per la fornitura di vaccini sono state sin qui solitamente aggiudicate secondo il criterio del massimo ribasso su prezzi unitari corrispondenti al prezzo al pubblico (p.p.), a partire da ribassi minimi per una misura generalmente pari al 50%. In sostanza, sulla metà del p.p. avvengono gli ulteriori sconti funzionali all'aggiudicazione della gara¹⁵¹, ma ricorrono pure casi con prezzi unitari corrispondenti al p.e.f. (*ex factory*), oppure al miglior prezzo ottenuto dalla medesima stazione appaltante in gare precedenti. Neppure va dimenticata la possibile ricorrenza di ulteriori sconti rispetto a specifici prodotti, previsti di volta in volta da interventi appositi di AIFA, ciò che, nel complesso, rende disagevole la ricostruzione di un orizzonte condiviso di prezzi di riferimento per base d'asta.

III.III.II Criteri di aggiudicazione degli appalti

147. Il ricorso sin qui prevalente al criterio del prezzo più basso è stato oggetto di critiche da parte di produttori di vaccini e loro associazioni¹⁵², secondo cui, a

¹⁵¹ Secondo l'indagine svolta a suo tempo dall'AVCP (ora ANAC), "le gare per la fornitura di farmaci per la sanità pubblica sono di regola aggiudicate con il criterio del massimo ribasso su prezzi unitari, corrispondenti al prezzo al pubblico, ove viene previsto un ribasso minimo che il fornitore deve praticare a favore della stazione appaltante pubblica. Tali ribassi minimi, imposti dal Ministero della Salute attraverso l'AIFA, possono variare dal 33,35% al 50% del prezzo al pubblico. Sui prezzi al netto degli sconti minimi obbligatori l'offerente è chiamato a formulare un ulteriore sconto, in alcuni casi molto elevato, che viene solitamente ritenuto ammissibile dalla stazione appaltante" (cfr. AVCP, *Indagine conoscitiva sulle gare per la fornitura di farmaci*, 2012 (<http://www.anticorruzione.it/portal/public/classic/AttivitaAutorita/Pubblicazioni/RapportiStudi/RelazioneFarmaci/>)). Cfr. pure Giacomo Santi, *Gli acquisti di beni e gli affidamenti dei servizi delle aziende sanitarie nella legislazione comunitaria e nazionale*, in Carlo Bottari (a cura di), *La disciplina degli acquisti*, cit., pp. 143 ss. Per quanto riguarda i principali indici normativi di riferimento, il criterio dello sconto minimo obbligatorio sul p.p. è riconducibile al decreto legge 8 luglio 1974, n. 264, convertito nella legge 17 agosto 1974, n. 386, ove ai commi 4 e 5 dell'art. 9 stabilisce che gli enti ospedalieri e gli istituti pubblici di ricovero e cura possono acquistare in maniera diretta i medicinali e che le imprese farmaceutiche sono tenute a praticare per tali acquisti uno sconto non inferiore al 50% sul p.p.

¹⁵² "Data la peculiare natura dei vaccini e le caratteristiche del loro processo produttivo, queste specialità medicinali, nonostante l'eventuale accertamento della loro equivalenza terapeutica, presentano molto spesso caratteristiche qualitative differenti. In questi casi, lì dove vengano raggruppati in un unico lotto due vaccini equivalenti dal punto di vista terapeutico ma aventi caratteristiche qualitative differenti, si ritiene che le stazioni appaltanti dovrebbero utilizzare quale criterio di selezione dell'offerta migliore quello dell'offerta economicamente più vantaggiosa, anziché, come sin ad ora accaduto, quello del prezzo

causa delle peculiarità dei vaccini rispetto agli altri farmaci, anche ove si sia in presenza di più vaccini per i quali sia stata riconosciuta una equivalenza terapeutica andrebbe adottato il criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa, al fine di far meglio emergere le differenziazioni qualitative di prodotto, in linea con quanto già riconosciuto anche da alcune pronunce giurisprudenziali¹⁵³.

148. Il nuovo Codice degli Appalti ha effettivamente abbracciato il criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa imponendolo in maniera obbligatoria in una serie di casi, salvo prevedere che il criterio del minor prezzo *"può essere utilizzato [...] per i servizi e le forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni sono definite dal mercato"* (v. art. 95, comma 4, lett. b), una tipologia cui appaiono riconducibili i prodotti farmaceutici in genere, e i vaccini nello specifico. Nell'attesa di verificare in concreto quale indirizzo di selezione dell'offerta sarà adottato dalle stazioni appaltanti nel prossimo futuro, si rileva qui come l'adozione del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa, se da un lato comporta un aggravio delle complessità valutative di cui le stazioni appaltanti devono farsi carico nel disegno di gara e delle conseguenti aggiudicazioni¹⁵⁴, dall'altro potrebbe effettivamente svolgere una funzione di

più basso" (SPMSD, IC50 - Call for inputs. Osservazioni di Sanofi Pasteur MSD S.p.A., 10 luglio 2015, p. 7). EFPIA, dal canto suo, ha rilevato più in generale che *"a cost-driven policy only fails to recognise the quality, experience, exigency, and reliability required to timely produce the vaccines, does not incentivise R&D efforts and sends a signal of little 'appreciation' for the complexity of their manufacturing, despite their acknowledged contribution to public health. Without the appropriate pull mechanisms in place and fair recognition and reward of vaccines value, there is a risk of industry, loss of competitiveness, drop in R&D investments, risks of shortages, or of more manufacturers withdrawing from production"* (EFPIA, Vaccines Europe input to the Italian Autorità Garante cit., p. 5).

¹⁵³ Secondo il Consiglio di Stato, ad esempio, *"non può ragionevolmente dubitarsi, secondo il comune sentire, della logicità e della correttezza di un criterio di valutazione qualitativa di un vaccino che tenga conto della capacità di prevenire altre lesioni tumorali e che quindi [...] sia anche idonea ad estendere la protezione della salute del cittadino [...] Invero proprio la sussistenza di differenze qualitative tra prodotti (nel caso di specie, vaccini) ugualmente capaci di raggiungere gli stessi obiettivi (nel caso di specie, la prevenzione del carcinoma alla cervice) giustifica la scelta di prevedere quale criterio di aggiudicazione della fornitura quello dell'offerta economicamente più vantaggiosa, laddove nel caso di prodotti assolutamente uguali il sistema di aggiudicazione da adottarsi non potrebbe che essere quello del prezzo più basso"* (Consiglio di Stato, sez. V, sent. n. 7259 del 19 novembre 2009).

¹⁵⁴ Rispetto a tale criterio di aggiudicazione, è stato di recente considerato che la sua adozione *"comporta indubbiamente, per la [stazione appaltante], un impegno maggiore, nella misura in cui essa è chiamata a predefinire molteplici e variegati criteri relativi tanto alle condizioni economiche quanto alle dimensioni tecnico-qualitative [...] sulla cui base sarà selezionata la migliore offerta"* (cfr. Gian Luigi

dinamizzazione competitiva idonea allo specifico segmento farmaceutico dei prodotti vaccinali.

149. Come meglio si vedrà a breve, in effetti, le difficoltà sin qui incontrate nella messa in competizione diretta di più vaccini destinati alla prevenzione di una medesima patologia potrebbero essere utilmente superate da stazioni appaltanti tecnicamente in grado di selezionare al meglio i prodotti che presentino la miglior utilità e il miglior rapporto qualità/prezzo rispetto alle specifiche esigenze epidemiologiche di volta in volta espresse dai servizi sanitari di riferimento, nel rispetto del superiore interesse rappresentato dal diritto alla salute¹⁵⁵.

150. Ciò potrebbe avvenire, si ritiene, con la previsione quale base di gara di una domanda riferita a tutti i prodotti vaccinali destinati al trattamento di una medesima patologia tra quelle inserite nel PNPV, senza richiedere – come invece finora spesso avvenuto – specifiche formulazioni di prodotto (es. in termini di numero di ceppi di un virus o batterio trattati), il che evidentemente può comportare effetti monopolistici a favore di un determinato prodotto. Stabilita tale base di gara, infatti, il ricorso alla modalità di selezione dell’offerta economicamente più vantaggiosa potrà consentire di scegliere il prodotto che offra la miglior combinazione di profili qualitativi e convenienza di prezzo.

III.IV Procedure di acquisto di vaccini destinati al SSN tra il 2010 e il 2015

151. Tanto considerato rispetto alle modalità di gara, in relazione alle spese sostenute da parte del SSN per l’acquisto di vaccini, in base ai più aggiornati dati a disposizione¹⁵⁶ risulta che, a fronte di una spesa farmaceutica totale

Albano et al., *Le formule di aggiudicazione nelle gare d'appalto all'offerta economicamente più vantaggiosa*, in *L'Industria*, vol. 35, n. 4, 2014, p. 645).

¹⁵⁵ “Ogni metodo present[al] benefici e criticità che non possono che essere valutati in relazione al contesto dello specifico appalto. Ad esempio, la scelta tra metodi a punteggio assoluto e metodi a punteggio relativo è funzione di quanto la stazione appaltante voglia o sia in condizione, sulla base della conoscenza dei propri desiderata e dell’offerta di mercato, di definire in modo puntuale, attraverso i criteri di valutazione, un sistema di preferenze” (Gian Luigi Albano et al., *Le formule di aggiudicazione* cit., pp. 668-669).

¹⁵⁶ Cfr. Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali-OsMed, *L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2014*, luglio 2015 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2014>).

corrispondente a circa 26,6 miliardi di euro, la spesa complessiva per l'anno 2014 sia ammontata a circa 290 milioni di euro. Il dato segna una flessione rispetto all'anno 2013, quando la spesa complessiva registrata era ammontata a circa 320 milioni di euro: al riguardo, alcuni soggetti qualificati hanno stigmatizzato nel corso dell'indagine come il livello di spese vaccinali dell'Italia sia tra i più bassi di quelli registrati nell'area UE¹⁵⁷.

