

**VALORE E SOSTENIBILITÀ DEGLI ANTIBIOTICI QUALI
STRUMENTI INDISPENSABILI PER IL SISTEMA SANITARIO E
LA SALUTE PUBBLICA**

POLICY BRIEF

Policy Brief realizzato da The European House – Ambrosetti con il contributo non condizionante di Shionogi. I contenuti del presente Policy Brief sono di esclusiva responsabilità di The European House – Ambrosetti.

© 2023 The European House – Ambrosetti S.p.A. TUTTI I DIRITTI RISERVATI.

INDICE

Premessa	4
1. Fotografia del Fenomeno dell'Antibiotico resistenza in Italia e in Europa	7
2. Stato dell'arte della disponibilità di antibiotici e analisi della pipeline di ricerca e sviluppo degli antibiotici nel breve e medio periodo	12
3. Analisi sullo stato dell'arte degli strumenti di finanziamento per incentivare la ricerca e lo sviluppo di antibiotici (<i>Reserve</i>) e sui modelli di prezzo e rimborso specifici disponibili a livello europeo.....	17
3.1. Modelli di incentivazione della R&S di antibiotici di tipo <i>Push</i>	18
3.2. Modelli di incentivazione della R&S di antibiotici di tipo <i>Pull</i>	22
3.3. Lo state dell'arte in Italia: criticità e possibili aree di miglioramento	30
4. Proposte di Policy	34
5. Bibliografia	35

PREMESSA

Lo sviluppo e l'impiego degli antibiotici, a partire dalla seconda metà del XX secolo, ha rivoluzionato l'approccio al trattamento e alla prevenzione delle malattie infettive e delle infezioni, permettendo un'evoluzione dirompente della medicina moderna. Tuttavia, l'antimicrobico-resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) rischia di vanificare queste importanti conquiste.

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso e si correla a diverse cause quali, ad esempio, l'aumentato e inappropriato uso di questi farmaci, sia in medicina umana che veterinaria; l'uso degli antibiotici in zootecnia e in agricoltura; la diffusione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) causate da microrganismi antibiotico-resistenti e una maggiore diffusione dei ceppi resistenti dovuta anche alla globalizzazione. L'AMR, dunque, rappresenta oggi uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale, con impatti importanti non solo a livello sanitario, ma anche a livello socioeconomico.

Il fenomeno dell'AMR non ha un'unica soluzione e, pertanto, deve essere combattuto su diversi fronti, coinvolgendo stakeholder pubblici e privati, a livello internazionale e nazionale. È infatti necessario uno sforzo congiunto che includa l'introduzione di campagne di *antimicrobial diagnostic* e *stewardship*,¹ l'aumento delle coperture vaccinali, un'intensa attività di sensibilizzazione rivolta alla popolazione e l'impegno degli operatori sanitari perché si diffonda e consolidi una gestione responsabile e appropriata delle prescrizioni antibiotiche, ma anche e soprattutto l'introduzione di politiche e incentivi volti a favorire la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici.

Dopo l'epoca d'oro dello sviluppo dei farmaci antibiotici con la scoperta di almeno 35 classi, dagli anni '80 si è assistito a un vuoto di scoperte: oggi, quasi ogni antibiotico in uso è basato su una scoperta fatta più di 37 anni fa (58 anni per i Gram-negativi). Attualmente disponiamo di un numero limitato di antibiotici: sono, infatti, necessari circa 10-15 anni per far progredire un candidato antibiotico dalla fase di sviluppo preclinica a quella clinica.

Nel 2021, secondo gli ultimi dati OMS², erano complessivamente 77 gli antibatterici e/o le combinazioni che includono almeno una nuova entità terapeutica in fase di sviluppo clinico, ma solo pochi di essi presentano farmacologicamente nuovi meccanismi di azione. Infatti, 45 di essi sono agenti antibatterici tradizionali, mentre 32 sono agenti non-tradizionali, come anticorpi monoclonali, batteriofagi o agenti modulanti.

Nuovi approcci si stanno affrontando nella scoperta di antibiotici e che saranno nel prossimo futuro soggetto di verifiche da parte delle autorità regolatorie. Considerati i recenti progressi con *machine learning*,^{3 4} il momento sembra ora maturo per l'applicazione di soluzioni algoritmiche per la previsione delle proprietà molecolari per identificare nuove classi strutturali di antibiotici.

¹ Nel campo della sanità pubblica il concetto di *stewardship* è stato definito nel World Health Report 2000 dell'OMS come "l'accurata e responsabile gestione (governance) del benessere della popolazione" (Saltman, RB and Ferroussier-Davis O (2000). The concept of stewardship in health policy. Bulletin of the World Health Organization, 78 (6), 732 - 739. World Health Organization.

² OMS (2021). Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

³ Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, Chiappino-Pepe A, Syed SA, Fragis M, Rachwalski K, Magolan J, Surette MG, Coombes BK, Jaakkola T, Barzilay R, Collins JJ, Stokes JM (2023). Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. Nat Chem Biol.

⁴ Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown ED, Jaakkola TS, Barzilay R, Collins JJ (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. Cell.

Anche la terapia batteriofagica – che utilizza i batteriofagi, virus naturali che infettano e distruggono specifici batteri, senza danneggiare cellule umane o animali - promette bene nel trattamento delle infezioni batteriche in questo contesto di crescente resistenza antimicrobica⁵.

Resta poi il fatto che sono numeri troppo bassi: nel 2019 vi erano solo 42 nuovi antibiotici in fase di sviluppo clinico (fase I, II e III), a fronte dei 1.571 agenti immuno-oncologici in sviluppo nello stesso anno.

In questo contesto critico è importante evidenziare la complessità e rischiosità del processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco e i requisiti regolatori: alcuni dei farmaci potrebbero non ottenere mai l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Peraltro, molti dei nuovi antibiotici sono sviluppati dalle piccole e medie imprese⁶ che, benché abbiano delle agevolazioni importanti sulle scientific advisor da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (European Medicines Agency, EMA), possono incontrare difficoltà nel proseguire lo sviluppo a causa delle limitate risorse a loro disposizione e dell'incertezza dell'investimento. Basti pensare che meno del 3% degli antibiotici ha ottenuto l'approvazione di EMA nel corso di un periodo di 15 anni; inoltre, secondo dati OMS⁷, solo l'1,5% delle molecole in *pipeline* accedono alla pratica clinica, una percentuale ancora più risicata se teniamo in considerazione anche le molecole che, dopo una analisi iniziale, non accedono alla fase di sviluppo vera e propria.

Ciò, rende gli antibiotici un investimento ad altissimo rischio e pertanto meno conveniente per le aziende farmaceutiche poiché il rischio di sviluppo di resistenza mina i rendimenti a lungo termine delle aziende stesse. Questa situazione sottolinea l'enorme *unmet need* da un punto di vista clinico e l'urgente necessità di rendere più attrattivo e competitivo la scoperta e lo sviluppo clinico degli antibiotici, specialmente di tipo *Reserve*⁸. È quindi indispensabile in questo contesto fornire alle aziende farmaceutiche *in primis* un *framework* normativo e regolatorio nel comparto degli antibiotici abbinato da un sistema di incentivi e agevolazioni di tipo *Push* e *Pull*.

Questo documento, realizzato da The European House – Ambrosetti, riporta alcune analisi, riflessioni e spunti emersi nel corso di un *workshop* realizzato con un gruppo di Expert “Valore e sostenibilità degli antibiotici quali strumenti indispensabili per la salute delle persone e la sanità pubblica” tenutosi il 26 giugno 2023, cui hanno partecipato: **Massimo Andreoni** – Professore Ordinario di Malattie Infettive della facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; Direttore Scientifico, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT); Membro Comitato Scientifico, FULOP; **Matteo Bassetti** – Professore Ordinario di Malattie Infettive, Università degli Studi di Genova; Direttore, Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Policlinico San Martino; Presidente, Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA); **Marco Falcone** – Professore Ordinario di Malattie Infettive, Università degli Studi di Pisa; Direttore Delegato, Clinica di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa; Segretario, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT); **Valeria Fava** – Responsabile Coordinamento politiche per la salute, Cittadinanzattiva; **Entela Xoxi** – Senior Scientific Advisor, ALTEMS, Università Cattolica del Sacro Cuore; **Stefano Vella** – Professore di Global Health, Università

⁵ Lin DM, Koskella B, Lin HC (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*, Hatfull GF, Dedrick RM e Robert T. Schooley (2022). Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections, *Annu Rev Med.*, Łusiak-Szelachowska, M., Międzybrodzki, R., Drulis-Kawa, Z. et al (2022). Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci.*

⁶ Secondo gli ultimi dati disponibili, nei primi anni Duemila erano il 70%. Si rimanda a Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov.*

⁷ OMS (2021). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

⁸ L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, “Access”, “Watch” e “Reserve”, allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche (*The 2019 WHO - AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*). Gli antibiotici del gruppo “Access” dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo “Watch” comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo “Reserve” comprende antibiotici di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

Cattolica del Sacro Cuore; Professore di Clinical Trial Methodology, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; Delegato Italiano, Horizon Europe (cluster Health).

Il Gruppo di Lavoro di The European House – Ambrosetti, guidato da Elisa Milani, è composto da: Daniela Bianco Giovanni Brusaporco e Stefania Sabatino.

1. FOTOGRAFIA DEL FENOMENO DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA IN ITALIA E IN EUROPA

All'inizio del 1900 una delle principali minacce per la salute globale era rappresentata dalle malattie infettive associate soprattutto alle carenze igienico-sanitarie. La combinazione di antibiotici e vaccini ha rivoluzionato la medicina del XX secolo, non solo debellando le malattie invalidanti nell'uomo, ma anche avendo un grande impatto nella veterinaria, nell'agricoltura e nell'industria alimentare. Gli antibiotici efficaci hanno permesso lo sviluppo della medicina moderna (come la chemioterapia, i trapianti, gli interventi chirurgici complessi, i parti cesarei, le cure neonatali e l'assistenza ai pazienti immunocompromessi), contribuendo alla riduzione dei tassi di mortalità e al raddoppio dell'aspettativa di vita (+30 anni).

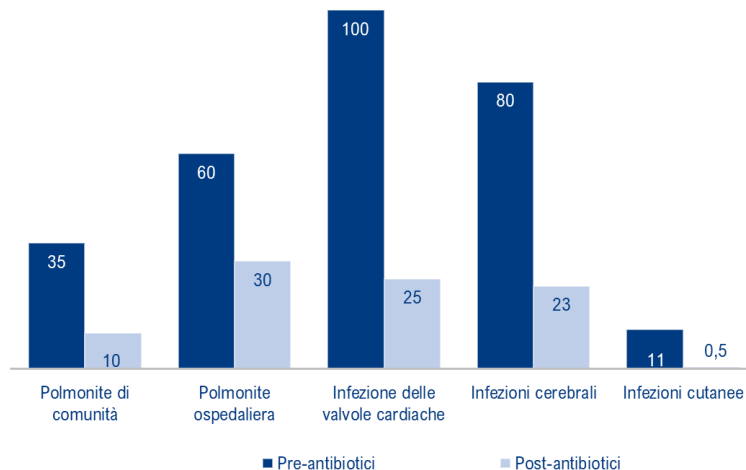


Figura 1. Tassi di mortalità dei pazienti ricoverati in ospedale (%), pre-antibiotici e post-antibiotici – Fonte: *The European House – Ambrosetti, XVI Rapporto Meridiano Sanità, 2023*

Pur essendo un fenomeno naturale determinato dalla selezione naturale e dalla mutazione genetica, l'AMR è favorita e accelerata da alcuni fattori, tra cui il consumo inappropriato di antibiotici nell'uomo, negli animali e nelle piante, oltre a condizioni igieniche e misure di controllo delle infezioni spesso inadeguate. Particolarmente preoccupante è l'aumento del consumo di antibiotici dovuto alla crescente prosperità economica, alla sempre maggiore domanda di proteine animali, con la conseguenza dell'intensificazione sia dell'allevamento che dell'agricoltura, e al maggiore uso di antibiotici per controllare le malattie delle piante.

Quasi il 50% dei trattamenti antibiotici ha inizio con il principio attivo sbagliato e senza una diagnosi corretta. Gli ostacoli al miglioramento delle pratiche includono risorse inadeguate, normative poco rigorose e meccanismi limitati di controllo della prescrizione, della vendita e del consumo di antibiotici. Inoltre, strumenti diagnostici sono poco sviluppati e poco utilizzati in tutto il mondo. Nel complesso, questi fattori riducono la durata di vita utile degli antibiotici oggi in commercio: per gli antibiotici introdotti dagli anni '30 agli anni '50, il tempo medio di resistenza è stato di circa 11 anni, mentre per gli antibiotici lanciati dagli anni '70 agli anni 2000, il tempo medio di resistenza è sceso a 2 o 3 anni.

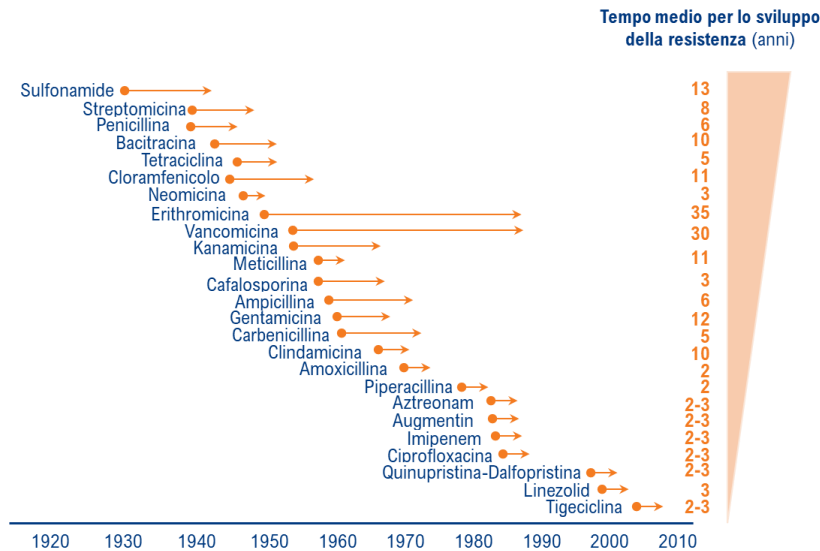


Figura 2. Dalla scoperta degli antimicrobici fino allo sviluppo di resistenza – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati OCSE, 2023*

L'antimicrobico resistenza è diventato un serio problema a livello globale, e in particolare in Europa e in Italia, con conseguenze significative per il sistema sanitario e la salute pubblica. L'uso e l'abuso degli antibiotici sono aumentati in modo vertiginoso negli ultimi anni, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito. Paesi altamente popolosi e in rapido sviluppo come l'India e la Cina hanno registrato un aumento significativo del consumo di antibiotici⁹.

In Italia, l'uso degli antibiotici è ancora elevato rispetto ad altri Paesi europei, soprattutto al Sud, dove si registra un consumo più alto rispetto al Nord (20,7 DDD / 1.000 ab. Sud vs. 14,6 Nord)¹⁰, con alcune Regioni il cui consumo è in linea coi Paesi dell'Europa orientale che chiudono le classifiche europee. Tra l'altro, un maggior utilizzo che non risulta motivato da ragioni clinico-scientifiche, ma che sottende un problema anche di tipo culturale.

A livello di salute umana, i sistemi di sorveglianza nazionali ed europei sono di fondamentale importanza per il monitoraggio della diffusione dell'AMR e la messa a punto di linee guida e piani di azione. Sono stati pubblicati a novembre 2022 i rapporti di sorveglianza dell'AMR relativi ai dati del 2021 sia a livello europeo, da parte dell'ECDC, che a livello nazionale, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nel complesso, le percentuali di resistenza agli antibiotici per le specie batteriche e i farmaci sotto sorveglianza continuano a essere elevate, mettendo in luce la necessità di interventi per migliorare il controllo della prevenzione delle infezioni e le pratiche di antimicrobial stewardship.

A livello europeo, come negli anni precedenti, la situazione varia ampiamente a seconda della specie batterica e dell'area geografica presa in considerazione, e risulta difficile valutare in modo preciso l'entità del fenomeno, anche a causa delle diverse modalità di raccolta dei dati. In generale, risulta evidente un gradiente di resistenza agli antibiotici che si sviluppa da Nord a Sud e da Ovest a Est, con percentuali di resistenza più basse riportate dai Paesi del Nord Europa e più alte in quelli del Sud e dell'Est. Sono particolarmente preoccupanti, in diversi Paesi, gli alti livelli di *Klebsiella pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione e ai carbapenemi¹¹.

⁹ Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA*.

¹⁰ AIFA (2023). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021.

¹¹ ECDC (2022). Surveillance of antimicrobial resistance in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2021.