152. Per quanto al momento non siano ancora disponibili dati ufficiali relativi ai livelli di spesa vaccinale sostenuti dal SSN nell'anno 2015, è da ritenersi che questi saranno molto vicini a quelli riportati per il 2014. Quanto all'anno in corso, ogni considerazione è da rinviarsi all'apprezzamento dell'effettiva implementazione del nuovo PNPV e ai possibili contenuti dei nuovi LEA, tenuto conto dei rilevanti incrementi di costi a suo tempo stimati in proposito (v. *supra*, § 49). Tanto considerato in prospettiva, si riporta qui di seguito la composizione della spesa vaccinale annua a carico del SSN secondo i dati disponibili più aggiornati:

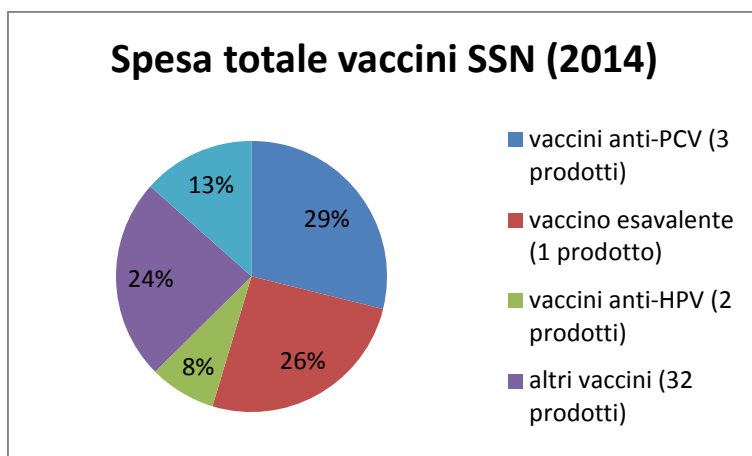
Tabella 4

SPESA TOTALE SSN PER VACCINI - ANNO 2014	
tipologia vaccini	spesa totale (mio. euro)
vaccini anti-PCV (3 prodotti)	84,0
vaccino esavalente (1 prodotto)	75,1
vaccini anti-HPV (2 prodotti)	23,1
altri vaccini (32 prodotti)	69,8
vaccini influenzali	39,1
<i>totale</i>	<i>291,1</i>

Fonte: OsMed 2015

Grafico 1

¹⁵⁷ Secondo un contributo alla *call for inputs*, la spesa media pro-capite per vaccini in Italia è pari a 5,4 euro, inferiore di circa il 17% rispetto a quella registrata negli altri principali Stati UE (cfr. Farminindustria, *Contributo delle imprese del farmaco*, cit., p. 2). In letteratura è stato rilevato che *“the total public expenditure for vaccines is still very low in Italy. However, any kind of healthcare goods should now be procurable at competitive prices, because of the financial crisis”* (Alessandro Curto et al., *Vaccination Planning and Vaccine Prices in a Decentralizing Country – Italy*, in *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 14, n. 2, 2014, p. 200).



153. A fronte di tale spesa complessiva, si procederà qui di seguito a considerare in dettaglio gli andamenti delle specifiche categorie di vaccini che, in base ai dati ufficiali disponibili, hanno generato individualmente i costi annui più elevati per il SSN. Le elaborazioni saranno effettuate a partire da un database relativo alle procedure di acquisto di vaccini bandite da strutture riconducibili al SSN nel periodo 2010-2015: tale database è stato costituito riunendo le relative informazioni ottenute a mezzo di richieste inviate a stazioni appaltanti e ad ANAC, nonché delle attività ispettive svolte presso alcune imprese.

154. Nella costituzione del *dataset* si sono riscontrate difficoltà anche notevoli rispetto al reperimento di osservazioni omogenee e comprensive dei medesimi profili, tenuto conto in particolare de: (1) la corrente dispersione informativa determinata dall'esistenza di una pluralità di fonti istituzionali non interconnesse e/o dai contenuti non agevolmente aggregabili (es. per difformità di standard espositivi adottati); (2) la ricorrenza soltanto sporadica di indicazioni relative al Codice Identificativo Gara (c.d. CIG), che pure dovrebbe obbligatoriamente consentire di identificare in maniera univoca un dato appalto o lotto di gara; (3) la frequente mancata registrazione dei quantitativi complessivi posti a gara, con l'impossibilità di stabilire medie ponderate di prezzo/quantità rispetto all'intero periodo di studio.

155. Sempre in relazione alle analisi di seguito svolte, si segnala come la modalità di definizione dei relativi mercati di riferimento abbia seguito il tradizionale criterio della classe terapeutica, ovvero l'individuazione della

patologia di riferimento (*supra*, § 47), salva la specificazione, a seconda dei casi rilevanti, di possibili ulteriori qualificazioni di mercato.

III.IV.I Acquisti di vaccini anti-PCV

156. A partire dal PNPV 2012-2014, i vaccini anti-pneumococcici volti a prevenire infezioni da batterio *Streptococcus pneumoniae* sono stati raccomandati per la somministrazione agli infanti e inseriti tra le prestazioni qualificate come essenziali ai sensi dei LEA correnti¹⁵⁸: dal 2012 si è così registrato in Italia un sensibile aumento di acquisti di prodotti riconducibili a tale classe, fino ai complessivi 84 milioni di euro registrati nell'anno 2014, i quali, come già visto, allo stato rappresentano la principale voce di spesa per classe di prodotti vaccinali a carico del SSN.

157. Sotto il profilo merceologico sono riconducibili a tale classe i seguenti vaccini: (1) un vaccino polisaccaridico non coniugato con copertura di 23 ceppi batterici (c.d. 23-valente), commercializzato in Italia dal 2001 da SPMSD col nome commerciale "Pneumovax" e p.p. pari a 35,35 euro per dose; (2) un vaccino coniugato 10-valente, commercializzato dal 2009 da GSK col nome commerciale "Synflorix" e p.p. pari a 93 euro per dose; (3) un vaccino coniugato 13-valente, commercializzato dal 2009 da Pfizer col nome commerciale "Prevenar13" e p.p. pari a 105 euro per dose (tale prodotto ha sostituito il vaccino 7-valente "Prevenar7", commercializzato da Pfizer a partire dal 2006).

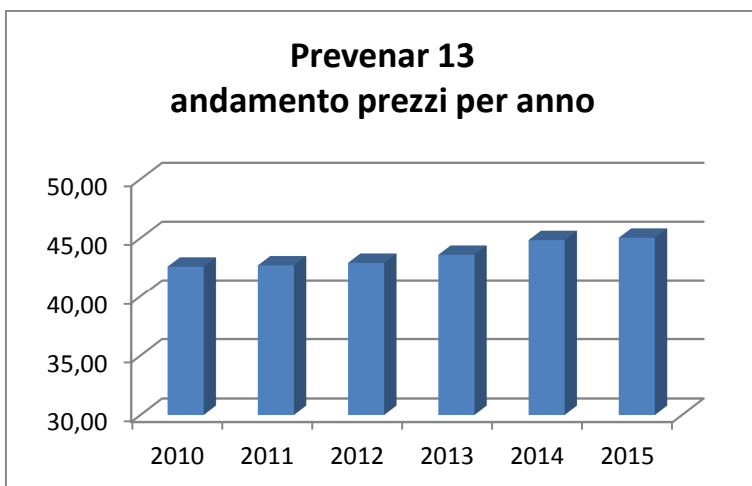
158. A fronte di tale offerta, il Prevenar13 detiene una quota assolutamente preponderante delle vendite al SSN e conseguenti quote di mercato, con una percentuale vicina al 95% del suo valore; il resto delle vendite è riconducibile perlopiù a Pneumovax, mentre a Synflorix sono attribuibili vendite sostanzialmente trascurabili e discontinue. Al proposito, peraltro, occorre rilevare come la definizione di mercato rilevante più corretta nel caso di specie sia quella dei vaccini anti-PCV coniugati, ovvero gli unici che il PNPV vigente

¹⁵⁸ Cfr. il *Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione*, previsto nella tabella 3 del PNPV 2012-2014, in base al quale le vaccinazioni anti-PCV sono raccomandate entro il tredicesimo mese dalla nascita (Ministero della Salute, *Piano Nazionale*, cit., p. 17).

prevede per le somministrazioni previste nel suo calendario vaccinale: in base agli studi disponibili, infatti i vaccini non coniugati – quali Pneumovax – sono destinati alle vaccinazioni dei soggetti adulti, che almeno allo stato attuale non rientrano tra quelle raccomandate (e rimangono pertanto a carico dei cittadini).

159. In conseguenza di tali elementi di fatto e di diritto, si può concludere che il mercato rilevante dei vaccini anti-PCV coniugati somministrati in Italia sia occupato in maniera pressoché esclusiva dal prodotto Prevenar13 di Pfizer. Rispetto alle vendite al SSN si riportano qui di seguito le elaborazioni grafiche relative al prezzo medio per anno e all'andamento delle singole aggiudicazioni del prodotto *market leader*, ovvero Prevenar13, relative al periodo 2010-2015, sulla base di un database contenente circa 70 aggiudicazioni:

Grafici 2-3



160. Dall'analisi dei dati emerge una netta tendenza all'aumento dei prezzi, perlomeno tra il 2010 e tutto il 2014, mentre nel 2015, dopo essere proseguita per la prima metà dell'anno, tale tendenza pare essersi ridimensionata. Più nello specifico, risulta che tra il 2010 e il 2015 il prezzo medio delle aggiudicazioni di Prevenar13 sia passato da circa 42,6 a 45 euro per dose, con un aumento percentuale complessivo di circa il 6%. Tenuto conto che, come già riportato, il p.p. del Prevenar13 (un prodotto, si ricorda, registrato in fascia C) è di 105 euro per dose, appare evidente come i meccanismi di sconti previsti per le forniture destinate al SSN abbiano comportato un forte ravvicinamento dei prezzi praticati in Italia a quelli riscontrabili nel vicino – e comparabile per dimensioni del SSN – ordinamento francese (v. *supra*, § 103, tabella 2).

161. Una lettura più fine degli andamenti di prezzo registrati in Italia nel periodo 2010-2015 porta poi a considerare come, nel caso del vaccino commercializzato da Pfizer, si sia verificato un caso piuttosto palese di *penetration strategy*, ovvero di progressivo aumento dei prezzi una volta acquisito uno *status* per così dire d'indispensabilità sanitaria. Infatti, a fronte dell'assoluta rilevanza che in Italia un prodotto vaccinale assume con l'inclusione nel PNPV/LEA, si rileva come Prevenar13 sia stato raccomandato a partire dal PNPV 2012-2014, e propriamente dal 2013 i prezzi medi del prodotto si siano consolidati al di sopra dei 43 euro per dose, con un ulteriore rilevante incremento medio nel 2014 da circa 43,6 a 44,8 euro per dose.