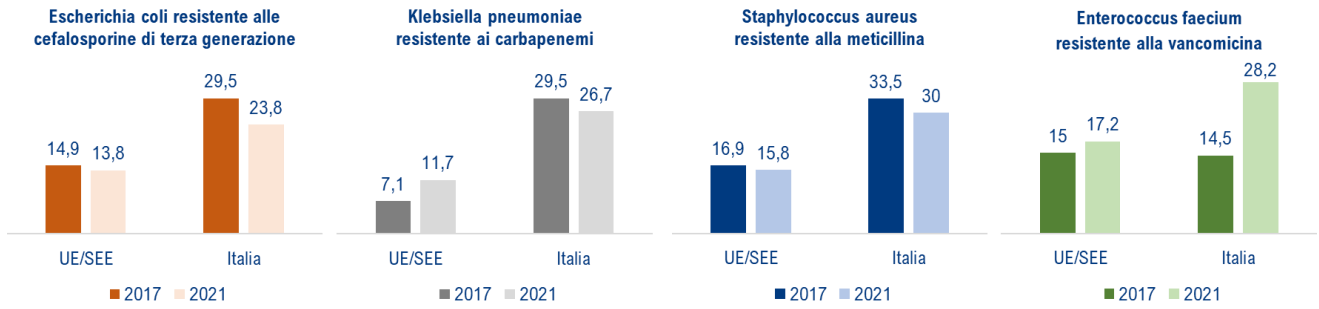


Figura 3. Percentuali di resistenza di alcune combinazioni patogeno/antibiotico in Europa e Italia (%), 2017 e 2021 – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ECDC, 2023*

Nonostante negli ultimi anni in Italia si sia registrata una significativa diminuzione dei livelli di AMR, nella maggior parte dei casi il divario rispetto alla media europea resta ancora elevato¹². A livello regionale, il Rapporto di sorveglianza nazionale dell'AMR, pubblicato dall'ISS a novembre 2022, illustra i dati del 2021 relativi ai batteri sotto sorveglianza e la loro resistenza a specifici gruppi di antibiotici. Le figure mostrano la percentuale di resistenza delle 4 principali combinazioni patogeno/antibiotico particolarmente rilevanti per la sorveglianza AR-ISS e sotto osservazione a livello europeo da parte dell'ECDC nelle Regioni italiane per il 2021. Come dimostrato nelle figure, all'interno del territorio italiano, gli ultimi dati disponibili mostrano come i livelli di antibiotico-resistenza e di multiresistenza nelle specie batteriche sotto sorveglianza siano ancora elevati in molte Regioni italiane, evidenziando un forte gradiente Nord-Sud. Le difformità regionali sono determinate da una serie di fattori e disomogeneità nell'applicazione di politiche di contrasto dell'AMR e nel differente livello di consumo di antibiotici, ma anche nei sistemi di sorveglianza e monitoraggio delle infezioni antibioticoresistenti.

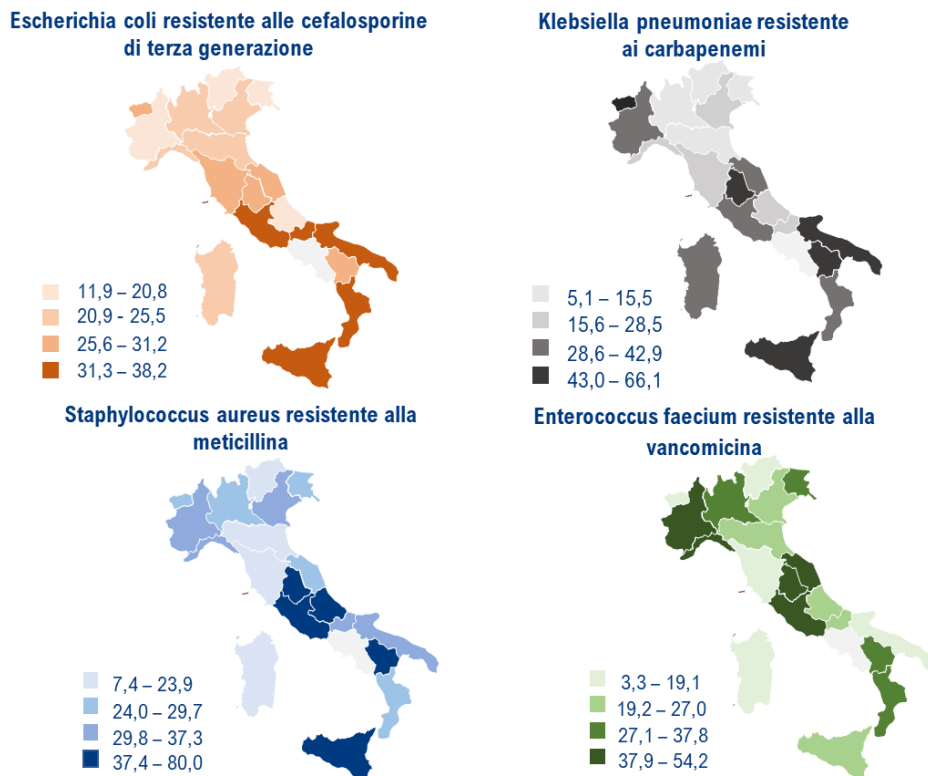


Figura 4. Resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto sorveglianza nelle Regione italiane (%), 2021 – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ISS, 2023*

¹² ISS (2022). AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza: Dati 2021.

BOX. La lista dei batteri prioritari dell'OMS e la classificazione "AWaRE"

Nel 2017, l'OMS ha redatto una lista dei batteri¹³ che resistono maggiormente all'azione degli antibiotici, classificandoli sulla base della pericolosità e del livello di resistenza.

L'elenco, composto da 12 famiglie di batteri, è stato elaborato con l'obiettivo di guidare e promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici. La lista è suddivisa in tre distinte categorie a seconda dell'urgenza della necessità di nuovi antibiotici: priorità fondamentale, elevata e media. Il gruppo più importante – primo livello – include batteri multi-resistenti che rappresentano una particolare minaccia in ospedali, case di cura e tra i pazienti la cui assistenza richiede dispositivi come ventilatori e cateteri. Tra questi figurano i batteri gram-negativi come *Acinetobacter*, *Pseudomonas* e vari componenti della famiglia delle Enterobacteriaceae (tra cui *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* e *Proteus*). Questi batteri sono in grado di causare infezioni gravi e spesso mortali, come le infezioni del flusso sanguigno e la polmonite. Negli anni, tali batteri sono diventati sempre più resistenti a un numero elevato di antibiotici, tra cui sono inclusi i carbapenemi e le cefalosporine di terza generazione, considerati trattamenti di ultima risorsa. Anche in questo caso l'Italia si distingue per livelli di resistenza superiori alla media europea.

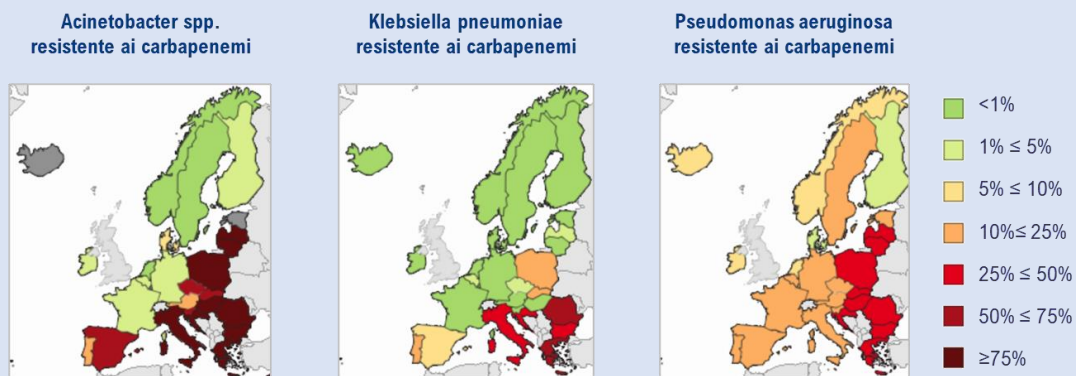


Figura 5. Resistenza delle combinazioni patogeni critici/antibiotico (%), 2021 – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati ECDC, 2023

Il secondo e terzo livello della lista, che includono le categorie di batteri con priorità elevata e media, contengono altri batteri sempre più resistenti ai farmaci che causano malattie più comuni. L'elenco completo è il seguente:

Priorità 1: Fondamentale

1. *Acinetobacter baumannii*, resistente ai carbapenemi
2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente ai carbapenemi
3. Enterobacteriaceae, resistenti ai carbapenemi, produttori di ESBL

Priorità 2: Elevata

4. *Enterococcus faecium*, resistente alla vancomicina
5. *Staphylococcus aureus*, resistente alla meticillina, intermedio e resistente alla vancomicina
6. *Helicobacter pylori*, resistente alla claritromicina
7. *Campylobacter*, resistente ai fluorochinoloni
8. *Salmonellae*, resistente ai fluorochinoloni
9. *Neisseria gonorrhoeae*, resistente alle cefalosporine, resistente ai fluorochinoloni

¹³ OMS (2017), Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.

Priorità 3: Media

10. *Streptococcus pneumoniae*, non suscettibile alla penicillina
11. *Haemophilus influenzae*, resistente all'ampicillina
12. *Shigella*, resistente ai fluorochinoloni

In aggiunta alla lista di batteri, l'OMS ha aggiornata nel giugno 2023 la lista di farmaci essenziali¹⁴, utilizzata da molti Paesi per favorire l'accesso ai farmaci e guidare le decisioni su quali prodotti efficaci sono disponibili per le loro popolazioni. Per quanto concerne gli antibiotici, l'OMS li raggruppa in tre categorie, "Access", "Watch" e *Reserve*, allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche¹⁵. Gli antibiotici del gruppo *Access* dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo *Watch* comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo, *Reserve*, comprende antibiotici di ultima istanza da utilizzare solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come nel caso delle infezioni multi-resistenti.

Molto preoccupante è l'impatto economico, oltre che sanitario, che l'AMR genera in termini di perdita di produttività e di ricchezza: l'ultimo Rapporto del Programma Ambientale delle Nazioni Unite (*United Nations Environment Programme*, UNEP)¹⁶, che riprende dati della Banca Mondiale¹⁷, all'AMR si associa un calo del PIL mondiale di 3.400 miliardi di dollari, che condannerà circa 24 milioni di persone alla povertà assoluta entro il 2030. Coerentemente coi dati del Rapporto UNEP, anche un articolo pubblicato su *The Lancet* a inizio 2022¹⁸ stimava 4,95 milioni di decessi associati all'AMR nel 2019, di cui circa 1,3 milioni direttamente attribuibili all'AMR batterica. In termini di DALYs (Disability-Adjusted-Life-Years), a livello globale l'AMR è responsabile di oltre 192 milioni anni persi.

A livello dei Paesi OCSE, il Rapporto pubblicato a fine settembre 2023¹⁹ mostra come ogni anno, più di 4,3 milioni di infezioni siano dovute a batteri resistenti agli antibiotici (di cui 1,7 milioni solo nei Paesi europei) e oltre 2 su 3 di queste infezioni vengano acquisite a livello territoriale (mentre solo la restante parte a livello ospedaliero). Considerando il numero di decessi, circa 79.000 persone (di cui 22.000 nei Paesi europei) muoiono come diretta conseguenza di queste infezioni (di cui circa il 12% in Italia – 1° Paese a livello europeo): si tratta di un burden sanitario 2,4 volte il numero di decessi dovuti a tubercolosi, influenza e HIV/AIDS messi insieme nel 2020. Oltre che per decessi, l'Italia detiene, tra i Paesi OCSE, anche il primato negativo in termini di DALYs e di costi associati.

Sempre secondo l'ultimo rapporto dell'OCSE, i decessi dovuti alla resistenza antimicrobica si concentrano nella popolazione anziana, con circa 2 decessi su 3 correlati all'AMR che riguardano le persone di età superiore ai 65 anni, mentre solo il 4% dei decessi si verifica tra le persone di età inferiore ai 20 anni, con percentuali particolarmente basse tra i neonati e i bambini piccoli. L'AMR è collegata a una riduzione dell'aspettativa di vita alla nascita nell'ordine di 2,6 mesi (1,6 mesi nell'area UE/SEE).

¹⁴ OMS (2023), Model List of Essential Medicines, 23rd List.

¹⁵ OMS (2019). *AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*.

¹⁶ United Nations Environment Programme (2023). *Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance*.

¹⁷ World Bank (2017). *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*.

¹⁸ Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. *Lancet*.

¹⁹ OCSE (2023). *Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance*. Si ringrazia il Dr. Michele Cecchini, Responsabile Salute Pubblica, OCSE per gli spunti e le riflessioni sulla pubblicazione.

Proiezioni future indicano un aumento della resistenza antimicrobica nei prossimi anni, soprattutto in Paesi come l'Italia, la Grecia, la Romania e la Turchia²⁰. Questo scenario preoccupante potrebbe portare le infezioni da batteri resistenti a diventare la principale causa di morte entro il 2050, superando il numero di decessi per cancro. Le proiezioni dell'OCSE suggeriscono inoltre che, se lasciata incontrollata, la resistenza agli antimicrobici di terza linea - i farmaci di ultima istanza contro le infezioni difficili da trattare - potrebbero essere 2,1 volte superiori entro il 2035 rispetto al 2005. Ciò significa che i sistemi sanitari saranno sempre più vicini all'esaurimento delle opzioni per curare i pazienti affetti da malattie gravi come polmonite e infezioni del sangue.

Risulta quindi fondamentale adottare misure urgenti per contrastare la resistenza antimicrobica, tra cui un uso appropriato degli antibiotici sia in campo medico che veterinario, strategie di prevenzione delle infezioni, miglioramento delle pratiche di controllo delle infezioni e lo sviluppo di nuovi antibiotici e alternative terapeutiche.

2. STATO DELL'ARTE DELLA DISPONIBILITÀ DI ANTIBIOTICI E ANALISI DELLA PIPELINE DI RICERCA E SVILUPPO DEGLI ANTIBIOTICI NEL BREVE E MEDIO PERIODO

Anche se la ricerca scientifica e lo sviluppo di nuovi antibiotici può contribuire in maniera significativa al contrasto dell'AMR rappresentando, per questa ragione, una priorità assoluta, alcuni esperti riferiscono come con il COVID-19 le risorse a disposizione si siano ulteriormente contratte.

L'epoca d'oro dello sviluppo dei farmaci antibiotici a cavallo tra la prima e la seconda metà del Novecento, con la scoperta di almeno 35 classi, ha ceduto il passo negli anni Ottanta a un vuoto di scoperta: oggi, quasi ogni antibiotico in uso è basato su una scoperta fatta più di 37 anni fa (58 anni per i gram-negativi). Dal 2017 sono stati approvati solo 12 nuovi antibiotici, 10 dei quali appartengono a classi esistenti che riportano già meccanismi di resistenza antimicrobica, mentre solo uno è efficace contro i patogeni CRAB²¹ e patogeni CRPA²², patogeni resistenti più difficili da trattare. Anche per questa ragione, secondo un rapporto dell'OMS pubblicato a giugno 2022, lo sviluppo di nuovi trattamenti antibatterici risulta inadeguato per affrontare la sfida dell'AMR e per soddisfare le esigenze globali. Secondo le analisi annuali dell'OMS, nel 2021 erano 77 gli antibiotici in fase di sviluppo clinico, di cui 45 molecole tradizionali ad azione diretta e 32 agenti non tradizionali (ad esempio anticorpi monoclonali e i batteriofagi – virus in grado di distruggere i batteri).

Dal momento che gli antibiotici hanno una durata limitata prima che emerga la resistenza ai farmaci (negli ultimi anni, la resistenza viene segnalata nella maggior parte dei nuovi agenti già 2-3 anni dopo l'ingresso nel mercato²³), devono essere utilizzati approcci non tradizionali in grado di offrire nuove opportunità per affrontare le infezioni da batteri resistenti e che possano essere utilizzati in modo complementare e sinergico e/o come alternative alle terapie consolidate.

Delle 45 molecole tradizionali in sviluppo clinico, solo 27 risultano essere efficaci contro i patogeni identificati come prioritari dall'OMS (in calo del -12,9% rispetto al 2017). Di questi, solo 6 soddisfano almeno uno dei criteri dell'OMS per l'innovazione (assenza di resistenza incrociata nota, nuovo bersaglio, nuova modalità d'azione e/o nuova classe)²⁴. Nella fase preclinica, il numero di prodotti è rimasto relativamente costante negli

²⁰ ECDC (2022). Surveillance of antimicrobial resistance in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2021.

²¹ *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistant (CRAB).

²² *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistant (CRPA).

²³ OMS (2021). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

²⁴ Ibid. Si ritiene opportuno riportare integralmente il commento relativo ai criteri di innovazione: "Un agente è stato considerato innovativo se non mostra alcuna resistenza incrociata nota verso gli antibiotici esistenti. In questo contesto, la resistenza incrociata è definita come una resistenza incrociata all'interno della stessa classe di antibiotici, che può essere misurata mediante test di suscettibilità in vitro su un pannello diversificato di patogeni geneticamente definiti, combinati con la caratterizzazione genetica dei mutanti e l'analisi della struttura molecolare. Un aumento della MIC (Concentrazione

ultimi 3 anni ed è pari a circa 217; solo il 9% passa alla fase successiva. Attualmente sono necessari circa 10-15 anni per far progredire un candidato antibiotico dalla fase preclinica a quella clinica: per gli antibiotici nelle classi esistenti, in media, solo l'1,5% dei composti in sviluppo preclinico raggiungerà i pazienti. Un rapporto che scende a 1 su 30 per le nuove classi di antibiotici²⁵.

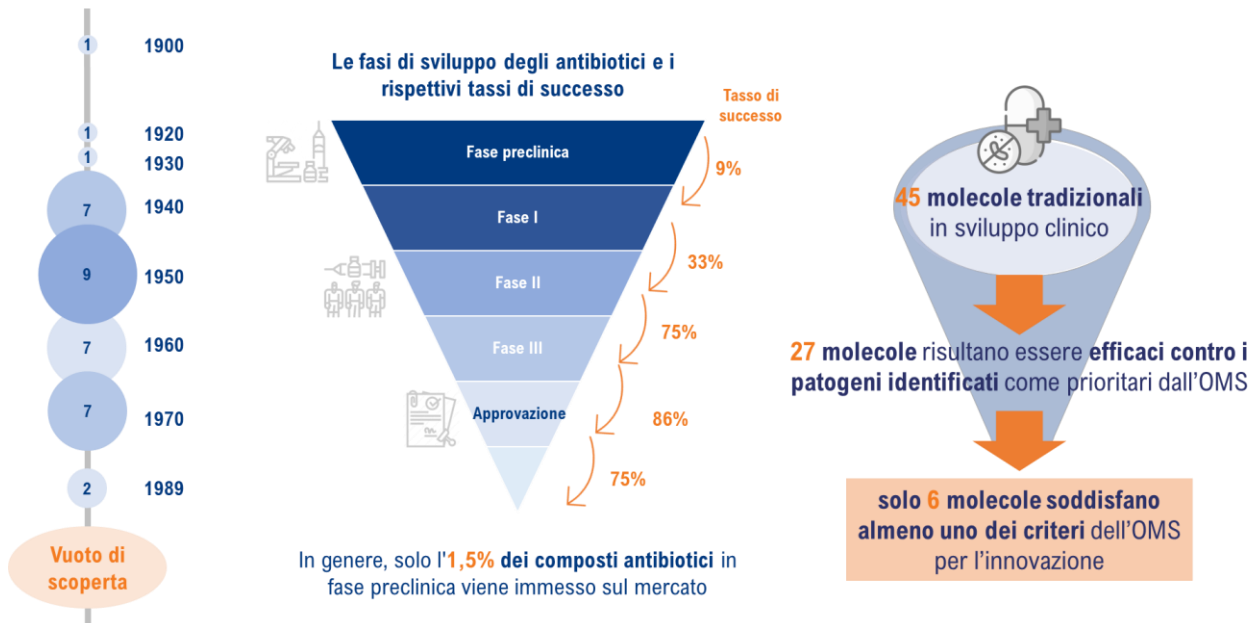


Figura 6. A sinistra: La scoperta di nuove classi di antibiotici a livello globale dal 1900 a oggi. Al centro: Le fasi di sviluppo degli antibiotici e i rispettivi tassi di successo. A destra: Molecole tradizionali in via di sviluppo (numero) – Fonte: *The European House – Ambrosetti su fonti varie, 2023*

In questo contesto, il numero di grandi aziende farmaceutiche attive in questo settore è diminuito passando da 18 nel 1990 a 8 nel 2021. In una certa misura, grazie allo sviluppo di nuovi *business model* nel campo della ricerca, le piccole e medie imprese (PMI) hanno riempito il vuoto lasciato dalle grandi aziende: tra i primi anni '80 e i primi anni 2000, la percentuale di nuovi farmaci sviluppati dalle PMI è aumentata dal 23% al 70%²⁶. Anche le Università, pur continuando a rivestire un ruolo importante nella ricerca di nuovi antibiotici, si scontrano con le difficoltà di reperimento dei finanziamenti, pubblici o privati essi siano.

Le stesse PMI, pur avendo aumentato il loro peso, spesso non dispongono del capitale necessario per portare un antibiotico dalla ricerca di base agli studi clinici di fase avanzata necessari per l'approvazione del farmaco. Il problema è legato alla minore redditività degli investimenti negli antibiotici rispetto ad altre aree terapeutiche:

Minima Inibente) di un nuovo derivato in ceppi resistenti a un rappresentante della stessa classe antibatterica rispetto al ceppo selvatico costituisce resistenza incrociata, anche se l'aumento della MIC rimane al di sotto della soglia clinica. I predittori *surrogate* all'assenza di resistenza incrociata, che sono stati anch'essi valutati, includono: nuova classe (nuova matrice); nuovo bersaglio (nuovo sito di legame); nuovo meccanismo d'azione.

Ciascun agente in sviluppo clinico o recentemente approvato è stato valutato rispetto ai quattro criteri di innovazione. Se i prodotti non soddisfano i criteri di innovazione, ciò non significa necessariamente che non abbiano utilità clinica per specifici pazienti. Ad esempio, un profilo di sicurezza che migliora lo standard di cura, un percorso di somministrazione meno invasivo (ad esempio, per via orale invece che per via endovenosa), migliori risultati clinici o un'attività aumentata contro patogeni prioritari potrebbero rappresentare miglioramenti, ma devono essere dimostrati attraverso studi clinici²⁷.

²⁵ OMS (2021). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

²⁶ Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*.

mentre nei primi anni 2000 vi era ancora la possibilità di ottenere utili investendo negli antibiotici²⁷, secondo un Rapporto commissionato dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti i ricavi per i nuovi antibiotici sono molto minori rispetto ai costi di sviluppo²⁸.

Sono diversi i fattori causali dell'attuale fallimento di mercato, dagli incentivi economici insufficienti ai problemi tecnici che possono insorgere lungo l'intero percorso di sviluppo del farmaco, sin dalle prime fasi di ricerca.

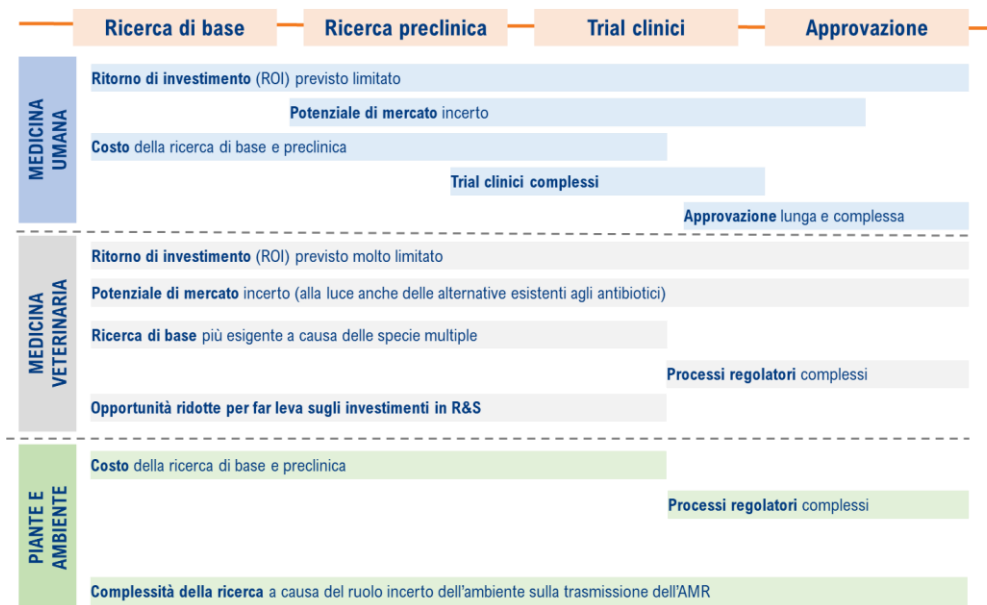


Figura 7. Alcuni ostacoli nella R&S di antibiotici per fase e per area – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Stephens P (2015), “Stimulating Antibiotic R&D – An analysis of key factors – R&D success, R&D duration and the impact of generic launch” e IACG (2018), “Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access”, 2023*

La ricerca di base, necessaria per identificare nuove molecole antibatteriche e i loro meccanismi d'azione e nella quale giocano un ruolo decisivo le università e le piccole medie imprese innovative, ha un basso tasso di successo rispetto ad altre classi di farmaci, motivo per cui, come accennato in precedenza, è affidata al mondo accademico che spesso non ha accesso a capitali sufficienti per finanziare programmi di ricerca. D'altra parte, la ricerca preclinica, che è significativamente più costosa della ricerca di base e in cui le piccole e medie imprese continuano a rivestire un ruolo determinante, rappresenta spesso un punto di discontinuità, dato che diversi farmaci, a causa della carenza dei finanziamenti, faticano ad accedere agli studi clinici, che richiedono risorse, infrastrutture e competenze che possono essere fornite solo dalle grandi aziende farmaceutiche. Ancor più complesso e sfidante lo sviluppo di studi clinici per gli antibiotici contro i ceppi resistenti, in termini di identificazione degli ospedali, dei medici ricercatori e arruolamento dei pazienti, che deve essere particolarmente rapido per arginare la progressione delle infezioni.

Secondo stime recenti, sono necessari 600 milioni di dollari per portare un antibiotico dalla fase I alla fase III degli studi clinici, importo che raggiunge 1,2 miliardi di dollari se si considera tutta la catena di valore della R&S.

²⁷ Sharma P, Towse A (2010). New drugs to tackle antimicrobial resistance: analysis of EU policy options, Office of Health Economics.

²⁸ Sertkaya A et al (2015). Analytical framework for examining the value of the antibacterial products, Boston Univ. School of Law, Public Law Research Paper No. 14-25.

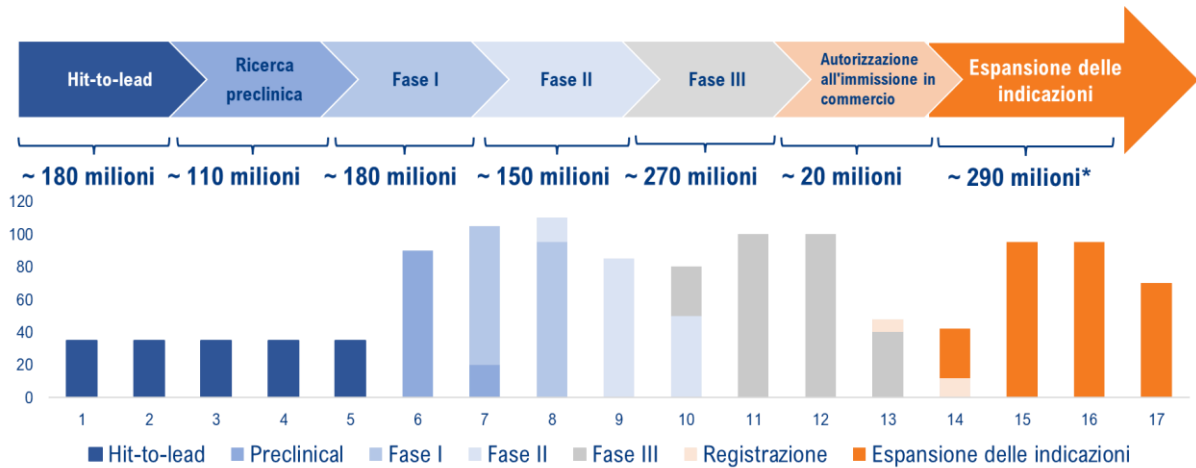


Figura 8. Stima dei costi di R&S di antibiotici suddivisi per fase e per anni (milioni di dollari) – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Wellcome Trust, 2023

In Europa, l'approvazione del farmaco da parte di EMA – nella fattispecie l'antibiotico – non rappresenta nemmeno l'ultimo *step* in quanto per essere commercializzato in un Paese Membro deve spesso ottenere il via libera anche dall'autorità regolatoria nazionale, AIFA in Italia. Nonostante la pandemia abbia mediamente accelerato il processo regolatorio, il tempo medio che intercorre tra l'autorizzazione al commercio di un nuovo farmaco e l'effettiva disponibilità sul mercato dello stesso variano notevolmente da un Paese all'altro: in Italia nel 2022 un farmaco impiegava 436 giorni (7 in più rispetto al 2021) per raggiungere i pazienti, un tempo molto più lungo rispetto a Germania (128) o Inghilterra (329)^{29,30}. Specificamente per agli antibiotici, uno studio sui tempi di rimborso dei cinque nuovi antibiotici approvati da EMA a partire dal 2015, ha rilevato che il tempo medio è mediamente più lungo della generalità dei farmaci e varia da 165 giorni in Austria a 1.401 giorni in Belgio, ma l'ordine dei Paesi è piuttosto simile. L'Italia, dove si impiegano circa 550 giorni, è però uno dei cinque Stati Membri dove sono disponibili tutti e cinque i nuovi antibiotici (a differenza, ad esempio, della Spagna o della Germania, che ne commerciano rispettivamente 3 e 4)³¹.

In generale, nell'analisi di questi dati va tenuto presente che i tempi di accesso risentono delle diversità normative e regolatorie: nel caso specifico, ad esempio, la normativa italiana, a differenza di quella tedesca, prevede la negoziazione del prezzo sin da subito, oltre a offrire una rimborsabilità a carico SSN molto più ampia degli altri Stati Membri.

²⁹ EFPIA (2023). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey.

³⁰ AIFA (2023). Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel period gennaio 2018 – 2022.

³¹ L'Italia è anche, insieme alla Francia, il Paese europeo in cui sono disponibili il maggior numero di antibiotici: sono gli unici in cui sono disponibili almeno 20 dei 36 antibiotici presi in considerazione. Trattazione dettagliata in Pulcini C (2017). Forgotten antibiotics: A follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. International Journal of Antimicrobial Agents

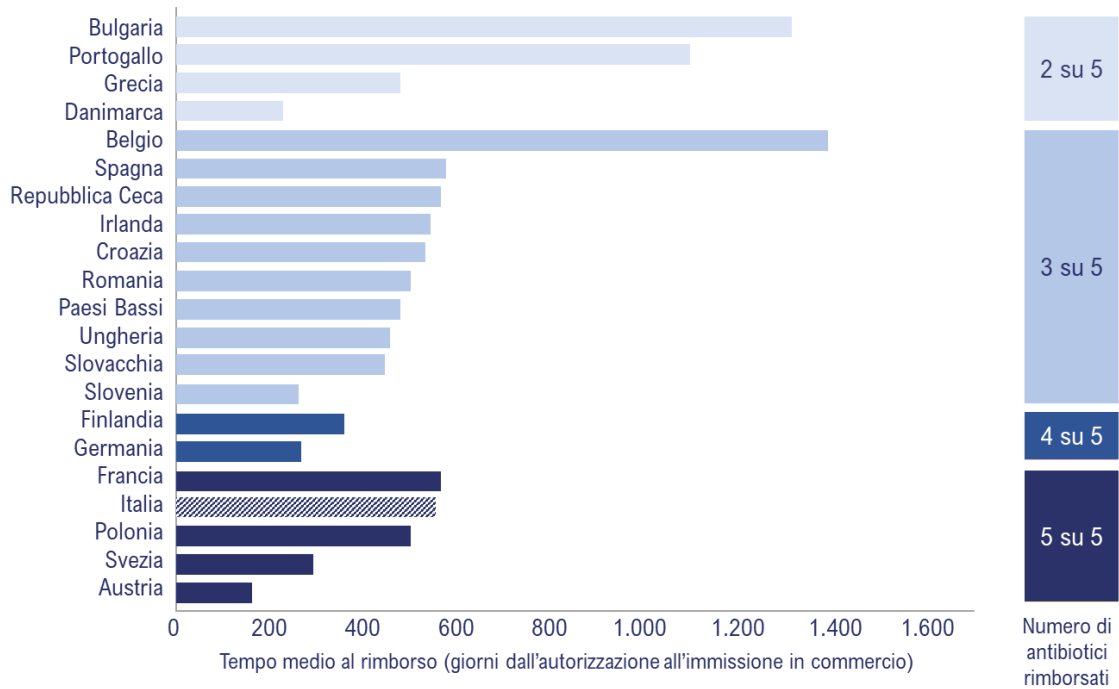


Figura 9. Testo medio dall'autorizzazione al commercio al rimborso per 5 nuovi antibiotici negli Stati Membri (giorni), 2022 o ultimi disponibili – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati European Observatory on Health Systems and Policies, 2023

L'introduzione del nuovo Sistema Informativo delle Sperimentazioni Cliniche (CTIS), che rappresenta una delle innovazioni più importanti del nuovo regolamento ed è obbligatorio da gennaio 2023, permettendo agli sponsor di richiedere l'autorizzazione della sperimentazione clinica in un massimo di 30 Paesi SEE a partire da un'unica domanda, può ridurre la lungaggine e la complessità dei processi regolatori.

Se la scarsità della ricerca di base e il costo elevato della ricerca preclinica, così come la complessità dei trial clinici e del processo regolatorio, ostacolano il processo di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici, sia per uso umano che per uso animale, da parte delle aziende farmaceutiche, la barriera più grande è rappresentata senza dubbio dalla limitata prospettiva di ritorno economico degli investimenti. A differenza di quanto accade per tutte le principali classi di farmaci, dagli antitumorali ai cardiovascolari ai farmaci per l'apparato respiratorio, nel caso degli antibiotici, soprattutto quelli di tipo *Reserve*, il ritorno di investimento derivante dalle vendite non è sufficiente a coprire i costi di R&S: la breve durata dei trattamenti, così come le politiche di *stewardship* antimicrobica, che (correttamente) raccomandano un uso limitato e appropriato degli antibiotici, riservando quelli più innovativi alle linee successive di trattamento anche per rallentare lo sviluppo di resistenze, incidono sui volumi delle vendite di farmaci, gli antibiotici, caratterizzati da prezzi di mercato relativamente minori di altri prodotti.