162. Con riferimento a tale comportamento di prezzo, pare il caso di rilevare come gli incrementi siano avvenuti: (a) in un contesto di crisi economica che ha visto contrarsi anche sensibilmente le disponibilità finanziarie del SSN impiegabili per garantire ai cittadini l'accesso ai farmaci essenziali; (b) per un prodotto *blockbuster* che da anni rappresenta il vaccino dal maggior fatturato mondiale (circa 4,1 miliardi di euro nel 2014¹⁵⁹), per il quale sono dunque da ritenersi ampiamente coperti tutti i possibili costi di R&D, anche quanto stimati secondo i criteri più ampi (*supra*, § 107). Recenti pubblicazioni confermano tale

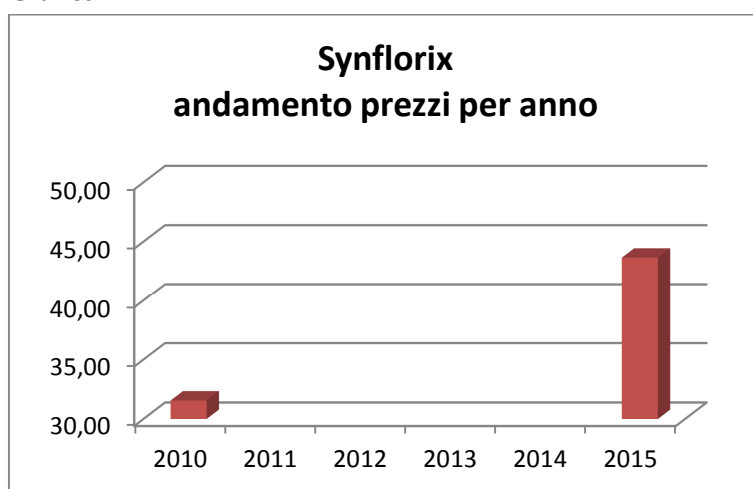
¹⁵⁹ Cfr. Pfizer, *Pfizer Reports Fourth-Quarter and Full-Year 2014 Results*, comunicato stampa del 27 gennaio 2015, p. 32

(http://www.pfizer.com/system/files/presentation/O4_2014_PFE_Earnings_Press_Release_alksdjindfls.pdf).

possibilità di analisi¹⁶⁰, nella direzione dell'attribuzione di un rilevante potere di mercato all'impresa titolare del prodotto.

163. Con riferimento al prodotto 10-valente, Synflorix, va invece considerato che le sue forniture a strutture del SSN – così come, del resto, agli acquirenti privati presenti sul territorio italiano – sono state molto limitate (inferiori a 10) e assai discontinue, addirittura con una totale assenza di vendite nei confronti del SSN tra il 2011 e il 2014.

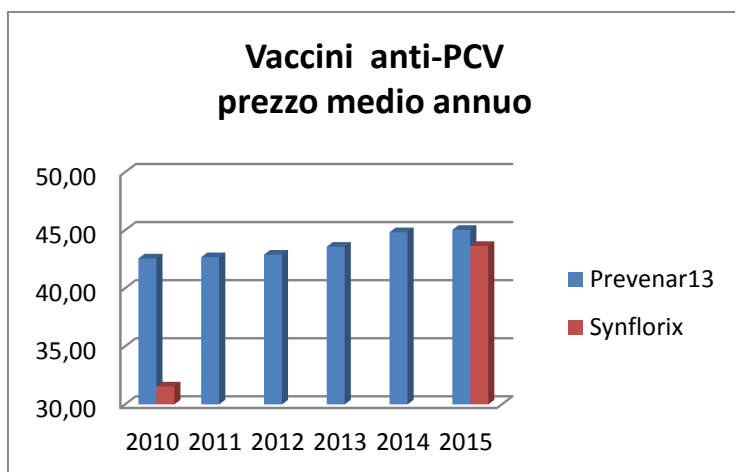
Grafico 4



164. In termini di prezzo, premessa l'esiguità del *dataset* di riferimento – tale da non rendere significative eventuali rappresentazioni grafiche degli andamenti di prezzo per singola aggiudicazione – merita comunque segnalare anche per Synflorix un aumento della media delle aggiudicazioni, con il passaggio da circa 31,5 a 43,6 euro per dose. Tale elevato aumento induce a ritenere che GSK, impresa titolare del Synflorix, per le limitatissime forniture ottenute abbia di fatto adottato una strategia “parassitaria” di seguito degli aumenti ottenuti nel frattempo da Prevenar13, assestandosi a livelli di prezzo prossimi a quelli del *market leader*, come esemplificato dal seguente grafico:

Grafico 5

¹⁶⁰ “It appears that the manufacturer of Prevnar is capturing a large share of the value of the vaccine. Global sales of Prevnar are about \$4 billion a year, and marginal costs are less than 10 percent of the price – as evidenced from the low price of the vaccine in poor countries” (David Ridley, Xiaoshu Bei, Eli Liebman, *No Shot: US Vaccine Prices and Shortages*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, p. 236).



165. A valle di tale verifiche degli andamenti di vendita e prezzi praticati al SSN va considerato come l'assoluta prevalenza di Prevenar13 sia ascrivibile al fatto che tale prodotto offre una maggiore copertura vaccinale rispetto al Synflorix (13 ceppi batterici contro 10, a fronte dei circa 90 considerati esistenti dalla letteratura medica, 20 dei quali responsabili di più del 70% delle patologie invasive conseguenti a infezioni da batterio *Streptococcus pneumoniae*¹⁶¹). Le strutture sanitarie italiane, pertanto, a fronte della raccomandazione generale/generica di un vaccino anti-PCV coniugato da parte del PNPV 2012-2014 (nonché dell'ultima versione disponibile del PNPV 2016-2018), tendono a prediligere la somministrazione del prodotto che offre una copertura profilattica più ampia in termini di numero di ceppi batterici interessati, e, nel richiedere la fornitura di vaccini anti-PCV 13-valenti, finiscono spesso per bandire gare che rappresentano la mera formalizzazione di una domanda riferita a un singolo e ben determinato prodotto, il Prevenar13.

166. Posto che, come già anticipato, nell'ambito delle proprie attività d'indagine conoscitiva e istruttoria, l'Autorità considera elementi di tipo medico-scientifico per gli esclusivi fini delle proprie valutazioni e competenze antitrust, in una prospettiva di analisi economico-concorrenziale nel caso dei vaccini anti-PCV coniugati s'impone nondimeno con assoluta rilevanza la questione dell'interscambiabilità dei prodotti e il conseguente ruolo di soggetti

¹⁶¹ Cfr. Silvy Duranti et al., *Costo efficacia dei nuovi vaccini antipneumococcici: una revisione degli studi europei*, in *Quaderni di Farmacoeconomia*, n. 23, 2014, p. 10 (<http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/archivio-qf/qf23/557-valutazione-economica-costo-efficacia-dei-nuovi-vaccini-antipneumococcici-una-revisione-degli-studi-europei.html>).

istituzionali che siano garanti di valutazioni d'indirizzo decisionale scientificamente fondate, obiettive e indipendenti, rispetto alla situazione epidemiologica esistente sul territorio di riferimento.

167. Secondo quanto raccolto in corso d'indagine, nel caso dei vaccini anti-PCV coniugati sarebbe pertanto necessaria una presa di posizione chiara e definita da parte delle massime autorità sanitarie a livello nazionale, relativamente alla loro possibile equivalenza terapeutica. Si rileva ciò anche tenuto conto che, allo stato, non risultano essere stati richiesti ad AIFA pareri da parte di stazioni appaltanti in merito alla legittimità dell'inclusione di vaccini offerenti coperture diverse in termini di ceppi pneumococcici, con esiti tali da poter svolgere una funzione di orientamento generale in materia. Secondo AIFA, *"nella perdurante assenza di richieste in tal senso, è pertanto da ritenersi che, nell'ambito delle procedure a evidenza pubblica di acquisto di vaccini destinati alle diverse strutture del SSN, persistano situazioni di sostanziale monopolio per una serie di prodotti vaccinali che presentano elementi di differenziazione del prodotto tali da non consentire un immediato confronto concorrenziale con altri vaccini destinati alla prevenzione delle medesime patologie"*¹⁶².

168. Per altro verso, occorre pure considerare che in diversi altri stati UE di consolidata tradizione e affidabilità sanitaria (es. Finlandia, Svezia, Belgio e Olanda) il vaccino somministrato a livello nazionale è quello 10-valente¹⁶³. Ove, dunque, sulla base di apposite valutazioni di tipo medico-epidemiologico adottate da autorità scientifiche competenti e indipendenti, si adottasse uno standard per così dire minimo di vaccino fornito dal SSN con procedure di gara incentrate sulla richiesta di vaccini anti-PCV, sarebbe legittimo attendersi l'instaurarsi di una concorrenza diretta tra i prodotti esistenti in una prospettiva di maggior valorizzazione del maggior sconto offerto, nel contesto di una valutazione dell'offerta economicamente più vantaggiosa.

¹⁶² Cfr. verbale di audizione di AIFA cit., p. 3.

¹⁶³ Verbale di audizione di Intercent-ER e dell'Assessorato Politiche per la Salute della Regione Emilia Romagna, cit., p. 4.

III.IV.II *Acquisti di vaccini esavalenti*

169. I vaccini esavalenti, riconducibili alla categoria dei prodotti vaccinali plurivalenti (*supra*, § 19), comprendono sei vaccinazioni essenziali tra quelle indicate dal PNPV vigente, quattro delle quali obbligatorie e due raccomandate: si tratta pertanto della soluzione standard di riferimento per la prima vaccinazione degli infanti a mezzo di un'unica somministrazione. Allo stato attuale in Italia sono registrati due vaccini esavalenti, l'Infanrix Hexa di GSK e lo Hexyon di SPMSD (v. *supra*, tabella 3). Con riferimento al secondo, tuttavia, va rilevato che: (1) è divenuto disponibile solo dal giugno 2015, per di più con un'iniziale limitazione nella disponibilità di prodotto a causa di temporanee difficoltà produttive; (2) ha ottenuto la classificazione nella categoria di rimborso C (per un p.p. pari a 102,9 euro a dose) solo dal settembre 2015¹⁶⁴.

170. In precedenza, sempre SPMSD aveva commercializzato un prodotto esavalente, Hexavac, il quale è stato tuttavia sospeso dal mercato nel 2005 e poi definitivamente ritirato dall'impresa produttrice dopo che ne era stata riscontrata una scarsa efficacia nella risposta anticorpale indotta rispetto all'epatite B¹⁶⁵. Dal 2005 fino alla prima metà del 2015, pertanto, il vaccino Infanrix Hexa di GSK è stato l'unico prodotto esavalente disponibile per gli acquisti e la somministrazione da parte del SSN, con un p.p. pari a 98 euro per dose.