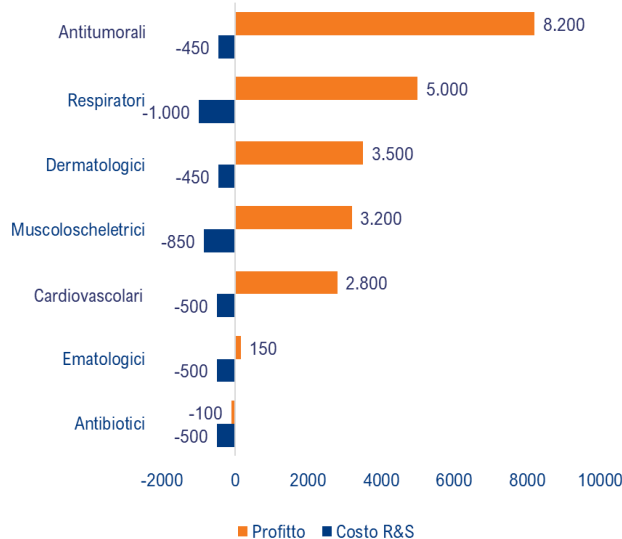


Figura 10. Redditività di trattamenti per diverse aree terapeutiche (milioni di dollari), 2014-2016 – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Wellcome Trust, 2023

Da un lato, come conferma una recente pubblicazione del Parlamento Europeo³², il costo di sviluppo aggiustato per il rischio è stimato intorno a 1,7 miliardi di dollari (ben superiore ai 500 milioni di dollari di costo diretto) per ricavi effettivi che non superano i 240 milioni di dollari all’anno nei primi 8 anni, rendendo l’operazione economicamente insostenibile; dall’altro lato, però, se come indica OCSE l’introduzione sul mercato di 4 nuovi antibiotici nei prossimi 10 anni richiederebbe un finanziamento aggiuntivo di circa 500 milioni di dollari all’anno, vale a dire lo 0,02% dei costi annuali dell’AMR nel 2050, il ritorno dell’investimento per la comunità è estremamente significativo.

Tuttavia, anche in caso di disponibilità dei fondi in un mercato grande a un prezzo considerato competitivo, persiste una incertezza sul potenziale di mercato degli antibiotici, che rappresenta un ulteriore deterrente all’attività di ricerca e sviluppo, dato sono sufficienti 2-3 anni per sviluppare batteri resistenti che limitano l’efficacia e l’effettivo utilizzo di antibiotici per cui sono stati necessari 10-15 anni di lavoro³³.

3. ANALISI SULLO STATO DELL’ARTE DEGLI STRUMENTI DI FINANZIAMENTO PER INCENTIVARE LA RICERCA E LO SVILUPPO DI ANTIBIOTICI (*RESERVE*) E SUI MODELLI DI PREZZO E RIMBORSO SPECIFICI DISPONIBILI A LIVELLO EUROPEO

Da tempo ormai il mercato degli antibiotici viene soprannominato *broken market*. Questo è principalmente dovuto a una serie di dinamiche che lo rendono poco redditizio, frenando investimenti e sviluppo di prodotti innovativi adeguati alla necessità. Di contro il fenomeno dell’AMR continua a preoccupare.

In questo contesto si parla di incentivi *Push* per spingere la ricerca di base e *Pull* per rendere il mercato “più attraente”, anche con nuovi sistemi di rimborso. In particolare, negli ultimi anni, i *policy maker*, l’industria e la comunità filantropica (tra cui, ad esempio, la Bill & Melinda Gates Foundation) si sono concentrati sull’utilizzo di incentivi *Push* per promuovere l’attività di R&S e l’innovazione nel campo dell’AMR. Questi e altri sforzi hanno mostrato, purtroppo, un limitato successo iniziale, con l’arrivo sul mercato di pochi nuovi antibiotici e la

³² Moulac, M. e Theuretzbacher, U (2023). “Antimicrobial resistance – New incentives to improve the accessibility and availability of antimicrobial medicinal products-HWG workshop proceedings, publication for the Committee on Environment, Public Health and Food Safety, Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies”, European Parliament.

³³ OMS (2021). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

riduzione delle barriere all'ingresso che hanno finito per arricchire la *pipeline* iniziale senza scalfire alcune criticità strutturali di fondo, a partire dalla sostenibilità economica dell'intero processo.

I problemi fondamentali spesso richiedono un ripensamento delle strutture e dei modelli attuali. Nel caso degli antibiotici, per sviluppare un'adeguata capacità di attrazione, il punto di partenza deve essere una visione allineata e condivisa che affronti i fattori alla base dell'AMR e la necessità di un'innovazione sostenibile.

Vi è quindi la necessità di lavorare insieme agli *stakeholder* per identificare meccanismi di rimborsabilità idonei per questo tipo di prodotti, procedure accelerate di autorizzazione all'immissione in commercio e prezzi adeguati all'investimento e al risultato conseguito, sperimentando e validando modelli pilota di valorizzazione delle nuove molecole, considerando il loro appropriato utilizzo nella pratica clinica (per evitare di far aumentare ulteriormente i livelli di AMR). Come molti ormai auspicano potrebbe quindi essere utile mettere a disposizione per rendere il mercato «più attraente», oltre ai molti incentivi per la ricerca di base (*Push*), anche con nuovi sistemi di rimborso (*Pull*).

I meccanismi di finanziamento *Push* and *Pull* sono strategie utilizzate per incentivare e finanziare la ricerca e lo sviluppo di antibiotici. Questi meccanismi si concentrano su due aspetti egualmente importanti ma distinti: l'incentivazione della ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici (*Push*) e l'assicurazione dell'accesso ai trattamenti necessari (*Pull*).

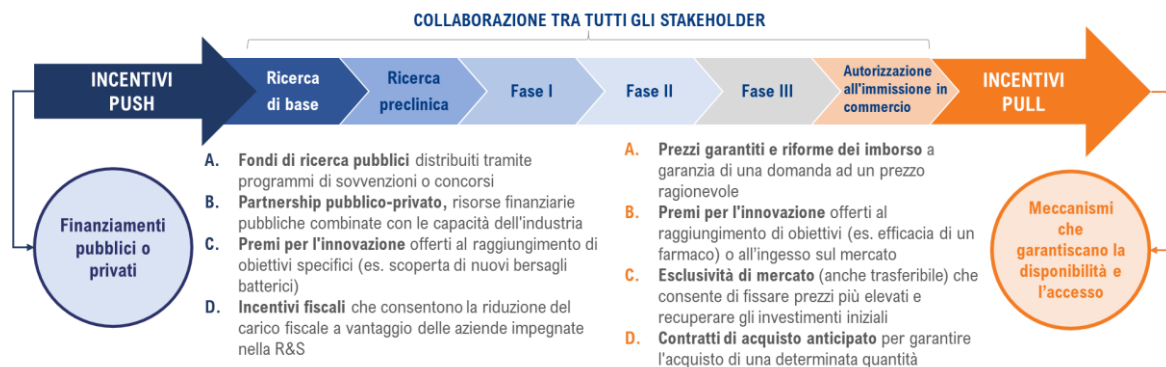


Figura 11. Alcuni meccanismi di tipo “*Push*” e “*Pull*” per incentivare la R&S di antibiotici – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati EFPIA, 2023*

3.1. Modelli di incentivazione della R&S di antibiotici di tipo *Push*

Per incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici, sono stati proposti diversi modelli di tipo *Push*. Questi modelli implicano l'immissione di risorse pubbliche o private per sostenere attivamente la scoperta e lo sviluppo di nuovi antibiotici. Ecco alcuni esempi di modelli di tipo *Push*:

- Fondi di ricerca pubblici: i Governi possono creare fondi di ricerca specifici per finanziare la scoperta e lo sviluppo di nuovi antibiotici. Questi fondi possono essere distribuiti attraverso programmi di sovvenzioni o concorsi per incoraggiare la comunità scientifica a presentare proposte di progetti innovativi nel campo degli antibiotici.
- *Partnership* pubblico-privato: in questo modello, le risorse finanziarie pubbliche vengono combinate con l'esperienza e le capacità dell'industria farmaceutica per accelerare la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Premi per l'innovazione: sono incentivi finanziari offerti a individui o gruppi che raggiungono determinati obiettivi nel campo degli antibiotici. Ad esempio, possono essere assegnati premi per la scoperta di nuovi bersagli batterici, per lo sviluppo di nuove classi di antibiotici o per l'identificazione di meccanismi di azione innovativi. Questi premi possono essere sponsorizzati da governi, organizzazioni non profit o aziende farmaceutiche.

- Incentivi fiscali: questi incentivi mirano a ridurre il carico fiscale e a fornire vantaggi finanziari alle aziende impegnate nella scoperta e nello sviluppo di nuovi antibiotici. Alcuni esempi includono crediti d'imposta (credito d'imposta basato sui costi di ricerca e sviluppo sostenuti per nuovi antibiotici), deduzioni fiscali (deduzione dei costi di ricerca e sviluppo direttamente dai propri redditi imponibili, riducendo carico fiscale complessivo), accelerazione dell'ammortamento (possibilità di dedurre costi in un periodo di tempo più breve rispetto a quanto normalmente consentito, riducendo così l'imposta sul reddito aziendale), regimi fiscali agevolati (aliquote fiscali ridotte, esenzioni fiscali o agevolazioni finanziarie per promuovere gli investimenti nel settore degli antibiotici) e credito per la proprietà intellettuale (*Patent Box* – regimi fiscali che consentono alle aziende di beneficiare di aliquote agevolate sui redditi derivanti dalla commercializzazione di farmaci protetti da brevetto).

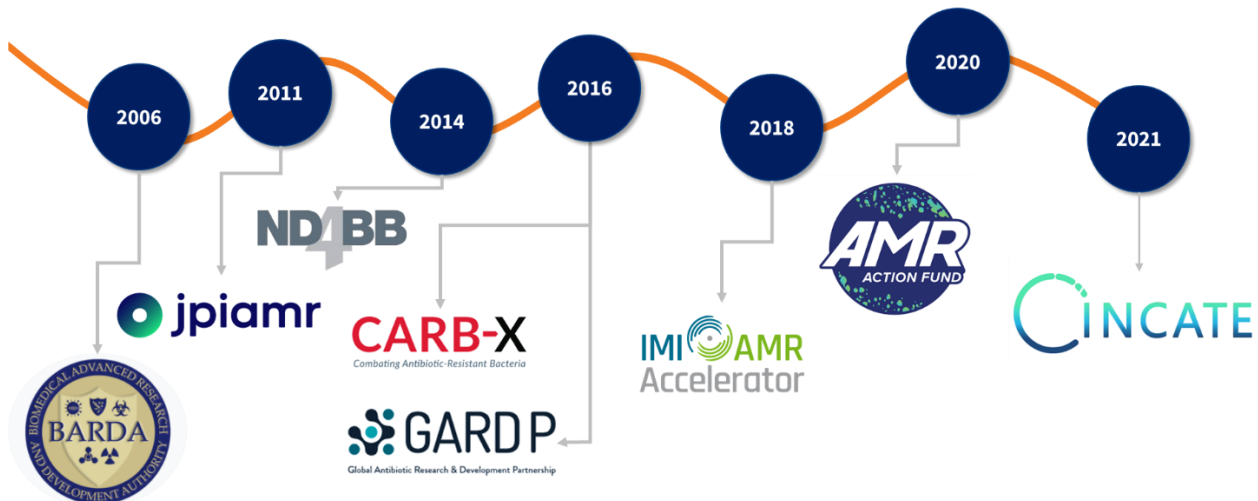


Figura 12. Alcuni esempi di meccanismi *Push* per lo sviluppo di antibiotici – Fonte: elaborazione The European House – Ambrosetti, 2023

Negli ultimi decenni Stati Uniti e Unione Europea, tra gli altri, hanno attivato diversi programmi di rilievo nazionale e internazionale per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici e altre contromisure mediche alla resistenza antimicrobica³⁴.

Negli Stati Uniti, ad esempio, la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA), Ufficio del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani (DHHS) istituito nel 2006 sulla scia del *Pandemic and All-Hazards Preparedness Act*, supporta attraverso partenariati pubblico-privato del portafoglio antibatterico più ampio del mondo. Dal 2010 - quando ha lanciato il suo primo programma di contrasto alla resistenza antimicrobica - al 2019, il BARDA ha assegnato 1,2 miliardi di dollari sotto forma di sovvenzioni, accordi e contratti per lo sviluppo di antibiotici. Il sostegno finanziario di BARDA si concentra soprattutto nelle fasi avanzate di sviluppo dei prodotti americani ma la sua prospettiva si amplia si considera il *Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator* (CARB-X), una organizzazione internazionale (ma basata negli USA) senza scopo di lucro nata del 2016 che si occupa di ricerca preclinica precoce e di sperimentazioni di Fase 1, di cui BARDA è uno dei maggiori sostenitori. CARB-X è infatti finanziata, oltre a BARDA, da una serie di attori istituzionali, tra cui il Ministero tedesco per l'Istruzione e la Ricerca, il *Department of Health and Social Care* (DHSC) del Governo britannico, tramite il suo *Global Antimicrobial Resistance Innovation Fund* (GAMRIF) e il *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) statunitense, ma anche privati, come il *Wellcome*

³⁴ Anderson M, Panteli D, Mossialos E (2023). How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics – Policy Brief 51, Health Systems and policy analysis, European Observatory on Health Systems and Policies. Wasan H, Singh D, Reeta KH, Gupta YK (2023). Landscape of Push Funding in Antibiotic Research: Current Status and Way Forward, Biology.

Trust e la Fondazione Bill and Melinda Gates; tra il 2016 e il 2021 CARB-X ha finanziato 92 progetti (a fronte di 1.163 richieste da 39 Paesi) con circa 500 milioni di dollari complessivi.

Tra le iniziative europee, la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR) e la *Global Antibiotic Research and Development Partnership* (GARDP) agiscono su scala globale. La prima, lanciata nel 2011 per contrastare l'AMR con un approccio *One Health*³⁵, rappresenta una piattaforma collaborativa che coinvolge 29 Paesi nel mondo e la Commissione Europea, che ha stanziato 234 milioni di euro tra il 2012 e il 2024 per un centinaio di progetti di ricerca di base o delle fasi preliminari presentati soprattutto da università e centri di ricerca. La seconda è una organizzazione *non profit* creata nel 2016 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalla *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) nell'ambito del *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*, con l'ambizione di sviluppare 5 nuovi trattamenti entro il 2025 per contrastare le infezioni antimicrobico-resistenti, concentrandosi sulle infezioni sessualmente trasmissibili, la sepsi nei neonati e le infezioni ospedaliere negli adulti e nei bambini tra le altre; GARDP, sostenuto da un *network* globale di oltre 70 *partner* pubblici e privati, tra il 2017 e il 2023 ha stanziato 270 milioni di euro per lo sviluppo dei farmaci nelle fasi più avanzate degli studi e per l'accesso al mercato dei farmaci stessi.

Tra le iniziative riservate agli Stati Membri, vi sono i programmi sussidiari della *Innovative Medicines Initiative* (IMI), il partenariato pubblico-privato tra la Commissione Europea e l'industria farmaceutica europea, tra cui il programma *New Drugs for Bad Bugs* (ND4BB), che si è sviluppato su diversi filoni tematici, tra cui, ad esempio, ENABLE e TRANSLOCATION focalizzati sulla scoperta dei farmaci e lo sviluppo preclinico 3 COMBACTE sullo sviluppo di farmaci per i batteri Gram-positivi; alcuni filoni del programma, conclusosi nel 2021, sono proseguiti grazie a fondi terzi, come nel caso di ENABLE-2 finanziato oggi dal Governo svedese. Un'altra iniziativa, l'AMR Accelerator, dal 2018 ha allocato 489 milioni di euro su 9 progetti con l'obiettivo di sviluppare 10 antibiotici in fase clinica o preclinica e 5 prodotti pronti per la fase 2 o 3³⁶.

Vale la pena ricordare che la Commissione Europea, tra i promotori di JPIAMR, si è sempre orientata verso borse di studio, partenariati e incentivi, prediligendo quindi un approccio *Push*. Negli ultimi anni sono stati lanciati diversi programmi di ricerca sul tema, oltre a quelli descritti in precedenza: Horizon Europe 2021-2027 stanziava risorse per i prossimi 3/4 anni sull'AMR, promuovendo tra l'altro una *partnership* europea sulla Antimicrobial Resistance (*One Health and AMR*). Anche il programma di lavoro 2023 di EU4Health prevede investimenti considerevoli nella lotta alla resistenza antimicrobica in particolare attraverso l'azione specifica di sostegno all'innovazione e all'accesso agli antimicrobici³⁷.

Si tratta tuttavia di cifre non paragonabili a quelle messe in campo, ad esempio, dagli Stati Uniti e da singoli Stati europei. Secondo i dati del Policy Brief 51 dello *European Observatory on Health Systems and Policies*, commissionato nell'ambito della Presidenza svedese del Consiglio dell'Unione Europea, il già citato Ministero tedesco per l'Istruzione e la Ricerca ha stanziato 500 milioni di euro tra il 2018 e 2028 per programmi nazionali di ricerca e contributi alle iniziative internazionali come CARB-X, GARDP e JPIAMR; il Regno Unito, nel periodo 2016-2022, ha investito 464,4 milioni di sterline³⁸ per il contrasto globale all'AMR, tramite strutture governative (*Department for International Development* – DFID, il *Department for Business, and the Energy and Industrial Strategy* – BEIS e il *Department for Health and Social Care* – DHSC) e non governative (*Wellcome Trust*), di cui una buona parte rivolte alla ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici.