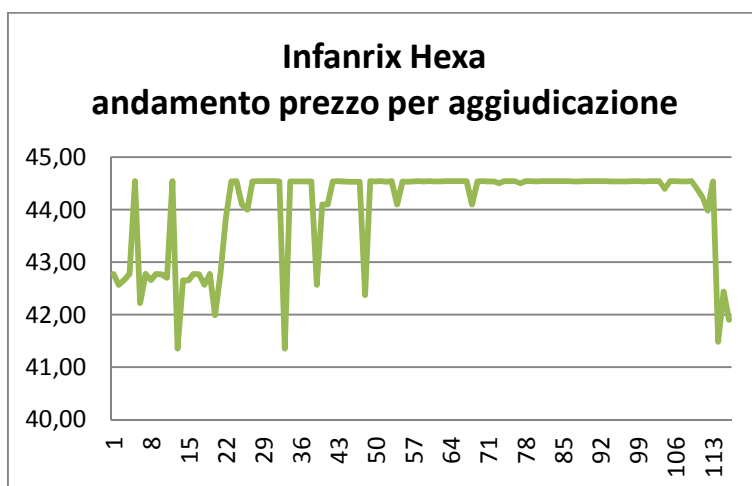
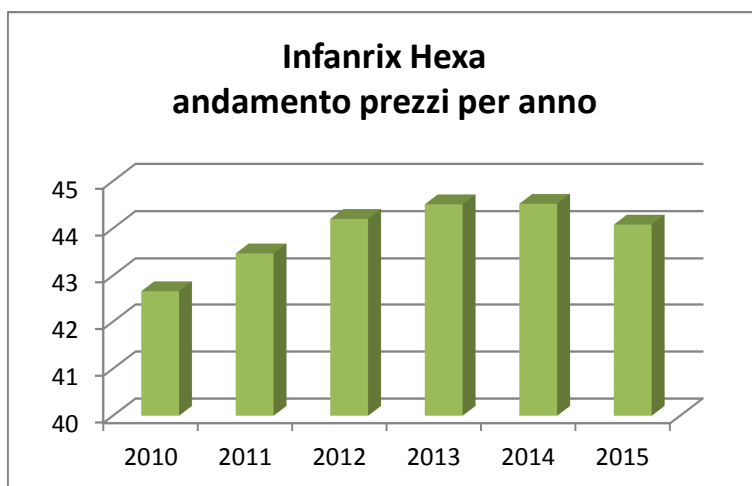
171. A fronte della situazione di sostanziale monopolio goduta da GSK nella fornitura di vaccini esavalenti al SSN lungo l'arco di quasi un decennio – da cui consegue pure che al vaccino Infanrix Hexa sia da ascrivere interamente la spesa di 75,1 milioni di euro registrata per l'anno 2014 (*supra*, tabella 3) – l'analisi dei dati di acquisto effettuati dalle strutture del SSN indica una tendenza all'aumento dei prezzi del vaccino dal 2010 fino al 2014: in particolare, sulla base di un database relativo a circa 120 aggiudicazioni a strutture del SSN

¹⁶⁴ Cfr. AIFA, determina n. 1168 del 14 settembre 2015, *Riclassificazione del medicinale per uso umano Hexyon, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537*, in *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale n. 227 del 30 settembre 2015 (http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/09/30/15A07203/sg;jsessionid=6AnZZzsRQkjfDPfCZ035UQ_n tc-as3-guri2a).

¹⁶⁵ Cfr. AIFA, comunicato stampa n. 16 del 20 settembre 2005, *Sospeso dal commercio vaccino esavalente Hexavac* (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/cs16.pdf>).

risulta che la media di prezzo sia passata da circa 42,6 a circa 44,5 euro per dose, con un aumento percentuale di circa il 4%. Tale tendenza all'aumento, che – vale rilevare – come nel caso di Prevenar13 ha interessato un prodotto *blockbuster* e commercialmente maturo, subisce un brusco arresto nel 2015, per le ragioni di seguito esaminate.

Grafici 6-7

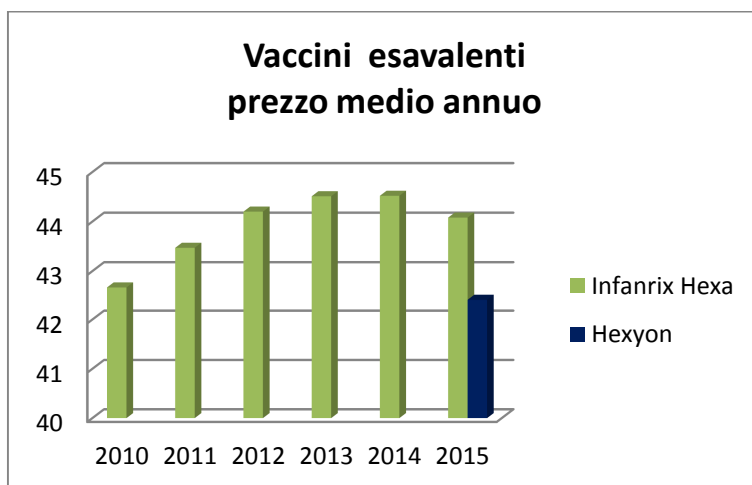


172. Dall'analisi effettuata sui dati relativi alle singole aggiudicazioni di Infanrix Hexa si desume come, dopo un primo periodo di relativa variabilità, il prezzo si sia stabilizzato a livello nazionale, attestandosi a partire dal 2013 e per tutto il 2014 sulla predetta media di 44,5 euro per dose. Significativamente, tale prezzo corrisponde a quello "spuntato" dall'impresa titolare del vaccino, GSK, per forniture alle centrali di acquisto di due regioni di spicco in ambito sanitario, ovvero Emilia Romagna e Veneto: è pertanto plausibile ritenere che il

livello di prezzo ottenuto nelle procedure relative a tali Regioni abbia svolto un “effetto traino” sul resto delle aggiudicazioni, fino ad acquisire una funzione di punto focale su base nazionale.

173. L’ingresso sul mercato del prodotto concorrente Hexyon, avvenuto nel 2015 con la partecipazione a un numero di gare limitato (inferiore a 10), ha comunque determinato un’immediata e significativa flessione dei prezzi medi di Infanrix Hexa rispetto a quelli del 2014, con il passaggio da 44,5 a 44,1 euro per dose. Rispetto all’andamento delle singole gare merita inoltre segnalare inediti picchi di ribasso: nel caso delle forniture alle centrali d’acquisto di Emilia Romagna e Veneto, per esempio, risulta che, a seguito di nuove gare bandite nel 2015, il prodotto di GSK sia attualmente fornito rispettivamente a 41,5 e 41,9 euro per dose. Quanto a Hexyon, prodotto da SPMDS, la media dei prezzi per dose nelle tre gare aggiudicatesi nel 2015 è stata di 42,4 euro per dose, con oscillazioni comprese tra 43,5 e 40,9 euro per dose.

Grafico 8



174. Si richiamano tali più recenti tendenze a riprova degli immediati effetti in termini di pressione di prezzo attendibili nel settore dei vaccini dalla presenza sul mercato di un nuovo concorrente, ancorché anch’esso *branded* e registrato con un p.p. simile o addirittura superiore a quello del prodotto *incumbent* (102,9 euro per dose nel caso di Hexyon verso i 98 di Infanrix Hexa). Anche in questo caso (v. già *supra*, § 160), merita rimarcare come la previsione del complesso meccanismo di sconti obbligati a favore del SSN rispetto al p.p.

porti comunque a prezzi medi che risultano prossimi o superiori al p.p. previsto nel vicino ordinamento francese, dove Infanrix Hexa e Hexyon sono rispettivamente commercializzati al pubblico a 39,4 e 38,2 euro per dose.

III.IV.III *Acquisti di vaccini anti-HPV*

175. L'Italia è stata il primo paese all'interno della UE a raccomandare e promuovere attivamente, sin dal 2007, la somministrazione di vaccini volti a prevenire infezioni da HPV, adottando come *target* di riferimento la popolazione femminile entro il dodicesimo anno di età¹⁶⁶. Alla peculiarità delle modalità d'introduzione di tale vaccinazione (*supra*, § 43) è ascrivibile anche la registrazione dei prodotti di riferimento nella classe di rimborso H, dunque con prezzi soggetti a contrattazione tra imprese e AIFA, a differenza di tutti gli altri vaccini, che, come si ricorderà, risultano registrati in classe C (*supra*, § 117).

176. Sotto il profilo economico, a fronte di una spesa complessiva annua per vaccini anti-HPV a carico del SSN pari a 23,1 milioni di euro (*supra*, § 152) il mercato di riferimento è riconducibile ai seguenti prodotti: (1) un vaccino 2-valente (cioè offerente una protezione contro 2 tipi di papilloma virus) commercializzato dal 2007 da GSK col nome commerciale "Cervarix", avente p.p. pari a 156,79 euro e p.e.f. pari a 95 euro per dose; (2) un vaccino 4-valente commercializzato in Italia dal 2007 da SPMSD col nome commerciale "Gardasil", avente p.p. pari a 171,64 euro e p.e.f. pari a 104 euro per dose.

177. Al proposito, merita sottolineare come quello delle vaccinazioni anti-HPV sia l'unico caso riscontrato nel corso della presente indagine in cui sussista un'effettiva concorrenza di medio periodo tra prodotti destinati alla prevenzione di una medesima patologia, ancorché offerenti protezioni diverse rispetto al virus¹⁶⁷: ciò, a differenza di quanto rilevato con riferimento alla

¹⁶⁶ Cfr. il *Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione*, previsto nella tabella 3 del PNPV 2012-2014, in base al quale le vaccinazioni anti-PCV sono raccomandate entro il tredicesimo mese dalla nascita (Ministero della Salute, *Piano Nazionale*, cit., p. 17).

¹⁶⁷ Al proposito, è stato rilevato che "*The quadrivalent vaccine protects against HPV types 6, 11, 16, and 18, and the bivalent vaccine only against types 16 and 18. Types 16 and 18 are responsible for about 73% of all cervical cancer cases in Europe. The low-oncogenic HPV types 6 and 11 mainly cause genital*

mancata concorrenza nel mercato dei vaccini anti-PCV coniugati, ha determinato effetti significativi sulle dinamiche dei prezzi dei prodotti nel corso del tempo¹⁶⁸, secondo quanto si vedrà qui di seguito in dettaglio.

178. In una prospettiva di breve-medio periodo, peraltro, sono attese per i vaccini anti-HPV alcune significative novità. Da un lato, infatti, una versione di Gardasil 9-valente risulta essere stata approvata a metà 2015 da EMA¹⁶⁹ ed è pertanto da attendersi un'introduzione a breve di tale prodotto sui mercati degli Stati UE, tra cui quello italiano, con effetti sulle dinamiche di mercato che gli esperti si riservano di valutare quando saranno resi noti i relativi prezzi di lancio¹⁷⁰. Dall'altro lato, la società indiana Serum ha di recente annunciato la commercializzazione entro il 2018 di un proprio vaccino anti-HPV a un prezzo

twarts (90%), low-grade neoplasia and recurrent respiratory papillomavirus" (cfr. Livio Garattini et al., *Tendering and Value-based Pricing: Lessons from Italy on Human Papilloma Virus Vaccines*, in *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 107, 2014, p. 4, <http://jrs.sagepub.com/content/107/1/4.full.pdf+html>).

¹⁶⁸ In una più ampia comparazione tra mercati del prodotto diversi, è stato ad esempio ritenuto "emblematico il caso di PCV e HPV: mentre il primo può godere di una situazione di monopolio di fatto, in quanto è presente solo marginalmente sul mercato un altro concorrente con un numero inferiore di sierotipi (13 vs. 10), il secondo, grazie alla messa in gara dei due vaccini disponibili sul mercato in base al comune obiettivo primario di prevenzione del cancro alla cervice uterina, a dispetto delle loro differenze qualitative (4 vs. 2 genotipi), ha registrato nel tempo ribassi consistenti [...]". V. Alessandro Curto et al., *Pianificazione e costi dei vaccini nel SSN*, in *Quaderni di Farmacoeconomia*, vol. 22, 2013, pp. 26-27 (<http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/archivio-qt/qf22/540-politica-sanitaria-pianificazione-e-costi-dei-vaccini-nel-ssn.html>). In maniera simile v. pure Livio Garattini et al., *Pricing Human Papillomavirus Vaccines. Lessons from Italy*, in *Pharmacoeconomics*, vol. 30, n. 3, 2012, pp. 213 ss.

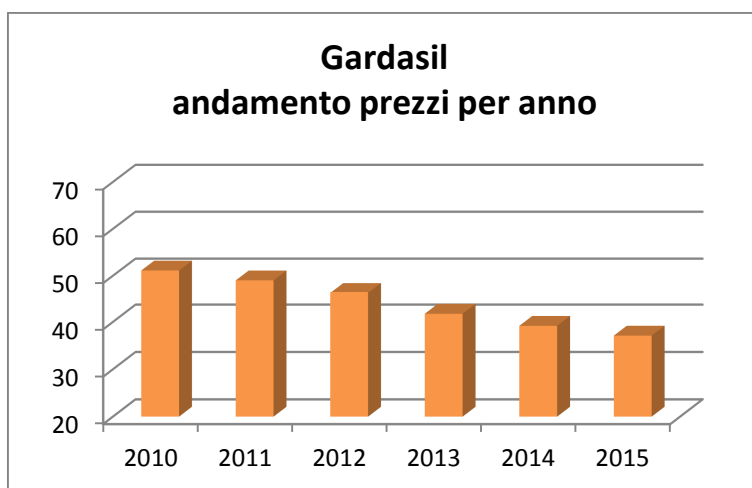
¹⁶⁹ Cfr. EMA, *EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines*, comunicato stampa del 13 luglio 2015 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_0023_65.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1); la versione 9-valente di Gardasil era già stata approvata dalla FDA nel 2014: cfr. FDA, *FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV*, comunicato stampa del 10 dicembre 2014 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>);

¹⁷⁰ "An innovation that should very likely lead to savings for healthcare services is the recent approval by EMA of a two-dose schedule for both vaccines, while it is still hard to predict how the forthcoming nonavalent vaccine (covering extra 31-33-45-52-58 types) – already approved by the FDA in the USA with a three-dose schedule – will affect the present market situation, mainly depending on its still unknown price at launch" (Livio Garattini et al., *Long-Term Modeling on HPV Vaccination: Do We Really Need Any More?*, in *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 15, n. 2, 2015, p. 192).

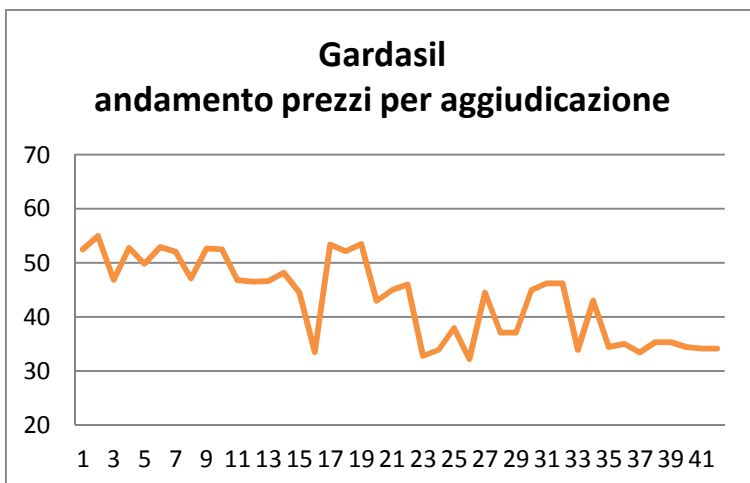
estremamente contenuto¹⁷¹. Tale ultimo elemento pare confermare quanto rilevato in precedenza circa gli effetti di pressione concorrenziale (quantomeno di prezzo) attendibili nel medio periodo dall'ingresso di nuovi produttori di provenienza asiatica anche nei più ricchi mercati a livello internazionale, ovvero i principali stati membri dell'UE e gli USA (*supra*, §§ 110 ss.).

179. Per quanto riguarda la situazione corrente in Italia nel mercato dei vaccini anti-HPV, le quote in valore sono stimabili come corrispondenti al 65% per Gardasil e al restante 35% per Cervarix, con una sostanziale continuità nel corso del tempo. Con specifico riferimento al prodotto più venduto, Gardasil, dal database relativo alle sue forniture a strutture del SSN nel periodo 2010-2015 (comprensivo di circa 40 aggiudicazioni) si evince una significativa e costante diminuzione dei prezzi medi. Se, infatti, nel 2010 per le forniture del prodotto di SPMSD al SSN il prezzo medio era di 51,1 euro per dose, tale valore risultava sceso a 37,1 euro per dose nel 2015: tra il 2010 e il 2015 il prezzo medio di Gardasil ha dunque subito una diminuzione di ben 14 euro per dose, circa il 27% in meno rispetto ai livelli di partenza.

Grafici 9-10

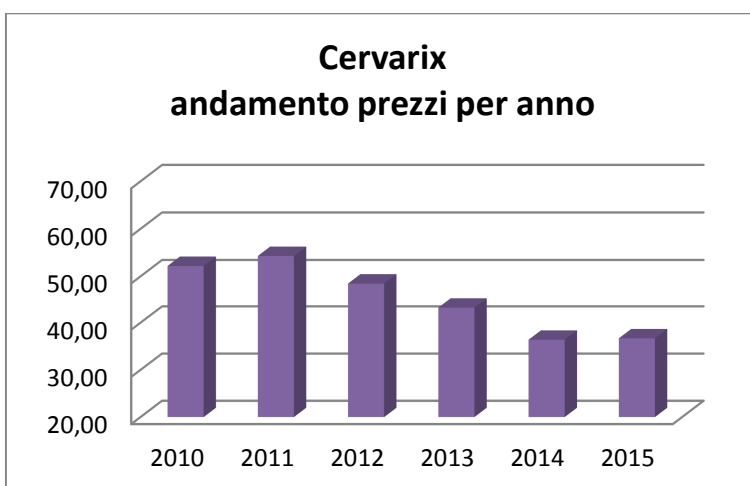


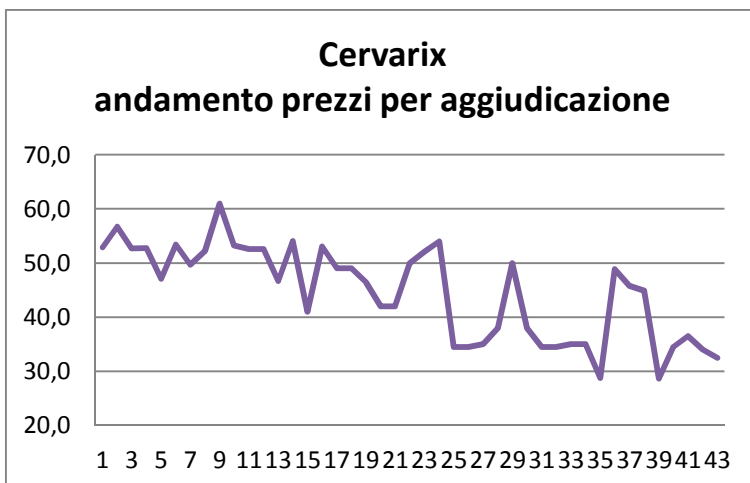
¹⁷¹ Cfr. EJ Lane, *Serum Institute of India poses challenge to Merck HPV vaccine*, in *Fierce Vaccines*, 27 gennaio 2015 (<http://www.fiercevaccines.com/story/serum-institute-india-poses-challenge-merck-hpv-vaccine/2015-01-27>).



180. Anche nel caso del vaccino Cervarix, prodotto da GSK, l'andamento delle forniture a strutture del SSN è caratterizzato da una forte decrescita nel corso del tempo, con esiti finali di sostanziale prossimità con le quotazioni del concorrente: infatti, a fronte di prezzi medi di partenza pari a 52,2 euro per dose nel 2010, dunque leggermente più elevati rispetto a quelle di Gardasil, nel 2015 i prezzi medi di Cervarix – anch'essi osservati lungo circa 40 aggiudicazioni – si sono assestati su 36,7 euro per dose, con diminuzione complessiva vicina al 30%.

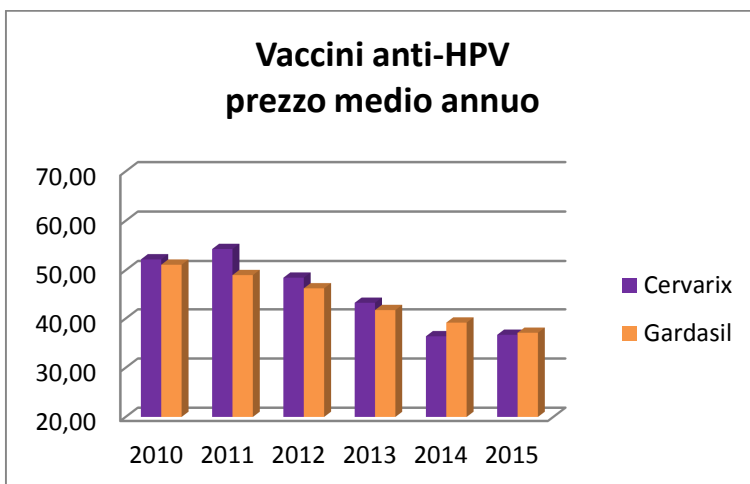
Grafici 11-12





181. Un confronto grafico diretto tra i due prodotti presenti nel mercato dei vaccini anti-HPV rende evidente la significativa traiettoria decrescente dei prezzi medi di aggiudicazione al SSN, condivisa da Gardasil e Cervarix nel periodo 2010-2015.