³⁵ OMS - One Health High Level Expert Panel (2023). One Health definitions and principles.

³⁶ Anderson M, Panteli D, Mossialos E (2023). How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics – Policy Brief 51, Health Systems and policy analysis, European Observatory on Health Systems and Policies.

³⁷ Questo punto è menzionato anche nella Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio One Health, adottata a giugno 2023 su proposta della Commissione Europea.

³⁸ Wasan H, Singh D, Reeta KH, Gupta YK (2023). Landscape of Push Funding in Antibiotic Research: Current Status and Way Forward, Biology

Tra le esperienze più recenti, INCATE – *Incubator for Antibacterial Therapies in Europe*, una organizzazione senza scopo di lucro fondata nel 2021 da una *partnership* di università e istituti di ricerca e aziende farmaceutiche, rappresenta un unicum nel settore. INCATE, che opera su scala continentale, non si limita a finanziare gli innovatori (sinora ne sono stati selezionati 26) ma dà loro accesso a una *community multistakeholder* dove, attraverso l'incontro, il confronto e la consulenza di *partner* industriali, ma anche professionisti della salute, investitori e *policymaker*, creare un ponte tra ricerca di base e ricerca traslazionale. Non ultimo, la collaborazione tra 23 delle principali aziende biofarmaceutiche globali ha dato vita nel 2020 all'*AMR Action Fund*, capace di raccogliere quasi 1 miliardo di dollari per portare sul mercato dai 2 a 4 nuovi antibiotici entro il 2030.

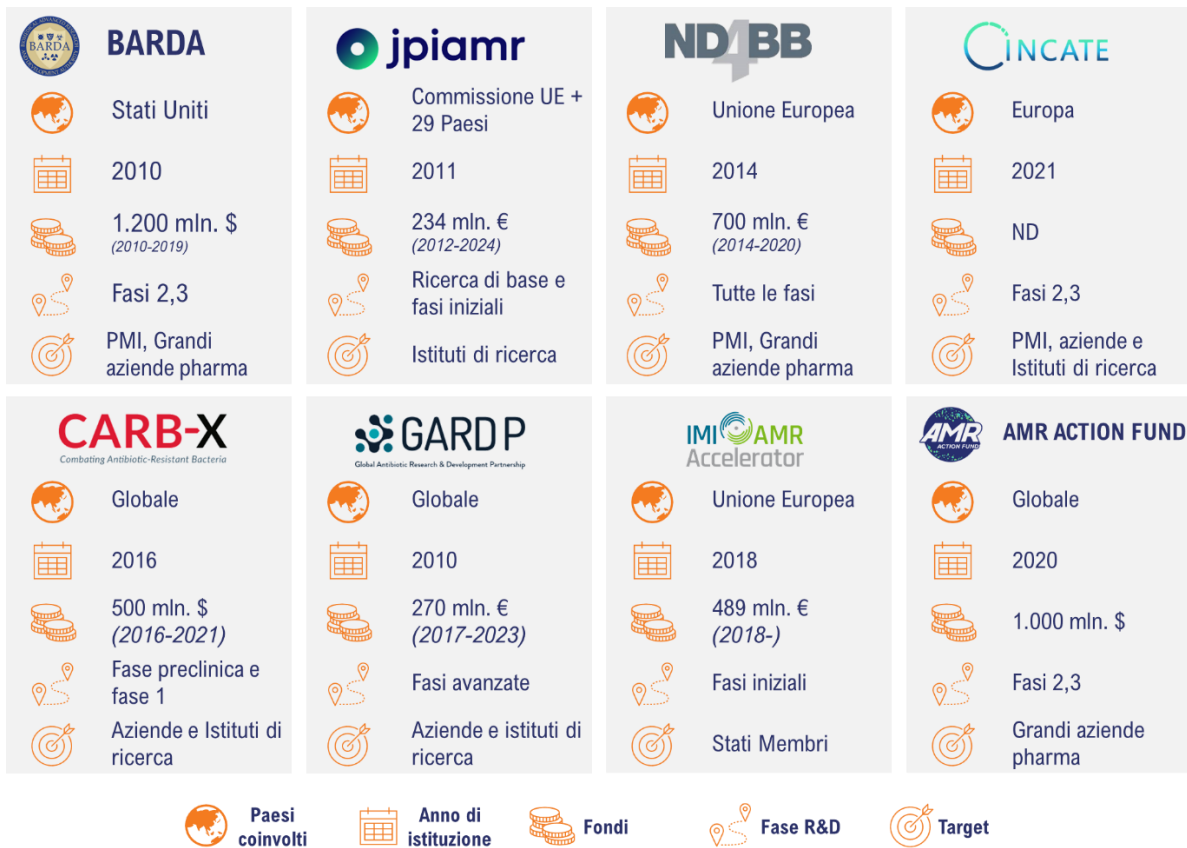


Figura 13. Schema di sintesi dei meccanismi Push – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Anderson M, Panteli D, Mossialos E (2023). “How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics – Policy Brief 51”, Health Systems and policy analysis, European Observatory on Health Systems and Policies, 2023*

Box. Il Ruolo dell'EMA nella risposta nel contrasto globale all'AMR

Da oltre vent'anni l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) attenziona l'AMR quale una delle maggiori minacce alla salute umana e animale e, nella consapevolezza che solo un'azione coordinata da parte dei Governi e delle Comunità secondo un approccio *One Health* possa contrastare il fenomeno, ha acquisito via via un ruolo chiave nella risposta globale alla Resistenza Antimicrobica insieme agli altri partner internazionali. Il recente ampliamento della *Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR)*, lanciata nel 2009 da EMA e FDA e aperta nel 2021 alle agenzie governative di Canada, Norvegia e Regno Unito, ben rappresenta l'impegno condiviso.

L'azione di EMA, di concerto con l'Unione Europea, non si limita all'attività di comunicazione e informazioni di prodotto, ma sviluppa in diverse direzioni.

In primo luogo, attraverso il processo di *Scientific Advice*, l'EMA offre consulenza alle aziende, dalle grandi industrie farmaceutiche alle PMI agli Istituti di ricerca pubblici e privati, accademici e non-, durante le prime fasi (I e II) dello sviluppo di un farmaco. Lo *Scientific Advice* aiuta le aziende a definire congiuntamente un protocollo di studio idoneo per formulare una *Market Authorisation Application* di successo e che porti all'approvazione regolatoria e l'immissione sul mercato.

In secondo luogo, l'EMA supporta le aziende impegnate nello sviluppo di nuovi antibiotici mediante l'analisi farmacocinetica e farmacodinamica, attraverso linee guida entrate in vigore nel 2017 [EMA (2016). *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*], per garantire una valutazione accurata.

Un terzo punto di interesse riguarda la valutazione del rapporto rischio-beneficio dei farmaci, basata sulle linee guida pubblicate a dicembre 2022 per il trattamento delle infezioni batteriche. In particolare, si utilizza il concetto di *Minimum Inhibitory Concentration (MIC) breakpoint*, che consente una valutazione più approfondita dell'efficacia e della sicurezza del farmaco.

L'Agenzia sta inoltre lavorando per incoraggiare l'utilizzo di nuovi approcci innovativi e tecnologici nell'ambito degli antibiotici, compreso l'utilizzo dei meccanismi di intelligenza artificiale, *machine* e *deep learning*.

Non ultimo, EMA sta lavorando al coordinamento e all'armonizzazione delle differenti procedure autorizzative degli antibiotici negli Stati Membri, che alimentano disparità nell'accesso e nella qualità delle cure per i cittadini europei.

3.2. Modelli di incentivazione della R&S di antibiotici di tipo Pull

I meccanismi di finanziamento *Pull* sono utilizzati per incentivare l'accesso ai pazienti dei nuovi antibiotici una volta che sono stati approvati dall'ente regolatorio. Gli incentivi *Pull* si caratterizzano perché possono potenzialmente "svincolare" gli investimenti in R&S dai volumi e dai prezzi di vendita (concetto che viene definito *delinkage*) contribuendo in questo modo a raggiungere un duplice obiettivo: 1) creare un giusto ritorno sull'investimento per gli antibiotici più innovativi e, 2) incoraggiare l'accessibilità e gli sforzi di *stewardship*, eliminando l'incentivo ad aumentare il prezzo e i volumi di vendita³⁹. Tra i principali meccanismi *Pull* si citano:

- Prezzi garantiti: un meccanismo *Pull* può riguardare l'impegno da parte di Governi o organizzazioni a garantire un prezzo stabilito per un determinato antibiotico. Ciò può incoraggiare le aziende farmaceutiche a investire nella ricerca e nello sviluppo di antibiotici, nella consapevolezza che ci sarà una domanda garantita a un prezzo ragionevole.
- Premi per l'innovazione: i premi per l'innovazione prevedono l'offerta di un premio o una ricompensa monetaria alle aziende farmaceutiche che sviluppano con successo nuovi antibiotici. Questi premi

³⁹ Anderson M, Panteli D, Mossialos E (2023). How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics? Policy options for existing and new medicines.

possono essere assegnati in base all'efficacia del farmaco, alla sua importanza nel trattamento di infezioni specifiche o ad altri criteri stabiliti. I premi incentivano le aziende a investire nella ricerca e nello sviluppo di antibiotici, offrendo un ritorno economico per i loro sforzi.

- Esclusività di mercato: alcuni Paesi possono concedere un periodo di esclusività di mercato aggiuntivo alle aziende che sviluppano nuovi antibiotici. Durante questo periodo, l'azienda può essere l'unica a commercializzare il farmaco sul mercato, consentendo loro di fissare prezzi più elevati e recuperare gli investimenti effettuati nella ricerca e nello sviluppo. Questo può fornire un incentivo finanziario per le aziende farmaceutiche ad assumersi il rischio di sviluppare nuovi antibiotici.
- Contratti d'acquisto anticipato: gli enti governativi o le organizzazioni sanitarie possono stipulare contratti d'acquisto anticipato con le aziende farmaceutiche per garantire l'acquisto di una determinata quantità di antibiotici una volta che saranno disponibili sul mercato. Questi contratti forniscono una certezza di mercato per le aziende e possono consentire loro di ottenere finanziamenti per la produzione e la distribuzione dei farmaci.

Alcuni Paesi europei hanno introdotto questi meccanismi, ad esempio:

1. In Germania, gli antibiotici *Reserve* non sono soggetti a negoziazioni del prezzo, consentendo alle aziende di mantenere il prezzo senza future rinegoziazioni, incentivando così l'entrata sul mercato.
2. Nel Regno Unito, è stato avviato un programma pilota in cui a un antibiotico *Reserve* (valutato opportunamente) viene assicurato annualmente con un ricavo congruo, indipendentemente dall'utilizzo effettivo (*subscription model*), garantendo così un ritorno economico anche per gli antibiotici *Reserve*.
3. In Svezia, viene garantito un ricavo minimo annuale per una quantità prestabilita di antibiotici: la differenza tra gli antibiotici non acquistati dalle Regioni e quelli totali è coperta dallo Stato.
4. In Francia, sono state introdotte varie misure che includono alcune deroghe agli attuali criteri di HTA per i nuovi antibiotici ed esclusioni dal meccanismo di clawback per quelli preesistenti.

Il caso tedesco⁴⁰

Per comprendere la *ratio* sottostante il caso tedesco è utile descrivere brevemente il processo di prezzo e rimborso previsto per l'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato nazionale. Nel dettaglio, in base a quanto previsto dal SGB-V⁴¹ e a seguito della Riforma del mercato dei medicinali del 2010 (Legge AMNOG)⁴², l'autorità di rimborso (*Gemeinsamer Bundesausschuss – G-BA*) deve sottoporre ogni nuovo farmaco a un primo giudizio valutazione dei benefici entro sei mesi dal suo lancio sul mercato tedesco⁴³, con l'obiettivo di determinare l'entità dei benefici offerti da un nuovo farmaco rispetto all'attuale standard di cura.

Tale procedura di valutazione è attivata entro il termine di tre mesi dall'autorizzazione al commercio tramite la costruzione e la consegna al G-BA di un apposito dossier. Nel caso in cui la valutazione dei benefici non evidenzia alcun beneficio aggiuntivo⁴⁴, viene applicato un prezzo di riferimento interno, il che significa che il prezzo di

⁴⁰ Si ringrazia per gli spunti e le riflessioni Thomas D. Hälbig, The National Association of Statutory Health Insurance Funds, Department Medicines and Remedies / AMNOG G-BA

⁴¹ Il Federal Joint Committee è sotto la supervisione statutaria del Ministero Federale della Sanità. Le risoluzioni e le direttive approvate dal G-BA sono verificate dal Ministero federale della sanità in conformità con i requisiti stabiliti dal Codice sociale tedesco, libro quinto (SGB V) e quindi pubblicate nella Gazzetta federale se non vengono trovate obiezioni.

⁴² L'11 novembre 2010 il parlamento tedesco ha approvato la legge sulla riforma del mercato dei medicinali (AMNOG), che rivede completamente la normativa sui prezzi dei medicinali di nuova autorizzazione e il loro rimborso da parte delle assicurazioni sanitarie obbligatorie.

⁴³ In Germania, a differenza dell'Italia, il lancio del farmaco avviene in automatica dopo l'approvazione EMA, a un prezzo stabilito liberamente dall'azienda e valido per i primi 12 mesi.

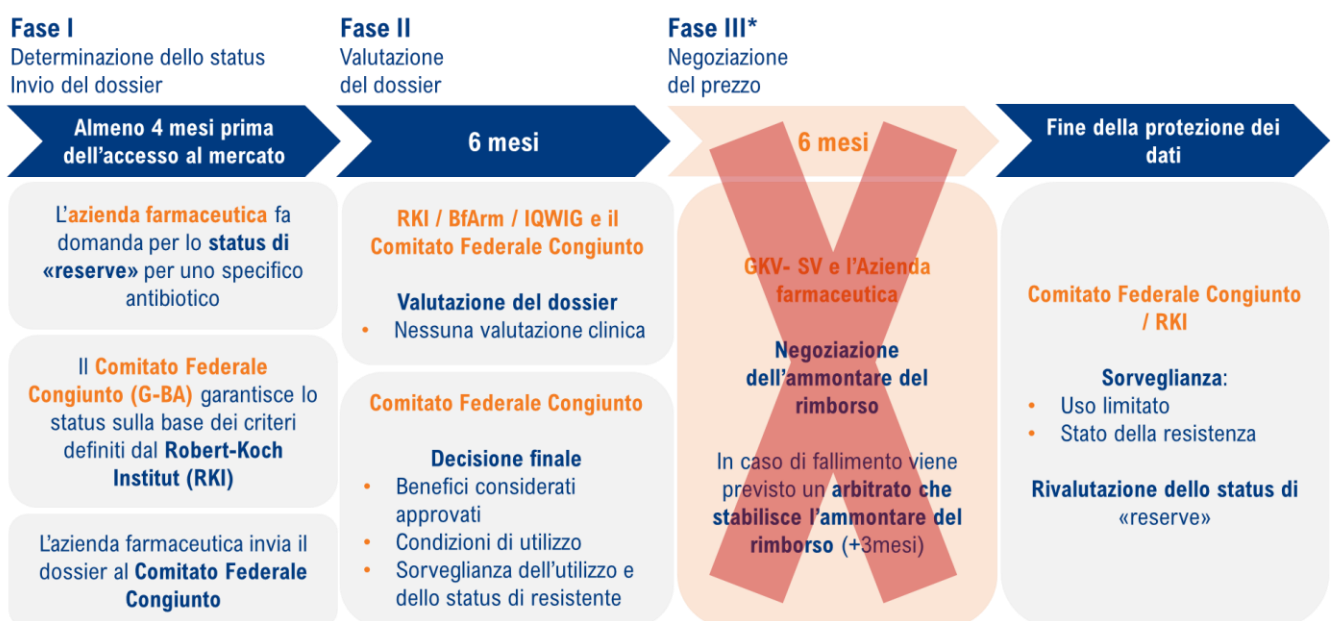
⁴⁴ Il beneficio per i pazienti viene valutato considerando i miglioramenti dello stato di salute, la riduzione della durata della malattia, i guadagni di sopravvivenza, la riduzione degli effetti collaterali o un miglioramento della qualità della vita.

rimborso non può superare il prezzo dei farmaci esistenti comparabili. I farmaci per i quali è stato riconosciuto un valore terapeutico aggiunto rispetto alle terapie esistenti non sono soggetti a questi gruppi di prezzi di riferimento e il livello di beneficio valutato dall'autorità influisce sulle negoziazioni dei prezzi.

Nel 2017 è stata approvata una legge che invita l'autorità di rimborso a tenere conto dei modelli di resistenza nel determinare se un nuovo antimicrobico fornisce un valore terapeutico aggiunto, offrendo alle autorità di rimborso la possibilità di consentire la negoziazione dei prezzi per i nuovi antimicrobici che dispongono solo di dati clinici di non-inferiorità, piuttosto che obbligarli a essere inclusi nei gruppi di prezzi di riferimento dello *standard of care*. La stessa legislazione del 2017 consente all'autorità di rimborso tedesca di perseguire accordi di prezzo individuali per gli antibatterici del gruppo *Reserve*. Sebbene questa eccezione non consenta di passare dal pagamento per volume al pagamento per servizio - come nel modello britannico - consentirebbe dei modelli di prezzo decrescenti: ad esempio, accettando di pagare un prezzo unitario più alto per un volume predefinito, e un prezzo unitario più basso quando e se tale volume viene superato.