Grafico 13



182. La diminuzione dei prezzi medi di Gardasil e Cervarix trova conferma in letteratura, con ricerche concordi nel segnalare gli effetti di riduzione dei prezzi conseguenti alla concorrenza; tendenze simili sarebbero occorse anche in altri paesi UE, ma, a causa della riservatezza relativa ai dati di acquisto ivi vigente, non sono state sin qui possibili più dettagliate valutazioni di raffronto¹⁷². In

¹⁷² "The Italian experience demonstrates that tendering may be associated with worthwhile price reductions even where competition is limited, with only two manufacturers offering products for sale. It appears that the same has been achieved with tendering in other EU countries like Sweden and the UK,

generale rispetto alla tendenza alla diminuzione dei prezzi riscontrata nel mercato dei vaccini anti-HPV, pare il caso di rilevare come questa si mostri coerente con l'ormai ampiamente avvenuto ritorno sugli investimenti iniziali, trattandosi di prodotti che rientrano da diversi anni nel novero dei *blockbuster* a livello mondiale¹⁷³ e rispetto ai quali, come già visto, entrambi i produttori dichiarano costi di produzione inferiori ai 4 euro (*supra*, § 106).

183. Sempre in relazione alle dinamiche di prezzo, merita altresì rilevare come l'andamento decrescente riscontrato in Italia e nella UE risulti tanto più significativo quando si tenga conto che in altri ordinamenti, e segnatamente negli USA, i vaccini anti-HPV mantengono quotazioni vicine a quelle originariamente rappresentate dai rispettivi p.p. con cui sono stati introdotti in Italia: tale politica commerciale da parte delle imprese, agevolata dalla diversa struttura della domanda e relative modalità di approvvigionamento, è stata considerata tra le principali ragioni delle persistenti difficoltà nella diffusione della prevenzione del papillomavirus, ed è oggetto di ricorrenti polemiche¹⁷⁴.

184. Nel tornare al contesto italiano, a fronte di quanto in precedenza considerato rispetto al disegno ordinario delle gare di acquisto di prodotti vaccinali, vale infine constatare che: (1) tutte le procedure relative all'acquisto di vaccini anti-HPV si sono sin qui basate sul criterio del prezzo più basso, con l'eccezione di una gara occorsa nel 2015; (2) proprio in tale gara, bandita dalla Regione Friuli Venezia Giulia secondo il criterio dell'offerta economicamente

although tender prices are considered commercial in confidence in these countries" (cfr. Livio Garattini et al., *Tendering and Value-based Pricing* cit., p. 4. V. pure Livio Garattini et al., *Long-Term Modeling on HPV Vaccination* cit., p. 192).

¹⁷³ Simili considerazioni sono state di recente sviluppate in dettaglio da uno studio dedicato all'andamento delle vaccinazioni anti-HPV a livello mondiale: *"total HPV vaccine sales for the manufacturers of both bivalent and quadrivalent vaccines amounted to \$14.1 billion in 2006-2014. We estimated that clinical trials cost \$2.2 billion [...], and if preclinical studies accounted for 30 percent of total costs, they would cost \$0.7 billion. Public-sector grants in the United States and Australia leading to patented discoveries that enabled the development of HPV candidate vaccines were estimated to cost \$4.9 million, which would imply that the patents were sold to manufacturers with a markup of more than 130 times the cost. Even using a figure of \$2.9 billion for total costs, manufacturers would have already achieved a positive return of almost five times on their investment"* (Niamh Herlihy, Raymond Hutubessy, Mark Jit, *Current Global Pricing For Human Papillomavirus Vaccines* cit., p. 229).

¹⁷⁴ Cfr. Dawn Holman et al., *Barriers to Human Papillomavirus Vaccination Among US Adolescents. A Systematic Review of the Literature*, in *JAMA Pediatrics*, vol. 168, n. 1, 2014, pp. 76 ss. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538997/pdf/nihms714235.pdf>).

più vantaggiosa, il prezzo dell'offerta vincitrice – quella di SPMSD per rifornire il proprio vaccino Gardasil – è risultato inferiore a quello medio del medesimo prodotto nell'anno di riferimento, ovvero rispettivamente 34,1 verso 37,1 euro per dose. Si ritiene che tale esperienza conforti nella possibilità che, ove si implementino gare efficientemente disegnate a partire dai dati di mercato disponibili, dall'utilizzo del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa possano derivare effetti di confronto concorrenziale superiori a quelli riconducibili al criterio dell'offerta al prezzo più basso.

IV. CONCLUSIONI

185. Secondo quanto riportato in premessa, l'indagine conoscitiva è stata avviata a fronte della percezione di una serie di criticità concorrenziali ritenute riconducibili alle caratteristiche monopolistiche dell'industria di riferimento e alle asimmetrie informative tra imprese fornitrici e acquirenti di vaccini, con la domanda del SSN caratterizzata da una persistente polverizzazione di centri decisionali. L'indagine ha confermato le criticità precitate: al contempo, da essa sono emerse tanto una serie di specificità dei mercati italiani dei vaccini, quanto alcune rilevanti tendenze più generali da cui è lecito attendersi una crescente incidenza sulle dinamiche concorrenziali. Si provvede qui di seguito a riassumere gli esiti dell'indagine, facendo di volta in volta seguire considerazioni operative e raccomandazioni utili a rendere maggiormente concorrenziale il settore di riferimento.

186. Quello dei vaccini è stato tradizionalmente considerato un segmento dell'industria farmaceutica privo di grandi potenzialità commerciali, perché caratterizzato da prodotti dai bassi prezzi e conseguenti margini esigui. Tale situazione, nondimeno, è radicalmente mutata negli ultimi vent'anni con l'introduzione di una serie di vaccini di nuova generazione aventi prezzi molto superiori a quelli dei vaccini ritenuti classici e con dinamiche commerciali espansive, fino alla loro stabile presenza nella ristretta categoria dei farmaci c.d. *blockbuster*. Neppure vanno dimenticate le sempre più ampie prospettive applicative per i prodotti vaccinali in generale, non solo nella tradizionale direzione preventiva ma anche in quella terapeutica, per di più rispetto a malattie di grande impatto sulla popolazione quali determinati tipi di tumori.

187. Il rilevante mutamento di scenario qui sopra richiamato non sembra essere stato debitamente recepito ed evidenziato a livello informativo, con effetti di mancata consapevolezza sia da parte degli acquirenti dei prodotti che dei principali decisori pubblici. Tale situazione di "asimmetria percettiva" della rilevanza del settore si è accompagnata, e in certa misura può addirittura aver contribuito, al progressivo consolidarsi di un rilevante potere di mercato in capo ai principali produttori di vaccini. Allo sviluppo tecnologico del settore e

al progressivo diminuire della presenza pubblica nelle attività (non tanto di ricerca, quanto) di produzione, in effetti, è conseguito l'instaurarsi di un oligopolio di grandi imprese private, fortemente concentrato a livello globale, con i primi quattro operatori (GSK, MSD, Sanofi, Pfizer) detentori di oltre l'80% del mercato mondiale in valore.

188. Tale oligopolio, perlomeno nel breve periodo, pare destinato a mantenersi, ma con una pressione concorrenziale crescente riconducibile a nuovi operatori di origine asiatica, tanto più a fronte delle autonome capacità di sviluppo di vaccini innovativi dimostrate da alcuni di essi: tale scenario andrà pertanto seguito con attenzione, in primo luogo nella prospettiva di una concorrenza di prezzo sin qui inedita. Al proposito, merita considerare come le crescenti attenzioni riservate dai decisori politico-amministrativi e l'opinione pubblica dei principali ordinamenti al tema dei prezzi praticati nel settore farmaceutico e della loro congruità in termini di costi/benefici potranno presumibilmente consolidare gli effetti di tale confronto concorrenziale.

189. Sempre in una prospettiva di tipo economico-commerciale si rileva come le difficoltà sin qui verificate nel settore dei vaccini rispetto alla disponibilità di alternative generico/equivalenti siano da ricondursi al forte sviluppo tecnologico occorso nello sviluppo di tali prodotti: a tale fenomeno ha inoltre contribuito la persistenza di un quadro regolamentare carente e frammentato in una pluralità di ordinamenti nazionali.

190. Quanto al primo profilo, la complessità dei nuovi prodotti (sia in termini di formulazione degli antigeni che di allestimento in formula combinata, es. per i vaccini plurivalenti) ha comportato un significativo innalzamento delle barriere tecniche all'ingresso nel settore, con conseguenti difficoltà di sviluppo di prodotti concorrenti. Al contempo, è da ritenersi che l'aumento delle protezioni brevettuali dei prodotti, tipico delle dinamiche del settore farmaceutico degli ultimi due decenni, nel caso dei vaccini abbia riguardato una pluralità di componenti del prodotto ulteriori al principio attivo (es. coadiuvanti, modalità di somministrazione), con un effetto per così dire moltiplicatore delle barriere legali alla genericazione dei vaccini.

191. Quanto al secondo profilo, ovvero la carenza della normativa e regolazione rilevanti per il settore, va considerato come, nonostante i vaccini siano a tutti gli effetti farmaci a base biotecnologica, non risulta siano loro applicabili percorsi agevolati di genericazione sperimentati per il resto dei farmaci, oppure, quand'anche come negli USA siano ritenuti esistenti, risultano di scarsa efficacia; ne consegue che, per la registrazione di versioni biosimilari di un vaccino, i produttori incorrono in costi simili a quelli a suo tempo sostenuti dai titolari del prodotto originatore, così vanificandosi ogni prospettiva di concorrenza di prezzo tra gli stessi.

192. Fatte salve le rilevanti conseguenze riscontrabili a livello dei singoli Stati membri, dove le politiche vaccinali vengono concretamente sviluppate sia in termini gestionali che di spesa, la questione appena sollevata necessita evidentemente di una soluzione a livello sovranazionale: per restare in ambito UE, tale considerazione è supportata dal fatto che i vaccini rientrano già tra i prodotti farmaceutici soggetti alle procedure centralizzate di autorizzazione all'immissione in commercio gestite da EMA. In conclusione sul punto, l'Autorità auspica la fattiva presa in considerazione, da parte dei soggetti competenti a livello sovra-nazionale, della questione dei percorsi di genericazione da predisporre in ambito vaccinale, sul modello di quanto sin qui già avvenuto tanto per i farmaci a base chimica che biotecnologica, al fine di sviluppare un'efficace concorrenza di prodotto e così contribuire – tramite l'abbassamento dei prezzi conseguente al confronto concorrenziale – ad agevolare ed estendere l'accesso ai trattamenti.

193. Quand'anche sussistano più prodotti vaccinali destinati a una medesima patologia, peraltro, non è detto che un'effettiva concorrenza tra gli stessi possa instaurarsi, a causa dei processi di *product differentiation* particolarmente avanzati nel settore. Infatti, dal momento che viene sostenuta una non sostituibilità tra due prodotti destinati alla prevenzione della medesima patologia sulla base della loro diversità di copertura sierotipica, ne consegue che prodotti agenti su ceppi/sierotipi diversi possono non essere considerati sostituibili tra loro nella prospettiva dei consumatori. A fronte di tale processo di differenziazione dell'offerta ormai da qualche anno in corso, l'Autorità considera che i profili di equivalenza profilattico/terapeutica di

prodotto, alla base della possibile messa in concorrenza diretta di due vaccini destinati al trattamento di una medesima patologia, necessitano di valutazioni e prese di posizione da parte di autorità competenti e indipendenti già a livello internazionale, sì da garantire che la base decisionale degli acquirenti sia fondata in maniera genuinamente scientifica, e, ove effettivamente possibile, possa svilupparsi una concorrenza di prodotto. Si raccomanda pertanto che tale processo decisionale avvenga, anche sul modello delle competenze in tal senso già esistenti già a livello nazionale, es. quelle dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell’ambito delle proprie valutazioni relative all’equivalenza terapeutica di farmaci aventi principi attivi diversi ai sensi del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, come modificato dalla legge 8 novembre 2012, n. 189.

194. La questione trova una sua logica replica a un livello addirittura preliminare nel caso di ordinamenti in cui la domanda sia orientata, per non dire del tutto condizionata, dall’esistenza di piani nazionali di prevenzione. Questo è propriamente il caso dell’Italia, dove a partire dal 1999 la domanda di vaccini espressa dal SSN è disegnata dai Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale (PNPV) di volta in volta approvati di concerto tra organi dello Stato centrale e amministrazioni locali. A seguito dei piani sin qui intervenuti e dell’evoluzione delle prestazioni del SSN nella prospettiva del riconoscimento di Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) da garantirsi in maniera omogenea sul territorio nazionale, l’indagine ha accertato come, fatto salvo un nucleo minimo imprescindibile di vaccinazioni assolutamente necessarie in termini di sicurezza epidemiologica di base, quanto rileva è propriamente la qualifica di essenzialità degli interventi vaccinali così come riconosciuta dalla loro inclusione nei LEA/PNPV.

195. Pertanto, l’Autorità raccomanda che le istituzioni competenti – quali, in primo luogo, il Ministero della Salute, unitamente alle amministrazioni regionali cui spetta la concreta declinazione sul territorio di competenza dell’offerta vaccinale – provvedano a chiarire l’evoluzione della profilassi in tal senso avvenuta nei confronti dei soggetti a cui l’offerta vaccinale viene destinata, al fine di determinare una miglior consapevolezza da parte dei consumatori finali dei prodotti vaccinali e sostenere le loro facoltà di scelta; a titolo propositivo, si ritiene che ciò potrebbe avvenire attraverso appositi piani

di comunicazione, tali da meglio evidenziare e circoscrivere anche i mercati di prodotti conseguenti all'offerta vaccinale vigente. Peraltro, tenuto conto delle difficoltà di coordinamento tra le diverse fonti normative/regolamentari, sarebbero senz'altro opportuni una semplificazione e aggiornamento di tale quadro di riferimento. Si confida che siffatta strategia informativa e di semplificazione normativa possa altresì contribuire a consolidare nella popolazione la consapevolezza della fondamentale importanza delle vaccinazioni, nelle prospettive tanto delle esigenze di tutela della salute pubblica che di quelle individuali.

196. Rispetto all'offerta, l'inclusione e il successivo mantenimento di un vaccino nell'elenco di quelli essenziali ai sensi dei PNPV/LEA comportano un notevole vantaggio competitivo, in molti casi corrispondente a una sorta di garanzia d'acquisto da parte del SSN. Tenuto conto dei condizionamenti della domanda e dell'impatto economico-commerciale che ne conseguono, pertanto, l'Autorità raccomanda che le decisioni di inclusione di un prodotto vaccinale in un programma pubblico di prevenzione e/o la sua qualifica in termini di essenzialità avvengano sempre con le massime garanzie di scientificità, trasparenza e indipendenza, facendo altresì ricorso in maniera espressa e verificabile agli strumenti ormai già ampiamente disponibili di analisi tecnico-economica, in particolare per i profili di costo-efficacia dei diversi prodotti vaccinali, alla luce delle indicazioni e migliori pratiche esistenti a livello internazionale.

197. A conferma della rilevanza di tale snodo decisionale in una prospettiva economica e concorrenziale, con specifico riferimento all'Italia si ricorda che, al momento in cui questa indagine viene conclusa, il nuovo PNPV valido per il periodo 2016-2018 non è ancora stato formalmente approvato proprio per la necessità – sollevata dai ministeri competenti – di procedere ad approfondimenti sulla sostenibilità economica dell'estensione dell'offerta vaccinale rispetto a quella attuale, con il passaggio da circa 300 a oltre 600 milioni di spesa complessiva a carico del SSN.

198. Con riferimento alle dinamiche commerciali dei vaccini, oltre ai condizionamenti riconducibili all'orientamento istituzionale della domanda

appena visti vanno presi in considerazione una serie di fattori concomitanti, alcuni riscontrabili a livello globale, altri più propriamente dovuti al contesto nazionale, e segnatamente: (1) politiche di prezzo perseguite dell'offerta; (2) asimmetrie informative esistenti tra offerta e domanda; (3) modalità organizzative e operative della domanda.

199. Per quanto riguarda la questione delle politiche di prezzo, è stata accertata una strategia condivisa dai principali operatori dominanti e denominata *tiered pricing*, ossia il raggruppamento dei diversi paesi – e di conseguenza dei relativi acquirenti pubblici e privati espressi dagli stessi – in livelli distinti di disponibilità finanziarie, da cui consegue l'applicazione di prezzi differenziati. Il raggruppamento avviene in base a parametri che, per quanto non siano mai dichiarati in dettaglio, paiono fondamentalmente riconducibili a grandezze economiche (es. prodotto interno lordo) per approssimare la *ability/willingness to pay* dei singoli acquirenti.

200. Siffatta strategia di prezzo ha effetti senz'altro positivi per l'offerta, la quale può così operare una discriminazione di prezzo di terzo grado per estrarre il maggiore *surplus* possibile rispetto alla singola transazione. Anche per quanto riguarda la domanda è possibile ritenere che ricorrano vantaggi, principalmente corrispondenti alla massimizzazione delle proprie capacità di spesa, ove il *tier* di riferimento sia applicato in maniera corretta. Perché ciò avvenga, tuttavia, occorre evitare ogni asimmetria informativa che sia tale da pregiudicare quell'equilibrio delle trattative da ritenersi primaria preconditione per il raggiungimento di obiettivi di *total welfare*: ciò tanto più in un contesto di mercato attraverso il quale tale *welfare* si misura appieno nelle reali dimensioni dell'accesso alle cure, pre-condizione per il godimento dei diritti fondamentali della persona.

201. Rispetto alle asimmetrie informative appena richiamate va pure considerato che, all'opacità dei criteri applicativi delle strategie di *tiered pricing* (in primo luogo rispetto all'inclusione di uno Stato/compratore in un determinato livello di prezzo) si combina un'elevata difficoltà nel reperimento di informazioni affidabili e ben organizzate relativamente ai prezzi applicati per un medesimo prodotto vaccinale ad acquirenti diversi. Le citate difficoltà

impediscono alla domanda di effettuare quelle analisi di comparabilità che, sul versante del consumatore, sono alla base di ogni efficiente politica di acquisto.

202. Merita altresì segnalare come il vantaggio transattivo a favore dell'offerta derivante da asimmetrie informative sia spesso dovuto alla riservatezza delle informazioni di prezzo che la medesima offerta impone agli acquirenti, perlopiù a mezzo di accordi bilaterali stipulati quali preconditione di fornitura: si tratta di accordi che, come visto in precedenza, vanno valutati con attenzione, al fine di evitare che determinino o aggravino posizioni di potere di mercato in capo all'offerta tali da non potersi armonicamente controbilanciare in sede di contrattazione.

203. In conclusione quanto alla disponibilità di dati di confronto in materia di prezzi e alla legittimità degli accordi di riservatezza accessibili a rapporti di fornitura di prodotti farmaceutici/vaccini, l'Autorità raccomanda che vengano garantite nella maniera più efficace le possibilità di un equilibrio di contrattazione tra l'offerta e la domanda, consentendo a quest'ultima di disporre della più ampia base informativa per orientare in maniera congrua i propri acquisti: tenuto conto dei possibili vantaggi derivabili anche per la domanda da eventuali accordi di riservatezza, la legittimità degli stessi andrà valutata in maniera rigorosa, a seconda delle specificità dei casi.

204. L'asimmetria informativa a sfavore della domanda risulta ulteriormente aggravata dalla complessa questione, invero preliminare, dell'opacità relativa ai costi dei prodotti farmaceutici, dalla cui conoscenza – ancorché approssimata – sarebbe possibile ricavare importanti elementi a supporto delle decisioni di spesa. A differenza di quanto sopra rilevato per la questione del quadro regolatorio della genericazione dei vaccini, a fronte del mantenimento in capo ai singoli Stati della contrattazione con le imprese dei livelli di prezzo dei prodotti farmaceutici è da ritenersi che la questione della maggior trasparenza dei costi degli stessi sia affrontabile già a livello nazionale, come del resto in parte già avviene; nondimeno, tenuto conto della portata genuinamente globale della questione, anche in questo caso sembra auspicabile lo sviluppo di soluzioni da parte di soggetti aventi competenze internazionali.

205. Con riferimento alle dinamiche degli acquisti pubblici appena introdotte, occorre pure considerare la questione della pubblicità dei dati di acquisto, alla luce di quanto già rappresentato in precedenza in termini più generali. Si rileva al proposito come, sotto questo profilo, l'esperienza dell'ordinamento italiano sia peculiare a livello internazionale, in quanto ha previsto una sorta di connessione diretta tra trasparenza amministrativa e pubblicità dei dati di acquisto degli appalti pubblici: si tratta di un'esperienza che, pur con numerosi margini di migliorabilità, occorre preservare, nella prospettiva di positivi incrementi del confronto concorrenziale e della già menzionata opportunità di un equilibrio armonico tra le opposte istanze della domanda e dell'offerta.

206. Quanto ai profili di inefficienza del sistema esistente, si ricorda come la mera disponibilità teorica di un dato non sia sufficiente a garantire la sua utilità nelle analisi delle dinamiche di domanda e offerta. Tale utilità, infatti, tipicamente deriva da un'elaborazione più ampia e prospettica, volta a consentire – anche a valle di avvedute politiche di incentivo al *data sharing* – prima la trasformazione dell'informazione in conoscenza, poi l'utilizzo di quest'ultima nei processi decisionali rilevanti. Pertanto, anche tenuto conto dell'occasione storica attualmente rappresentata dalla recente introduzione di una nuova disciplina generale degli appalti, l'Autorità raccomanda che le amministrazioni e gli enti competenti predispongano strumenti informativi affidabili, omogenei, aperti e costantemente aggiornati, in maniera da consentire alla domanda di definire con appropriatezza la propria posizione contrattuale nell'acquisto di prodotti farmaceutici/vaccini, e all'offerta di poter operare in presenza delle dovute garanzie di trasparenza amministrativa. Ciò potrà avvenire, a titolo d'esempio, a mezzo di una standardizzazione dei dati di gara e la loro reperibilità all'interno di fonti di agevole elaborazione.