La legislazione approvata il 23 marzo 2020 (*Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz*), invece, esenta gli antibiotici del gruppo *Reserve* dal normale processo di HTA; si tratta di un processo simile a quello concesso ai farmaci orfani (esenzione automatica da alcuni controlli sul prezzo e tempo di commercializzazione più breve). Gli antibiotici di tipo *Reserve* sono esentati dalla valutazione dei benefici precoci, in quanto in fase di negoziazione si qualificano automaticamente come benefici terapeutici aggiuntivi. Come tali, gli antibiotici sono anche esentati dall'assegnazione del "prezzo di riferimento interno" previsto normalmente per gruppi di prodotti considerati interscambiabili (la fase III del processo non è quindi prevista, Figura sotto). Di fatto, le aziende farmaceutico che sviluppando antibiotici *Reserve* possono definire liberamente il prezzo del prodotto per l'intera durata della protezione brevettuale; con l'autorità tedesco di rimborso vengono negoziati solo i volumi di vendita.

A gennaio 2023, il Ministro della Salute Tedesco Karl Lauterbach ha annunciato una riforma che esclude gli antibiotici di tipo *Reserve* dalla su citata riforma del mercato farmaceutico del 2010. Tale legge impone una valutazione del «beneficio terapeutico aggiunto» dei nuovi farmaci da presentare attraverso un dossier alla G-BA (Comitato Federale Congiunto – *Gemeinsamer Bundesausschuss*) al fine di negoziare il prezzo entro i dodici mesi dal lancio sul mercato tedesco (a prezzo libero) tra *Krankenkassen* e le aziende farmaceutiche (titolari di AIC).



(*) Nel caso degli antibiotici reserve, la Fase III non è prevista.

Figura 14. Procedura AMNOG per antibiotici *Reserve* modificata – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati GKV-Spitzenverband, 2023

L'esenzione *ad hoc* della Germania per i principali antimicrobici dai gruppi di riferimento per i prezzi interni fornisce una salvaguardia per i casi in cui il processo di decisione della rimborsabilità potrebbe sottovalutare un antibatterico, costringendolo potenzialmente a un prezzo così basso da indurre il titolare di AIC a non lanciare il prodotto o a ritirarlo dal mercato tedesco. Se l'autorità preposta ai rimborsi lo utilizzasse in modo coerente, questo modello potrebbe aumentare gli incentivi per la R&S sugli antibatterici, incrementando i ricavi attesi e soprattutto un ritorno di investimento, anche se i volumi di vendita degli antibatterici *Reserve* rimangono bassi grazie agli strumenti di *antimicrobial stewardship* introdotti nel Paese.

In linea generale, attualmente non è prevista un'attività di monitoraggio e, soprattutto, non è stato ancora valutato l'impatto positivo di questa misura in termini di incentivazione della R&S di antibiotici sul Paese. Per tale ragione, le autorità competenti stanno prendendo in considerazione l'analisi e lo sviluppo di strumenti in grado di valutare l'efficacia del meccanismo.

Il caso inglese⁴⁵

A gennaio 2019, il Governo inglese ha lanciato il Piano Nazionale quinquennale *Tackling antimicrobial resistance 2019–2024* che includeva l'impegno a sperimentare soluzioni che affrontino il fenomeno dell'AMR valutando e pagando prodotti antimicrobici selezionati in modo diverso dagli altri farmaci. Con l'obiettivo di rispondere a questa esigenza, nel luglio 2019, il Ministero della Salute e dell'Assistenza Sociale del Regno Unito ha annunciato la sperimentazione di un modello *Pull* per gli antibiotici conosciuto come *subscription model* (in alcuni casi definito anche modello Netflix). L'obiettivo è quello di organizzare l'acquisto di nuovi antibiotici sulla base di un contratto pluriennale pagato attraverso una tariffa annuale standard, scollegando completamente il pagamento in regime di rimborso dai volumi di farmaco che verranno effettivamente impiegati nello stesso periodo.

Il progetto pilota⁴⁶, avviato a dicembre 2020, ha riguardato due prodotti selezionati da un *pool* di partecipanti al bando di gara di luglio 2020. Ogni azienda, in sede di selezione, ha dovuto dimostrare la sua adempienza a una serie di requisiti, compreso il proprio impegno nei confronti degli standard ambientali pertinenti e i risultati ottenuti con l'*AMR Benchmark*, un indice pubblicato dalla *Access To Medicine Foundation*. Per essere ammessi (*eligibility stage*), i prodotti hanno dovuto, inoltre, soddisfare i criteri di ammissibilità; tra questi, ad esempio, il fatto di essere considerato dall'OMS un antibiotico prioritario nella lista "critica", l'impegno dell'azienda nei confronti dell'affidabilità della fornitura e della gestione degli antimicrobici (attraverso programmi di *stewardship*) e *compliance* a standard ambientali.

Successivamente, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – organismo indipendente di Health Technology Assessment (HTA), che conduce analisi di costo-efficacia, ha effettuato una valutazione completa dei due prodotti selezionati attraverso una nuova metodologia di valutazione del rapporto costo-efficacia specifica per i nuovi antibiotici, prendendo in considerazione i QALYs (*Quality-Adjusted Life Years*).

Sulla base della valutazione NICE, il *National Health Service* (NHS) ha avviato trattative commerciali con le due aziende per concordare i pagamenti, che hanno assunto la forma di una quota fissa annuale pari a 10 milioni di sterline per prodotto. Una parte del compenso annuale è stata condizionata al raggiungimento di determinati requisiti di prestazione, tra cui il rispetto degli standard di gestione e ambientali, la garanzia di fornitura e di buone pratiche di produzione e la sorveglianza delle resistenze emergenti. Gli enti del NHS responsabili

⁴⁵ Si ringraziano per gli spunti e le riflessioni sul caso inglese Nick Crabb, Programme Director, Scientific Affairs, Science, Evidence and Analytics Directorate, NICE e Sophie Cooper, Senior scientific adviser – Science Policy and Research Programme, NICE

⁴⁶ NICE (2023). Models for the evaluation and purchase of antimicrobials.

dell'erogazione delle cure (ad es. le strutture sanitarie e ospedaliere) acquistano l'antibiotico attraverso le normali vie di distribuzione a un prezzo nominale di fattura concordato a livello nazionale, fissato in modo da incoraggiare l'uso appropriato dell'antimicrobico (*“ovvero, il prezzo non dovrebbe essere così alto da scoraggiare l'uso appropriato, ma nemmeno così basso da incoraggiare l'uso scorretto”*⁴⁷).

I contratti hanno la durata di 3 anni, con la possibilità di estenderli fino a 10 anni. Nell'aprile del 2022, il NICE e il NHS England hanno quindi concordato i termini contrattuali con le due aziende farmaceutiche, fissando il prezzo a 10 milioni di sterline all'anno per ciascun prodotto; la firma definitiva dei due contratti è avvenuta a luglio 2022. Il valore di 10 milioni di sterline riflette la “quota equa” (*fair share*) dell'Inghilterra rispetto alle stime pubblicate sul valore che dovrebbe avere un incentivo *Pull* globale⁴⁸, ovvero un valore che assicura un ritorno sull'investimento sufficiente all'aziende per rendere conveniente lo sviluppo di un nuovo antimicrobico. È interessante sottolineare, come, il caso inglese stabilisca un parametro di riferimento per il G20 per creare collettivamente un incentivo *Pull* del valore tra i 2-4 miliardi di dollari.

Sulla base degli insegnamenti tratti dal progetto pilota, il NHS England e il NICE hanno sviluppato un modello più avanzato⁴⁹ per determinare il valore dei pagamenti degli antibiotici all'interno del *subscription model* in fase di consultazione con il pubblico⁵⁰. Secondo il nuovo accordo in fase di discussione, le aziende che sviluppano antimicrobici in grado di assicurare un valore significativo ai pazienti e al sistema sanitario nazionale possono fare richiesta di un contrattuale basato sul *subscription model*. Queste saranno valutate in base ai criteri di ammissibilità (*Eligibility criteria*) e criteri di premiazione (*Award criteria*) sviluppati congiuntamente dal NICE e dal NHS England.

Le aziende con prodotti che desiderano richiedere un contratto di questo tipo dovranno quindi fornire prove per dimostrare che l'azienda farmaceutica (e la tecnologia/ prodotto) soddisfano chiari criteri di ammissibilità, clinici e non. Una volta superata la fase di ammissibilità, la commissione valuterà il prodotto rispetto a 17 criteri diversi di aggiudicazione (o premiazione), utilizzando un sistema di punteggio (da 0-100) e formulando raccomandazioni alle autorità. I criteri di aggiudicazione rientrano in tre categorie principali: 1) efficacia relativa e bisogno clinico non soddisfatta; 2) beneficio farmacologico; 3) beneficio per il sistema sanitario. Il punteggio ottenuto dal prodotto determinerà il valore del contratto tra ciascuna autorità e l'azienda farmaceutica, attraverso l'assegnazione a una delle quattro possibili “intervalli di valore” del contratto.

⁴⁷ NHS England (2023). Provision of [a New][an Existing] Antimicrobial to the NHS in England via a subscription-based payment model - Invitation to Submit Final Tender: Stage 3.

⁴⁸ Outtersson K et al (2022). Antimicrobial resistance: what's at stake and what are we doing about it?.

⁴⁹ NHS England (2023). The Antimicrobial Products Subscription Model: Consultation on Proposals.

⁵⁰ La consultazione è aperta per 12 settimane da lunedì 10 luglio fino alla mezzanotte di lunedì 2 ottobre 2023.

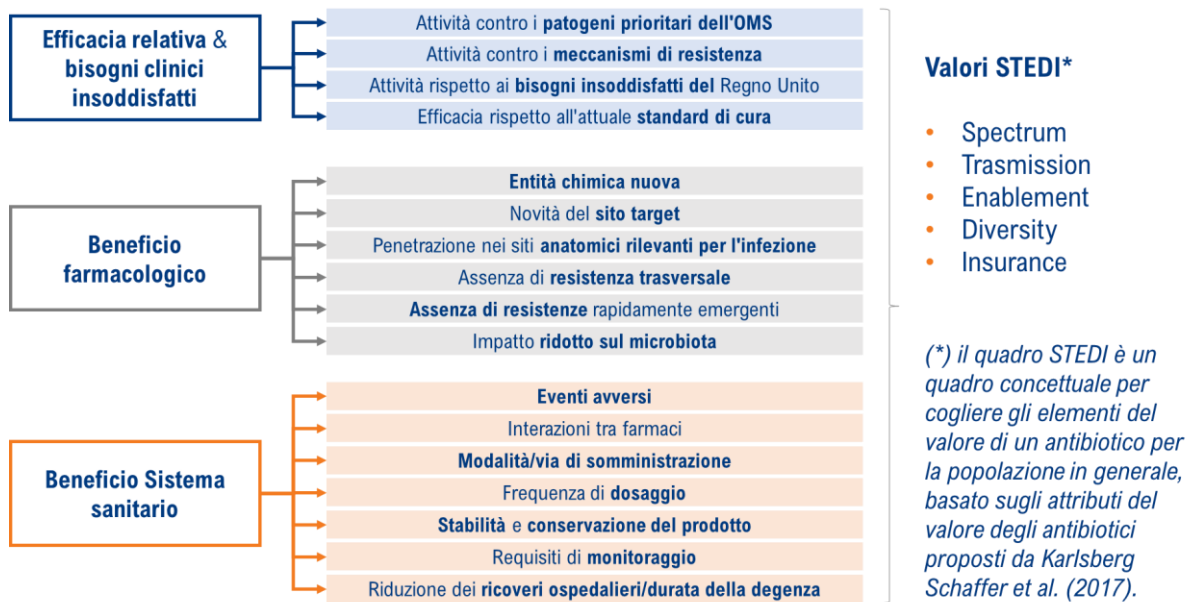


Figura 15. “Award criteria” nel nuovo modello inglese – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati NICE e NHS England, 2023

In base ai criteri di aggiudicazione stabiliti dal NICE, un prodotto viene inserito dunque in uno dei quattro intervalli di valore. Più punti ottiene un prodotto rispetto al premio, più alta sarà la fascia di valore in cui verrà inserito. Per l’Inghilterra, gli intervalli di valore definiti dal NHS England vanno da 20 milioni di sterline all’anno a 5 milioni di sterline all’anno. Il contratto di sottoscrizione ha una durata iniziale di tre anni, prorogabile fino a 15 anni in totale per coprire il periodo di esclusività del brevetto del prodotto; la durata del contratto non potrà essere estesa oltre la durata del brevetto. Il processo di valutazione sarà intrapreso periodicamente (attualmente il NHS England lo prevede ogni 12 mesi) per consentire l’introduzione continua di nuovi prodotti.

Il caso svedese

La Svezia ha una situazione relativamente favorevole rispetto a molti altri Paesi nei livelli di antimicrobico resistenza, sebbene il numero di casi di infezione con batteri multiresistenti sia in aumento. D’altra parte, la Svezia, a causa della scarsa popolosità (appena 10 milioni di abitanti) e dell’utilizzo restrittivo degli antibiotici rispetto ad altri Paesi, rappresenta un mercato limitato e poco attrattivo per le aziende farmaceutiche. Di conseguenza, il mancato lancio di nuovi prodotti sul mercato svedese e/o il ritiro dal mercato dei prodotti esistenti rappresenta un rischio per i pazienti che necessitano di terapia antibiotica, come quelli affetti da infezioni correlate all’assistenza.

È in questo contesto peculiare che il Governo, nel 2018, ha incaricato l’Agenzia per la salute pubblica della Svezia (PHAS) di proporre e sperimentare un nuovo modello per mantenere disponibili sul mercato svedese gli antibiotici approvati, soprattutto quelli di tipo *Reserve*. L’obiettivo del modello è quello di garantire l’accesso agli antibiotici (garanzia di consegna all’ospedale entro 24 ore dall’ordine), in modo che il sistema sanitario svedese non rischi di rimanere senza antibiotici efficaci per i pazienti con infezioni particolarmente difficili da trattare. Il modello di rimborso prevede che lo Stato garantisca un ricavo minimo annuale all’azienda farmaceutica. In cambio, l’azienda deve garantire la consegna di una quantità di antibiotici prestabilita entro limiti di tempo previsti dal contratto.

Nel dettaglio, il meccanismo prevede che le Regioni svedesi continuino ad acquistare e pagare come di consueto i prodotti inclusi in un contratto nazionale. Nel caso in cui gli acquisti delle Regioni risultassero inferiori ai ricavi garantiti per un determinato anno, la differenza è pagata dal Governo centrale svedese entro la fine

dell'anno. Se, invece, i ricavi delle vendite superano il livello garantito per un determinato anno, l'azienda riceve comunque il 10% del valore del compenso annuale garantito, per aver soddisfatto i requisiti di disponibilità.

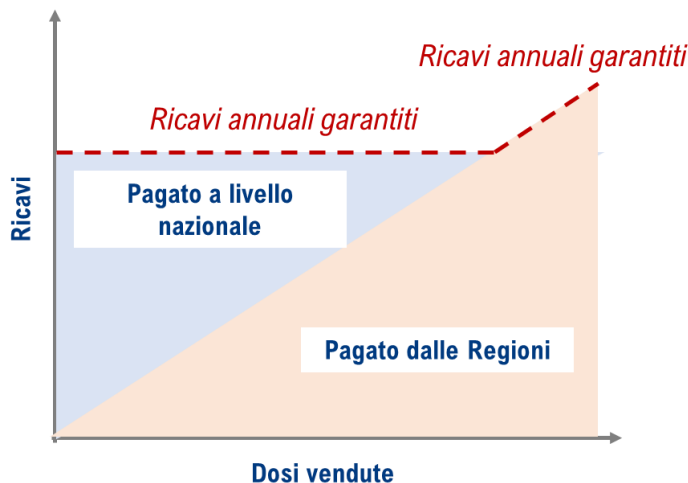


Figura 16. Meccanismo di funzionamento del modello svedese – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Governo svedese, 2023*

A dicembre 2022 è terminata la fase di sperimentazione del modello, nella quale è stata assicurata una compensazione di almeno 4 milioni di corone svedesi (circa 400.000 euro) a ciascuno dei 5 prodotti interessati dalle misure, di cui 4 sono di nuova approvazione e uno introdotto in precedenza.

Alla luce dei risultati rassicuranti emersi nel primo Rapporto⁵¹ di monitoraggio e valutazione del progetto pilota, che è stato pubblicato a gennaio 2023 e rileva l'efficacia del modello nel garantire l'accesso agli antibiotici selezionati (in alcuni casi in anticipo rispetto ai Paesi benchmark europei), a maggio 2023 l'Agenzia per la Salute Pubblica della Svezia ha ricevuto un nuovo incarico governativo per continuare a rafforzare la disponibilità di alcuni antibiotici sulla base del modello di rimborso sviluppato nello studio pilota.

Il caso francese

In Francia, gli interventi *Pull* previsti consistono in aggiustamenti relativamente piccoli al sistema di rimborso, attraverso la creazione di eccezioni specifiche alle misure di contenimento dei costi esistenti. Tutti gli aggiustamenti scaturiscono dall'Accordo Quadro tra il Comitato Economico sui Prodotti Sanitari (CEPS) e l'industria farmaceutica del 2015⁵².

Il primo aggiustamento prevede che alcuni farmaci a un costo superiore del 30% della tariffa DRG (*Diagnostic-Related-Group*) siano inclusi in un elenco di DRG *carve-out* (*lista en sus*) e vadano rimborsati separatamente. Questa lista comprende alcuni antimicrobici di recente approvazione.

Il secondo aggiustamento costituisce una eccezione alla regola generale per cui solo i farmaci con valutazione ASMR⁵³ (valore terapeutico aggiunto) di livelli I (massimo), II (importante), III (moderato) beneficiano della garanzia di un prezzo non inferiore al prezzo più basso di Regno Unito, Germania, Italia e Spagna, mentre quelli

⁵¹ Folkhälsomyndigheten (2023). "Tillgänglighet till vissa antibiotika - En pilotstudie av en alternativ ersättningsmodell".

⁵² Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem).

⁵³ I livelli ASMR (Amélioration du service médical rendu) vanno da I a V (maggiore, importante, moderato, minore, inesistente). Xoxi E, Di Bidino R, Leone S, Aiello A, Prada M (2022). Value assessment of medicinal products by the Italian Medicines Agency (AIFA) and French National Authority for Health (HAS): Similarities and discrepancies. *Front Med Technol.*

con valutazione ASMR ai livelli IV (minore) o V (inconsistente) ne sono esclusi. Nel caso degli antibatterici, infatti, ne possono beneficiare anche quelli con livello ASMR IV (minore).

Il terzo aggiustamento è legato a una serie di modifiche normative attuate per prevenire la carenza di antibiotici o il ritiro dei produttori di antibiotici dal mercato francese. Le carenze di farmaci sono un problema importante in Francia, con segnalazioni di carenze di farmaci all'agenzia francese del farmaco (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) aumentate di 20 volte tra il 2008 e il 2018. Secondo recenti stime, gli antimicrobici rappresentano il 21% di tutte le carenze di farmaci segnalate in Francia. Anche per questa ragione, il 13 giugno 2023 il Presidente Macron ha annunciato l'intenzione di ripristinare o aumentare significativamente la produzione interna (o almeno diversificare le fonti di approvvigionamento) di 50 farmaci per cui vi è una totale dipendenza dalle importazioni extra-europee o la produzione francese è insufficiente rispetto alla domanda. Per i 25 farmaci più urgenti da rilocalizzare nel giro di poche settimane (tra cui compaiono anche due antibiotici) sono stati lanciati 8 progetti di *reshoring*⁵⁴ e di investimenti pubblici per un totale di 160 milioni di euro.

Ulteriori misure concernono l'esenzione degli antibiotici generici e orfani dal meccanismo di *clawback*⁵⁵, ma anche la possibilità (a seguito di autorizzazione da parte del CEPS – *Comité économique des produits de santé*) di rinegoziare (sulla base dei costi di produzione) il prezzo dell'antibiotico, nel caso un'azienda intendesse cessare la produzione o la commercializzazione nazionali di un prodotto al momento senza alternative sul mercato.

Altre esperienze internazionali nell'ambito dei Paesi G7

Anche gli altri Paesi del G7 si stanno muovendo per creare delle condizioni economiche e regolatorie favorevoli allo sviluppo e all'accesso sul mercato di nuovi antibiotici (ma anche a garantire la disponibilità di quelli esistenti) con una attenzione crescente verso gli incentivi economici di tipo *Pull*⁵⁶.

Il Canada a ottobre 2022 ha investito circa 300.000 dollari canadesi nell'iniziativa SECURE del GARDP, e recentemente il *Council of Canadian Academies*, su mandato della *Public Health Agency Canada*, ha pubblicato un documento⁵⁷ che esamina il potenziale dei *Pull incentives* per promuovere l'accesso e il mantenimento sul mercato di nuovi antimicrobici.

Il Giappone ha invece stanziato 1,1 miliardi di YEN (circa 8 milioni di dollari) del bilancio 2023 per un Programma di durata triennale volto ad assicurare la disponibilità degli antibiotici, riservato agli antibiotici già approvati risultati più efficaci contro i patogeni multiresistenti; il programma, in via di perfezionamento, intende offrire alle aziende produttrici una garanzia sui ricavi, attraverso un meccanismo di compensazione dei ricavi persi a causa delle politiche di *stewardship* antimicrobica: sarà il Governo a pagare la differenza tra le vendite effettive degli antimicrobici target e quelle previste sulla base di una valutazione di esperti.

Il *Pioneering Antimicrobial Subscriptions To End Up surging Resistance Act*, meglio noto come PASTEUR Act, attualmente al riesame del Congresso dopo la mancata approvazione dello scorso anno, rappresenta la proposta degli Stati Uniti in tema di *Pull incentives*. Il PASTEUR Act prevede l'istituzione di un *Committee on Critical Need*

⁵⁴Il *reshoring* (anche conosciuto come *onshoring*, *inshoring* o *backshoring*) è il processo di rientro della produzione e fabbricazione di beni verso il paese d'origine in senso stretto o verso il proprio continente in senso più ampio. È recentemente diventato un argomento molto discusso nei consigli di amministrazione a seguito della guerra in Ucraina, delle sanzioni ad essa connesse e alle sfide logistiche emerse nel corso della pandemia di COVID-19.

⁵⁵ In base alla legislazione francese, le aziende farmaceutiche devono contribuire al finanziamento della sicurezza sociale se gli aumenti del loro fatturato da un anno all'altro sono superiori a un livello stabilito. In Gotham D et al (2021). *Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States*, Health Policy

⁵⁶ OMS (2023). "Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023 - Progress Report by the Global AMR R&D Hub & WHO".

⁵⁷ Council of Canadian Academies – Expert Panel on Antimicrobial Availability (2023). "Overcoming Resistance".

Antimicrobials che, sulla base di un contratto pluriennale secondo il modello inglese, concede pagamenti anticipati agli sviluppatori di antibiotici che rispondono a bisogni terapeutici insoddisfatti e presentano un valore clinico aggiunto. Secondo l'attuale proposta legislativa, l'ammontare dei contratti, che dipende dal valore del nuovo antibiotico, oscilla tra 750 milioni e 3 miliardi di dollari in 5-10 anni, con un finanziamento massimo di 11 miliardi di dollari in 10 anni.

Box. La proposta della Commissione Europea per rilanciare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici

La Commissione Europea, ad aprile 2023, nell'ambito del processo di revisione della legislazione farmaceutica europea, ha proposto l'introduzione di un *voucher* trasferibile per l'estensione dell'esclusività, come incentivo per lo sviluppo di antimicrobici prioritari.

Il sistema di "estensione di esclusività trasferibile" (*Transferable exclusivity extension* - TEE) prevede che, a chi svilupperà nuovi antibiotici prioritari (come definiti dall'OMS), sia rilasciato un *voucher* per estendere di 9-12 mesi l'esclusività di questo antibiotico.

Nel caso in cui lo sviluppatore dell'antimicrobico non volesse utilizzare il *voucher*, l'azienda può venderlo, dando all'acquirente il diritto di estendere l'esclusività di un farmaco non correlato. In questo modo, le aziende che possiedono farmaci potenzialmente molto redditizi possono essere disposte a pagare una somma elevata per un anno aggiuntivo di monopolio. Gli innovatori in materia di antimicrobici sarebbero incentivati a immettere sul mercato nuovi antibiotici importanti per poter ricevere e successivamente vendere i loro *voucher*. Sebbene lo scopo del *voucher* sia quello di stimolare l'innovazione, esso non garantirà automaticamente l'accesso all'antimicrobico beneficiario in tutti gli Stati membri dell'UE.

Un ulteriore incentivo nell'ambito della legislazione farmaceutica proposta estende di due anni la protezione dei dati dalla concorrenza per un farmaco reso disponibile in tutti gli Stati membri entro i primi due anni dall'approvazione normativa. A seconda dell'economia di questi due incentivi combinati, un innovatore potrebbe essere incentivato a rendere disponibile l'antimicrobico prioritario in tutti gli Stati membri dell'UE.

Queste proposte seguono la pubblicazione, a marzo di quest'anno, di uno studio commissionato dalla stessa Commissione europea sull'introduzione nel mercato di contromisure mediche alla resistenza antimicrobica (*Study on bringing AMR Medical Countermeasures to the Market*), che simula quattro tipi di meccanismi *Pull*, di diverso valore finanziario, volti a garantire l'accesso agli antimicrobici (garanzia sui ricavi, premi per l'ingresso sul mercato combinati con una garanzia sui ricavi, premi forfettari per l'ingresso sul mercato e pagamenti per il raggiungimento di determinati obiettivi) e presenta opzioni per la loro attuazione a livello UE.

Lo scorso 20 ottobre, la Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare del Parlamento Europeo ha reso pubbliche le sue proposte di revisione al regolamento farmaceutico e delle sue direttive. I relatori hanno evidenziato i limiti del sistema dei *voucher*, ritenendo necessario introdurre uno schema di incentivi *push* e *pull*, per promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici (ad es. *subscription model* o premi per l'ingresso al mercato).

3.3. Lo state dell'arte in Italia: criticità e possibili aree di miglioramento

Nonostante nell'ultimo anno il contrasto all'antimicrobico resistenza sia entrato nell'agenda politica, con la pubblicazione, a febbraio 2023, del secondo Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2022-2025 finanziato con 40 milioni di euro per gli anni 2023, 2024 e 2025, e la presentazione di una proposta di legge per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza, spesso causate dai patogeni multiresistenti, in Italia, a differenza degli altri casi Paese esaminati, non sono state fatte azioni politico-

istituzionali incisive per l'adozione di meccanismi di incentivazione allo sviluppo e alla produzione di antibiotici nonostante la crescente attenzione dell'opinione pubblica e delle associazioni industriali⁵⁸.

Diversi dei meccanismi di tipo *Pull* presentati potrebbero essere adottati anche in Italia per promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici e favorirne l'accesso. L'Italia può certamente agire sia sul lato dell'attuale regolamentazione del riconoscimento dell'innovatività che delle modalità di utilizzo delle risorse messe a disposizione nel Fondo per i farmaci innovativi che non è utilizzato appieno.

Ad oggi, la revisione dello schema per il riconoscimento dell'innovatività non risulta un aspetto all'ordine del giorno delle istituzioni competenti, per quanto si potrebbero formulare numerose proposte in tale direzione. Risulta, infatti, evidente che i criteri definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) non tengono in debita considerazione tutte le peculiarità degli antibiotici. A titolo esemplificativo, il NICE-UK da oltre un decennio si è posto il problema della resistenza agli antibiotici, individuando in fase di valutazione dei criteri (conosciuti come "Valori STEDI") ulteriori rispetto a quelli considerati da AIFA (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove). I criteri STEDI includono:

- *SPECTRUM VALUE*. Il valore associato agli antibiotici ad ampio spettro, che potrebbe essere inferiore rispetto a quello degli antibiotici a spettro ristretto, poiché questi ultimi possono ridurre la diffusione dell'AMR prevenendo danni collaterali al microbiota.
- *TRANSMISSION VALUE*. Il valore che un antibiotico può avere nell'impedire l'escalation di un problema di salute pubblica nel lungo termine, salvaguardando così la salute delle persone.
- *ENABLEMENT VALUE*. Il valore associato alla possibilità di abilitare altri trattamenti o procedure mediche, come ad esempio interventi chirurgici o chemioterapia.
- *DIVERSITY VALUE*. Il beneficio derivante dalla preservazione dell'efficacia degli altri antibiotici esistenti, evitando che l'uso di un antibiotico fallimentare nel trattamento di ceppi resistenti possa creare un problema di resistenza.
- *INSURANCE VALUE*. Il valore di avere un trattamento disponibile nel caso di futuri problemi di salute, garantendo la sicurezza e la protezione delle persone.

Come accennato in apertura, la ricerca di nuovi antibiotici rappresenta una difficilissima sfida per le aziende, poiché trovare una molecola efficace contro i germi multiresistenti è estremamente difficile. Le attuali indicazioni, come la classificazione OMS degli antibiotici *Reserve*, impongono ulteriori sfide, impedendo l'utilizzo immediato delle molecole scoperte per evitare un rapido sviluppo delle resistenze e, di conseguenza, l'obsolescenza dell'antibiotico: la vita media di un antibiotico è modesta, al punto che spesso i batteri sviluppano resistenza ancor prima che venga somministrato ai pazienti.

In questo quadro, si rende necessario sviluppare un nuovo *pathway ad hoc* per gli antibiotici *Reserve* sull'esempio di quanto fatto ad esempio dal Regno Unito, in grado di tener conto della peculiarità di questi farmaci legata all'aumento dell'antimicrobica resistenza. Ad oggi, per quanto riguarda la richiesta dell'innovatività, non esistono percorsi differenziati nel caso di questa tipologia di antibiotici definiti *Reserve*. Tra i 5 antibiotici *Reserve* disponibili in Italia che hanno richiesto ad AIFA il riconoscimento dell'innovatività⁵⁹:

- uno ha ottenuto l'innovatività piena ed è inserito nel Fondo dei farmaci innovativi;
- due hanno ricevuto l'innovatività condizionata (che dura 18 mesi e non comporta alcun beneficio economico);
- gli altri due non sono stati considerati innovativi.

⁵⁸ Il tema, oggetto di diversi convegni di ambito medico-scientifico ed economico-regolatorio nell'ultimo anno, è stato trattato in un Documento del Gruppo di Lavoro Farmindustria sulla resistenza antimicrobica Farmindustria (2022). "Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica – Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici".

⁵⁹ Tra le cause, una qualità delle prove bassa o molto bassa⁵⁹ (imputabile alla complessità di svolgimento dei trial clinici

Ad oggi, il riconoscimento dello status di innovazione non distingue gli antibiotici dalle altre classi farmacologiche. Nel caso dell'unico antibiotico che ad oggi ha ottenuto l'innovatività piena, la rivalutazione è avvenuta, come previsto da AIFA, a 18 mesi dalla concessione dell'innovatività condizionata⁶⁰. In altri termini, l'antibiotico ha potuto sfruttare i benefici associati all'innovatività piena (es. benefici economici e inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi) soltanto per 18 dei 36 mesi di innovatività concessi ai farmaci *first in class*⁶¹. L'attuale schema di valutazione di innovatività rischia dunque di non valorizzare a pieno il bisogno terapeutico che un corretto utilizzo di questi farmaci può soddisfare.

In termini di *policy*, vale la pena, infine, ricordare che l'Italia potrebbe risultare più preparata di altri Paesi per quanto riguarda i sistemi di pagamento collegati al processo di valutazione dei farmaci. In Italia, infatti, sono stati introdotti già da diversi anni i *Managed Entry Agreement* (MEA), ma non è chiaro quale strategia possa favorire la valutazione degli antibiotici futuri e se, e come, questa metodologia degli accordi di entry agreement, basata sulla condivisione del rischio, possa evolvere in futuro. Si rileva tuttavia un cambiamento di tendenza nell'utilizzo da parte di AIFA di questi strumenti come parte del processo di prezzo e rimborso: gli schemi di *performance-based risk-sharing agreement* (PBRsAs), *patient-level* e con registri AIFA - a parte per pochi casi di terapie avanzate - sono spariti, mentre rimangono in voga i *population-based financial agreements* come *price/volume* o *budget capping*, che però non sono legati alle *performance* del prodotto o ai risultati ottenuti^{62,63}.

Anche i bandi per la ricerca indipendente AIFA pubblicati a maggio scorso risultano un'opportunità importante per incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici in Italia; tuttavia, al momento, le aree prioritarie di questi bandi rimangono le patologie non trasmissibili a più alto impatto, come l'oncologia e la cardiologia.

Il problema più rilevante del nostro Paese risiede nella mancanza di un collegamento tra il sistema di prezzo e rimborso e quello di ricerca e sviluppo dei nuovi antibiotici. I già richiamati meccanismi di *Push and Pull* o altri sistemi di incentivazione non possono essere limitati esclusivamente alla fase finale dell'ingresso del prodotto sul mercato, ma devono far parte di un sistema più ampio che tiene conto del rischio dell'investimento iniziale, e solo poi delle insidie nel processo autorizzativo, delle difficoltà del lancio e finanche della fase *post-marketing*. Un tema molto caldo a livello internazionale, dibattuto nel G7 di Petersburg dello scorso anno, e attenzionato nell'ambito della nuova proposta di Strategia farmaceutica europea⁶⁴. In quest'ultima viene ribadito come *"gli attuali modelli di incentivi non offrono una soluzione sostenibile; sono necessari nuovi approcci commerciali, tra cui nuovi incentivi per lo sviluppo degli antimicrobici e nuovi sistemi di fissazione dei prezzi"*.

A questo si aggiunge la necessità di raccolta dati per generare evidenza clinica nell'intero percorso di sviluppo di un antibiotico. La debolezza di una evidenza clinica, infatti, potrebbe essere supportata dalla raccolta pianificata e condivisa con gli enti regolatori e quelli di Health Technology Assessment (HTA) - come avviene già per altri farmaci caratterizzati da una elevata incertezza clinica, come i farmaci orfani. In questo senso, si sottolinea che, con il nuovo Regolamento europeo sull'HTA (Regolamento UE 2021/2282), in vigore dal 2025, gli Stati Membri avranno la possibilità di partecipare a valutazioni cliniche congiunte (*Clinical Joint Assessment*,

⁶⁰ La rivalutazione a innovazione piena è stata concessa sulla base di una raccolta di evidenze, tra cui studi di *Real-World Evidence* (RWE) realizzati in Italia, che hanno dimostrato un valore terapeutico aggiunto importante nel trattamento delle infezioni da batteri Gram-negativi con limitate opzioni di cura.