207. Per quanto riguarda la struttura della domanda, occorre considerare come in Italia, la domanda pubblica riconducibile al SSN sia stata tradizionalmente caratterizzata da una marcata frammentazione delle stazioni appaltanti: al netto delle perdite economiche dovute ai costi da moltiplicazione dei soggetti decisori e operativi, è possibile che siffatta frammentazione possa aver anche determinato inefficienze nelle procedure di acquisto dei singoli

prodotti. L'analisi dei dati di acquisto effettuata nel corso dell'indagine non ha portato a conclusioni univoche in proposito, posto che sono stati riscontrati casi in cui anche per acquisti di importi limitati sono stati comunque ottenute offerte competitive rispetto a quelle riscontrate in gare di dimensioni maggiori.

208. La mera aggregazione della domanda di per sé non appare pertanto una garanzia assoluta di ottenimento di migliori efficienze gestionali: dunque, affinché tali efficienze siano effettivamente raggiunte, l'Autorità ritiene che la prima e fondamentale condizione per politiche di acquisto efficienti sia la predisposizione degli strumenti atti a una costante e mirata *intelligence* di mercato – ciò che riporta ulteriormente all'attenzione la questione della disponibilità dei dati – e lo stabilirsi di buone pratiche gestionali condivise.

209. L'aggregazione in corso sul lato della domanda quale strumento di bilanciamento del potere di mercato riscontrato su quello dell'offerta è in ogni caso un processo ormai in atto, e come tale da governare nella maniera più efficiente da parte degli organi competenti, in vista di un equilibrato gioco tra domanda e offerta. Se, in effetti, tale aggregazione è in corso da almeno un decennio, essa ha subito una significativa accelerazione in tempi molto recenti (vedi la legge n. 208/2015), e pare destinata già nel medio periodo a condizionare profondamente le dinamiche competitive di numerosi settori farmaceutici, tra cui quello dei vaccini, espressamente ricompresi nel primo gruppo di prodotti per i quali è stato previsto l'obbligo di procedura aggregata.

210. Alcuni qualificati soggetti espressione del versante produttivo hanno espresso, nel corso dell'indagine, le proprie preoccupazioni relativamente a possibili effetti negativi riconducibili ai processi in corso di aggregazione della domanda. A esito degli accertamenti qui conclusi, l'Autorità ritiene che allo stato attuale i processi di aggregazione della domanda non presentino particolari criticità, dovendosi riferire gli stessi (non allo stabilimento di un monopsonio suscettibile di esercitare un eccessivo potere di acquisto nei confronti dell'offerta, bensì) al perseguimento di un opportuno *countervailing buyer power* rispetto a una domanda che risulta obiettivamente molto concentrata e dotata di ampio potere di mercato. Da tali processi di aggregazione della domanda, anzi, è ben possibile attendersi effetti operativi

senz'altro positivi anche per l'offerta, ad esempio in termini di più efficiente programmazione delle attività produttive e dei relativi flussi economico-finanziari.

211. Al netto della questione dell'aggregazione della domanda, rispetto a quanto sin qui avvenuto nell'ambito degli acquisti pubblici di vaccini – e segnatamente gli andamenti dei prezzi riscontrati nel periodo 2010-2015 per le tre categorie di vaccini cui vanno ricondotte le maggiori spese a carico del SSN – le analisi condotte nel corso dell'indagine hanno consentito di percepire con chiarezza come dall'instaurarsi di un'effettiva concorrenza tra vaccini relativi alla prevenzione di una medesima patologia discendano immediati effetti di riduzione dei prezzi medi per dose applicati nei confronti del SSN.

212. Esemplare, in tal senso, risulta il caso dei vaccini anti-HPV, rispetto ai quali sono state registrate diminuzioni dei prezzi molto significative nel periodo in esame, vicine al 30%. Anche nel caso dei vaccini esavalenti la recente introduzione di un nuovo prodotto concorrente ha determinato un significativo riassetamento verso il basso dei prezzi medi del prodotto finora monopolista, e ciò in meno di un anno dall'avvio del confronto concorrenziale. In entrambi i casi qui segnalati, peraltro, la pressione concorrenziale ha potuto esplicitarsi in quanto non sono state recepite dalle stazioni appaltanti differenziazioni di prodotto, in termini di ceppi interessati, tali da impedire l'inclusione di più vaccini entro un unico lotto o gara. Nel caso dei vaccini anti-PCV coniugati, dove la concorrenza tra i due prodotti disponibili è sinora risultata sostanzialmente esclusa proprio per questioni di differenziazione sierotipica, si è invece assistito al costante aumento di prezzo del prodotto commercializzato in un sostanziale regime di esclusiva.

213. La circostanza che l'impresa titolare di tale vaccino, una volta ottenuto il significativo vantaggio competitivo della sua inclusione tra i vaccini essenziali – e dunque e fronte di una domanda garantita su base nazionale – abbia applicato in Italia costanti aumenti di prezzo lungo oltre un quinquennio che segnala un sicuro quanto rilevante potere di mercato: si tratta di un potere, peraltro, esercitato rispetto a un prodotto maturo e in un contesto di difficoltà

economiche per il SSN che ha avuto effetti diretti in termini di garanzia ai cittadini dell'accesso alle cure.

214. In conclusione, alla luce di quanto già considerato più sopra in generale rispetto alla necessità che valutazioni sulla equivalenza/sostituibilità di più prodotti vaccinali destinati alla medesima profilassi vengano adottate in maniera univoca, autorevole e indipendente, l'Autorità raccomanda che la questione della possibile messa in concorrenza diretta di più vaccini anti-PCV coniugati offerenti coperture sierotipiche diverse sia gestita e risolta dalle massime autorità medico-sanitarie competenti a livello nazionale, nel perseguimento dei più elevati obiettivi di vaccinoprofilassi coerenti alle caratteristiche epidemiologiche del territorio di competenza, e nel perseguimento del superiore interesse alla salute, affinché le stazioni appaltanti competenti per il soddisfacimento della domanda espressa dal SSN possano eventualmente sfruttare – ad esempio nel contesto di quella valutazione dell'offerta economicamente più vantaggiosa rafforzata dal nuovo Codice degli Appalti – i benefici di una messa in concorrenza diretta di più prodotti.

215. Sempre rispetto alla situazione italiana, vale rilevare come nella stragrande maggioranza dei casi i vaccini rientrano tra i farmaci di fascia C, rispetto ai quali le imprese sono libere di determinare i prezzi al pubblico di riferimento. Simile classificazione appare peculiare, tenuto conto della destinazione assolutamente predominante di tali prodotti al soddisfacimento di una domanda pubblica espressa dalle strutture del SSN e le cui spese sono interamente a carico dello Stato, per cui ci si attenderebbe una contrattazione sui prezzi a un livello per così dire di ingresso nel sistema sanitario pubblico (ciò che effettivamente avviene, per mezzo di AIFA, rispetto ai prodotti farmaceutici inseriti nelle classi di rimborso A e H). Al riguardo, merita pure considerare come la sostanziale libertà di determinazione dei prezzi di riferimento dei vaccini afferisca a prodotti che, in virtù delle dinamiche industriali viste in precedenza, sono spesso commercializzati in regime di monopolio, senza alcuna reale alternativa di mercato.

216. Sulla base di una complessa stratificazione normativa l'ordinamento italiano sopperisce per così dire alla libertà di prezzo dei vaccini attraverso il

riconoscimento di sconti minimi obbligati a favore delle stazioni appaltanti pubbliche, a partire dai quali possono eventualmente svilupparsi ulteriori migliori offerte a esito delle procedure di acquisto. Si tratta, nondimeno, di un meccanismo che appare scarsamente efficiente, in quanto foriero di gravi opacità informative, e che in ogni caso non vale per la domanda privata che, seppur residuale in contesti di sistemi sanitari universalistici quali quello italiano, comunque esiste e come tale va opportunamente tutelata.

217. Secondo quanto è stato possibile accertare in chiave comparativa rispetto a ordinamenti vicini e sufficientemente omogenei (per grandezza della popolazione e organizzazione dei sistemi sanitari), quali la Francia, risulta peraltro che, anche a valle della complessa scontistica prevista in Italia, i prezzi dei principali vaccini siano di fatto allineati, se non superiori, a quelli applicati in tali ordinamenti: tale situazione, tra l'altro, pare provare l'esistenza di prezzi di riferimento/riserva stabiliti a livello internazionale da parte delle case madri, evidentemente nell'ambito di quelle politiche di *tiered pricing* che, pur dovendosi confrontare con le peculiarità e complessità regolamentari dei singoli ordinamenti, riescono comunque a imporsi.

218. In conclusione, l'Autorità raccomanda che perlomeno i vaccini ricompresi nei LEA/PNPV vengano assoggettati a meccanismi di contrattazione dei prezzi di fornitura aventi una base efficiente e trasparente valida per l'intero territorio nazionale, in discontinuità con gli attuali opachi criteri di scontistica applicati sui prezzi al pubblico stabiliti liberamente dalle imprese. Tenuto conto della sostanziale garanzia di vendita al SSN derivante dal riconoscimento della qualifica di essenzialità a un vaccino, quanto auspicato potrebbe avvenire, a titolo d'esempio, con il passaggio dei prodotti vaccinali, una volta ricompresi nei PNPV/LEA, in classi di rimborso che prevedano una contrattazione dei prezzi di riferimento tra le imprese e soggetti istituzionali appositamente qualificati, così come attualmente avviene con AIFA per i farmaci inseriti nelle classi A e H.

219. Nella medesima occasione si potrebbe pure utilmente procedere in via preventiva ad affrontare la rilevante questione, vista in precedenza, dei giudizi di equivalenza/sostituibilità di prodotto tra vaccini destinati al

trattamento/prevenzione di una medesima patologia, ma non perfettamente sovrapponibili in termini di copertura sierotipica. Sulla base di prezzi che, in tal maniera, definirebbero un livello minimo condiviso a fronte di una domanda vincolata su base nazionale, le stazioni appaltanti competenti potranno quindi ottenere eventuali ulteriori margini di sconto in maniera correttamente proporzionale ai quantitativi oggetto di acquisizione e ad altre condizioni di fornitura.