⁶¹ Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata sarà obbligatoria almeno una rivalutazione a 18 mesi dalla sua concessione.

⁶² Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A (2021). The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*.

⁶³ AIFA (2023). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022.

⁶⁴ Commissione Europea (2023). Proposta della Commissione di Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica nell'approccio "One Health", adottata dal Consiglio a giugno 2023.

CJA) su alcune categorie di farmaci che, viste anche le recenti indicazioni della Pharmaceutical Strategy, dovrebbero includere gli antibiotici.

Alla luce di questa fotografia e delle esperienze avviate a livello europeo, risulta quindi evidente come sia necessaria non solo un'azione congiunta a livello europeo, anzi globale, ma si rendono necessari incentivi di tipo *Push* e *Pull* per stimolare la R&S sugli antibiotici e favorirne la disponibilità nel più breve tempo possibile. Tra gli *expert* della comunità medico-scientifica vi è un consenso diffuso sul fatto che nessun singolo incentivo sarà sufficiente a stimolare la R&S sugli antibiotici e che, quindi risulta necessario un approccio che applichi una combinazione di incentivi *Push* e *Pull* lungo tutto il percorso di R&S sugli antibiotici.

Secondo una recente analisi⁶⁵, un incentivo di tipo *Pull*, di dimensioni adeguate, servirebbe soprattutto a incentivare lo sviluppo a partire dalle sperimentazioni cliniche di Fase 2 o 3, mentre gli incentivi di tipo *Push* sarebbero necessari per simulare lo sviluppo dalla scoperta del farmaco alle prime sperimentazioni cliniche. In linea generale, ogni incentivo presenta vantaggi e svantaggi in termini di impatto atteso e fattibilità operativa. Pertanto, è necessario approfondire il più possibile questi modelli, in modo da supportare al meglio le istituzioni competenti nella valutazione dell'idoneità delle diverse opzioni di incentivazione a livello europeo e degli Stati membri.

⁶⁵ Outtersson K (2021). Estimating The Appropriate Size of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines: Study examines global antibacterial Pull incentives, Health Aff.

4. PROPOSTE DI POLICY

Dall'analisi, è stato possibile individuare due fondamentali filoni di interesse ai fini del presente lavoro, con particolare riferimento alla valorizzazione e alla sostenibilità degli antibiotici:

- Il primo filone è di natura clinica e regolatoria, per cui è corretto riconoscere appieno il valore, di antimicrobici efficaci e premiare le aziende che li producono. Tale approccio si incentra sull'importanza di preservare le vite umane associate all'uso improprio di tali farmaci. Nella prospettiva clinica, l'attenzione si rivolge anche all'*infection control* e all'*Antimicrobial Stewardship*, che rivestono un ruolo chiave nell'affrontare l'AMR, sia nel contesto medico che veterinario, nonché ambientale.
- Parallelamente, vi è un filone più economico-finanziario secondo cui è corretto individuare strumenti e politiche governative per supportare le aziende che, anche alla luce delle peculiarità del contesto, non sarebbero in grado di fare ricerca e sviluppo di antibiotici di elevata qualità.

Questi due filoni devono essere promossi in maniera complementare, poiché entrambi rivestono un'importanza cruciale per garantire il valore e la sostenibilità degli antibiotici nel medio/lungo periodo.

È fondamentale e urgente quindi adottare anche in Italia, uno dei Paesi in cui le multi-resistenze sono più diffuse, misure che favoriscano l'innovazione e promuovano la ricerca, al fine di affrontare in modo efficace il problema della resistenza agli antibiotici e sostenere lo sviluppo di nuovi farmaci. Ciò significa aumentare ulteriormente gli incentivi *Push* alle aziende come le *partnership* pubblico-privato, i finanziamenti e le agevolazioni fiscali che tuttavia, se non accompagnati da incentivi *Pull*, come ad esempio l'esclusività di mercato o i contratti d'acquisto anticipato, introdotti da alcuni Paesi europei si sono dimostrati talvolta inefficaci.

Non ultimo, le aziende farmaceutiche necessitano di un contesto favorevole sotto l'aspetto normativo e regolatorio, cosicché il recepimento e la piena applicazione dei Regolamenti europei sull'HTA del

2021 e sugli studi clinici del 2014 – i decreti attuativi per quest'ultimo sono stati firmati solo a gennaio 2023 dopo un percorso a ostacoli – rappresentano anch'esse delle priorità, pur nella contezza dei limiti e della genericità di tali Riforme.

In questo contesto, dal confronto con gli *expert*, sono emerse alcune proposte di policy:

- Valorizzare il tema dell'AMR all'interno dell'agenda del G7 a presidenza italiana del 2024, facendosi promotrice di un progetto pilota di incentivazione economica di tipo *Pull* comune ai Paesi del G7, complementare e non alternativo alle incentivazioni di tipo *Push* esistenti consolidando la crescente collaborazione tra le rispettive agenzie regolatorie.
- Prevedere un finanziamento dedicato e strutturale per gli antibiotici *Reserve*, avvalendosi delle quote non spese del Fondo per i farmaci innovativi, che è stato incrementato nella Legge di Bilancio 2022⁶⁶.
- Garantire agli antibiotici *Reserve* il prezzo di rimborso *ex-factory* netto, attualmente praticato al SSN durante la permanenza del farmaco nel Fondo farmaci innovativi, per l'intera durata dell'esclusività, in modo tale da incoraggiare, su modello inglese, l'uso appropriato dell'antimicrobico.
- Estendere la durata dell'innovatività per gli antibiotici *Reserve* per un arco temporale almeno pari a 5 anni, superando gli attuali 36 mesi.
- Creare un percorso nuovo *ad hoc* per gli antibiotici *Reserve* identificando, sperimentando e introducendo modelli di prezzo e rimborso sulla base di quelli adottati in altri Paesi europei e del G7, riconoscendo così lo status di priorità e di innovazione concesso dalla definizione OMS. L'adozione di questi modelli dovrebbe consentire un ritorno dell'investimento economico funzionale alla promozione di nuovi e continui investimenti nella ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici.

⁶⁶ Considerato che la spesa annua stimata del SSN per i 5 antibiotici *Reserve* sul mercato è di circa 180 milioni di euro, una cifra anche inferiore alla quota inutilizzata del Fondo per i farmaci innovativi, si potrebbe estendere l'innovatività a tutta la classe degli antibiotici *Reserve* (i 5 attualmente in commercio).

5. BIBLIOGRAFIA

Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). Disponibile su [Accord cadre version définitive 11 JANVIER JPC \(sante.gouv.fr\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

AIFA (2023). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Disponibile su [notizia | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

AIFA (2023). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Disponibile su [Rapporto-OsMed-2022.pdf \(aifa.gov.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

AIFA (2023). Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel periodo gennaio 2018 – 2022. Disponibile su [Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quinquennio 2018-2022 \(aifa.gov.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

AMR Industry Alliance (2022). Progress Report – AMR Industry Alliance 2021 Survey. Disponibile su [Progress Report – AMR Industry Alliance](#). Accesso il 21 settembre 2023

Anderson M, Panteli D, Mossialos E (2023). How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics – Policy Brief 51, Health Systems and policy analysis, European Observatory on Health Systems and Policies. Disponibile su [How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics?: Policy options for existing and new medicines \(who.int\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, Lancet. Disponibile su [Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#). Accesso il 21 settembre 2023

Årdal C, Ogilvie LA, Sudbrak R (2023). Which Economic Pull Incentive May Be Right For Your Country?, Global AMR R&D Hub. Disponibile su [Market Incentives Guide: Which economic pull incentive may be right for your country? – Global AMR R&D Hub \(globalamrhub.org\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

Commissione Europea (2023). Study on bringing AMR Medical Countermeasures to the Market. Disponibile su [Study on bringing AMR medical countermeasures to the market – Publications Office of the EU \(europa.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

Commissione Europea (2023). Proposta della Commissione di raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica nell'approccio "One Health". Disponibile su [Commission proposal for a Council Recommendation on stepping up EU actions to combat antimicrobial resistance in a One Health approach \(europa.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

Council of Canadian Academies – Expert Panel on Antimicrobial Availability (2023). Overcoming Resistance. Disponibile su [Council of Canadian Academies | CCA | Overcoming Resistance \(cca-reports.ca\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

Dutescu IA and Hillier SA (2021). Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study, Infect drug resist. Disponibile su [Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study – PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

ECDC (2022). Antimicrobial consumption in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2021. Disponibile su [Antimicrobial consumption in the EU/EEA \(ESAC-Net\) – Annual Epidemiological Report for 2021 \(europa.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

ECDC (2022). Surveillance of antimicrobial resistance in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2021. Disponibile su [Antimicrobial resistance in the EU/EEA \(EARS-Net\) – Annual epidemiological report for 2021 \(europa.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

EFPIA (2023). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. Disponibile su [PowerPoint Presentation \(efpia.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

- Farmindustria (2022). Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica – Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici. Disponibile su [Layout 1 \(farmindustria.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Folkhälsomyndigheten (2023). Tillgänglighet till 36isa antibiotika – En pilotstudie av en alternativ ersättningsmodell. Disponibile su [Tillgänglighet till vissa antibiotika – En pilotstudie av en alternativ ersättningsmodell – Folkhälsomyndigheten \(folkhalsomyndigheten.se\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Gotham D et al (2021). Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States, Health Policy. Disponibile su [Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States - ScienceDirect](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Hatfull GF, Dedrick RM e Robert T. Schooley (2022). Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections, Annu Rev Med. Disponibile su [Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections | Annual Review of Medicine \(annualreviews.org\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- IACG (2018), Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access. Disponibile su [iacg-amr-invest-innovation-research-boost-rd-and-access-110618.pdf \(who.int\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- ISS (2022). AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza: Dati 2021. Disponibile su [Il sistema di sorveglianza AR-ISS](#). Accesso il 21 settembre 2023
- ISS (2022). CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2021. Disponibile su [Rapporto CRE \(iss.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci USA. Disponibile su [PNAS Plus: Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 - PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Lin DM, Koskella B, Lin HC (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance, World J Gastrointest Pharmacol Ther. Disponibile su [Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance – PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, Chiappino-Pepe A, Syed SA, Fragis M, Rachwalski K, Magolan J, Surette MG, Coombes BK, Jaakkola T, Barzilay R, Collins JJ, Stokes JM (2023). Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*, Nat Chem Biol. Disponibile su [Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting Acinetobacter baumannii | Nature Chemical Biology](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Łusiak-Szelachowska, M., Międzybrodzki, R., Drulis-Kawa, Z. et al (2022). Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far, J Biomed Sci. Disponibile su [Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far | Journal of Biomedical Science | Full Text \(biomedcentral.com\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Moulac M. and Theuretzbacher U (2023). Antimicrobial resistance – New incentives to improve the accessibility and availability of antimicrobial medicinal products-HWG workshop proceedings, publication for the Committee on Environment, Public Health and Food Safety, Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, European Parliament. Disponibile su [Antimicrobial resistance - New incentives to improve the accessibility and availability of antimicrobial medicinal products \(europa.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Munos B (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat Rev Drug Discov. Disponibile su [Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation | Nature Reviews Drug Discovery](#). Accesso il 21 settembre 2023
- NHS England (2023). The Antimicrobial Products Subscription Model: Consultation on Proposals, Luglio 2023 Disponibile su [The Antimicrobial Products Subscription Model: consultation on proposals - NHS England - Citizen Space](#). Accesso il 21 settembre 2023

- NICE (2023). Models for the evaluation and purchase of antimicrobials. Disponibile su [Models for the evaluation and purchase of antimicrobials | Scientific advice | Life sciences: how to get your product to market | What we do | About | NICE](#). Accesso il 21 settembre 2023
- NHS England (2023). Provision of [a New][an Existing] Antimicrobial to the NHS in England via a subscription-based payment model - Invitation to Submit Final Tender: Stage 3. Disponibile su <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Life-sciences/invitation-to-participate-in-dialogue.pdf>. Accesso 11 ottobre 2023
- OCSE (2018). Stemming the Superbug Tide. Disponibile su [Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More | en | OECD](#). Accesso il 21 settembre 2023
- OCSE (2023). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. Disponibile su [Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance | en | OECD](#). Accesso il 21 settembre 2023
- OCSE – OMS – FAO – OIE (2017). Tackling antimicrobial resistance ensuring sustainable R&D - Final note prepared by OECD, WHO, FAO and OIE. Disponibile su [Tackling-Antimicrobial-Resistance-Ensuring-Sustainable-RD.pdf \(oecd.org\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- OMS (2017), Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Disponibile su <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accesso il 3 ottobre 2023.
- OMS (2021). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Disponibile su <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655> .Accesso il 21 Settembre 2023
- OMS (2022). Global report on infection prevention and control. Disponibile su [Global report on infection prevention and control \(who.int\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- OMS (2023). Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023 - Progress Report by the Global AMR R&D Hub & WHO. Disponibile su [incentivising-development-of-new-antibacterial-treatments-2023--progress-report.pdf \(who.int\)](#). Accesso il 21 Settembre 2023
- OMS (2023), Model List of Essential Medicines, 23rd List. Disponibile su <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>. Accesso il 3 ottobre 2023.
- OMS - One Health High Level Expert Panel (2023). One Health definitions and principles. Disponibile su [One Health definitions and principles \(who.int\)](#). Accesso il 21 Settembre 2023
- Outterson K (2021). Estimating The Appropriate Size of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines: Study examines global antibacterial Pull incentives, Health Aff. Disponibile su [Estimating The Appropriate Size Of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines | Health Affairs](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Outterson K et al (2022). Antimicrobial resistance: what's at stake and what are we doing about it?, Health Aff. Disponibile su [Antimicrobial Resistance: What's At Stake And What Are We Doing About It? | Health Affairs](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Parlamento Europea, Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, DRAFT REPORT on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006 (COM(2023)0193 – C9-0144/2023 – 2023/0131(COD)). Disponibile su https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/ENVI-PR-753550_EN.pdf. Accesso il 6 novembre 2023.
- Prestinaci F, Fabbro E, Busani L, Pantosti A e Brusaferrò S (2020). EU-JAMRAI: Una nuova azione europea per fronteggiare l'antimicrobico resistenza e le infezioni correlate all'assistenza. Disponibile su [EU-JAMRAI azione europea contro AMR e HCAI.indd \(iss.it\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Saltman, RB and Ferroussier-Davis O (2000). The concept of stewardship in health policy. *Bulletin of the World Health Organization*. Disponibile su [The concept of stewardship in health policy. - PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023

- Pulcini C (2017). Forgotten antibiotics: A follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Disponibile su [Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia - ScienceDirect](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Sertkaya A et al (2015). Analytical framework for examining the value of the antibacterial products, Boston Univ. School of Law, Public Law Research Paper No. 14-25. Disponibile su [Analytical Framework for Examining the Value of Antibacterial Products by Aylin Sertkaya, John T. Eyraud, Anna Birkenbach, Calvin Franz, Nyssa Ackerley, Valerie Overton, Kevin Outtersson :: SSRN](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Sharma P, Towse A (2010). New drugs to tackle antimicrobial resistance: analysis of EU policy options, Office of Health Economics. Disponibile su [New Drugs to Tackle Antimicrobial Resistance: Analysis of EU Policy Options by Priya Sharma, Adrian Towse :: SSRN](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Stephens P (2015). Stimulating Antibiotic R&D - An analysis of key factors – R&D success, R&D duration and the impact of generic launch. Disponibile su [proposal 8.5x11.dot \(amr-review.org\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown ED, Jaakkola TS, Barzilay R, Collins JJ (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery, *Cell*. Disponibile su [A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery: Cell](#). Accesso il 21 settembre 2023
- The European House - Ambrosetti (2021). XVI Rapporto Meridiano Sanità. Disponibile su [XVI Edizione Forum Meridiano Sanità \(ambrosetti.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- The European House - Ambrosetti (2022). XVII Rapporto Meridiano Sanità. Disponibile su [XVII Edizione Forum Meridiano Sanità \(ambrosetti.eu\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- United Nations Environment Programme (2023). Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. Disponibile su [Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance | UNEP - UN Environment Programme](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Vella S (2022). Il valore dell'innovazione farmaceutica. Federchimica Assobiotec. Disponibile su [Federchimica 23 volume3 web.indd](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Wasan H, Singh D, Reeta KH, Gupta YK (2023). Landscape of Push Funding in Antibiotic Research: Current Status and Way Forward. *Biology*. Disponibile su [Biology | Free Full-Text | Landscape of Push Funding in Antibiotic Research: Current Status and Way Forward \(mdpi.com\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- World Bank (2017). Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Disponibile su [Drug-resistant infections : a threat to our economic future \(Vol. 2\) : final report \(worldbank.org\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Xoxi E, Di Bidino R, Leone S, Aiello A, Prada M (2022). Value assessment of medicinal products by the Italian Medicines Agency (AIFA) and French National Authority for Health (HAS): Similarities and discrepancies. *Front Med Technol*. Disponibile su [Value assessment of medicinal products by the Italian Medicines Agency \(AIFA\) and French National Authority for Health \(HAS\): Similarities and discrepancies - PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023
- Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A (2021). The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. Disponibile su [The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy - PMC \(nih.gov\)](#). Accesso il 21 settembre 2023