



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE ED AZIENDALI
"M. FANNO"**

CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA

PROVA FINALE

**"POLITICHE DI INCENTIVAZIONE DELLA RICERCA E SVILUPPO
DI FARMACI INNOVATIVI: IL CASO DEGLI ANTIBIOTICI"**

RELATORE:

CH.MO PROF. VINCENZO REBBA

LAUREANDO/A: VALERIA GHIOTTO

MATRICOLA N. 1168171

ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021

La candidata, sottoponendo il presente lavoro, dichiara, sotto la propria personale responsabilità, che il lavoro è originale e che non è stato già sottoposto, in tutto o in parte, dal candidato o da altri soggetti, in altre Università italiane o straniere ai fini del conseguimento di un titolo accademico. La candidata dichiara altresì che tutti i materiali utilizzati ai fini della predisposizione dell'elaborato sono stati opportunamente citati nel testo e riportati nella sezione finale 'Riferimenti bibliografici' e che le eventuali citazioni testuali sono individuabili attraverso l'esplicito richiamo al documento originale.

L'elaborato, in conformità con il Regolamento di Ateneo, escludendo Allegati e Bibliografia, rispetta il limite massimo di 10.000 parole.

Indice

Indice	1
Introduzione	2
CAPITOLO 1	3
L'antimicrobico resistenza: un problema di salute globale	3
1.1 L'antimicrobico resistenza: un'introduzione	3
1.1.1 Cos'è l'antimicrobico-resistenza?	3
1.1.2 Fattori che contribuiscono allo sviluppo e diffusione dell'antibiotico-resistenza	4
1.2 Conseguenze dell'antibiotico-resistenza	6
1.2.1 Effetti sulla salute	6
1.2.2 Effetti economici	8
1.3 L'uso (e abuso) degli antibiotici	9
1.3.1 Nel mondo	9
1.3.2 In Italia.....	10
CAPITOLO 2	12
L'innovazione farmaceutica e lo sviluppo di nuovi antibiotici	12
2.1 L'innovazione nel settore farmaceutico	12
2.2 La <i>pipeline</i> di sviluppo degli antibiotici	13
2.3 Ostacoli allo sviluppo di nuovi antibiotici	14
2.3.1 Ostacoli alla scoperta e alla ricerca di base	15
2.3.2 Ostacoli alla sperimentazione clinica	16
2.3.3 Ostacoli all'approvazione e alla commercializzazione	16
CAPITOLO 3	18
Politiche per combattere l'AMR: un focus sulle strategie di rimborso per incentivare l'innovazione	18
3.1 <i>Stewardship</i> antibiotica, prevenzione e controllo delle infezioni e sorveglianza	18
3.2 Politiche per l'innovazione	20
3.2.1 Incentivi di tipo <i>push</i>	22
3.2.2 Incentivi di tipo <i>pull</i>	23
3.2.3 Modelli ibridi.....	26
3.2.4 Politiche di prezzo e rimborso	27
Conclusioni	29
Bibliografia	30

Introduzione

In questo elaborato verrà analizzato uno dei problemi più rilevanti per la salute globale, ossia l'antimicrobico resistenza (AMR). Ci si soffermerà in particolare sulla questione pressante dell'innovazione e dello sviluppo di nuovi antibiotici. L'antimicrobico resistenza viene già definita da alcuni come una "pandemia già in atto", vale a dire una minaccia concreta ed attuale. La pandemia da coronavirus ci ha mostrato quali possono essere le conseguenze di un'infezione incurabile e per questa ragione è importante che venga data sufficiente attenzione all'AMR. Attenzione che, al contrario, al momento sembra insufficiente, soprattutto se si tiene conto che, secondo alcune previsioni, a partire dal 2050 potrà causare la morte di 10 milioni di persone l'anno, oltre ad un aumento dei costi sanitari annuali nell'ordine di miliardi di dollari. La scoperta degli antibiotici il secolo scorso ha rivoluzionato il trattamento delle infezioni di origine batterica, ma senza un'azione sufficientemente veloce si rischia che queste conquiste vengano vanificate.

Questo elaborato, suddiviso in tre capitoli, si pone come obiettivo quello di presentare in modo sintetico ma chiaro la situazione attuale riguardante l'AMR, i possibili sviluppi futuri e le *policy*, in particolare indirizzate all'incentivazione della ricerca, che potrebbero contribuire ad alleviare questo problema.

Nel **Capitolo 1** si esamineranno cause e conseguenze del fenomeno dell'AMR, prendendo in considerazione anche i dati relativi al consumo degli antibiotici.

Nel **Capitolo 2**, dopo aver brevemente illustrato il funzionamento dell'innovazione in ambito farmaceutico, si delineeranno le caratteristiche del processo di sviluppo degli antibiotici esaminandone in particolare quegli aspetti che rendono non remunerativo e scarsamente attrattivo il settore per le imprese private.

Nel **Capitolo 3**, partendo dalle analisi dei precedenti capitoli, si presenteranno le principali aree di intervento individuate dai *policy-makers* e dalla comunità scientifica, soffermandosi sulla letteratura riguardante i meccanismi economici di incentivazione della ricerca e sviluppo, che negli ultimi vent'anni ha visto aumentare esponenzialmente il numero di pubblicazioni e anche la nascita di progetti innovativi che cercano di mettere in pratica i suggerimenti degli esperti.

CAPITOLO 1

L'antimicrobico resistenza: un problema di salute globale

1.1 L'antimicrobico resistenza: un'introduzione

1.1.1 Cos'è l'antimicrobico resistenza?

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la resistenza agli antimicrobici (AMR – *Antimicrobial Resistance*) “si verifica quando batteri, virus, funghi e parassiti cambiano nel tempo e non sono più suscettibili ai farmaci, rendendo le infezioni più difficili da curare e aumentando il rischio di diffusione di malattie”^[1]. Si tratta di fenomeno naturale, un meccanismo biologico grazie al quale questi microorganismi sono in grado di evolvere e sviluppare la capacità di resistere agli antimicrobici, che, non riuscendo più ad ucciderlo o ad impedirne la proliferazione, diventano inefficaci. Alla famiglia degli antimicrobici appartengono vari tipi di medicinali: antivirali, antimicotici, antiparassitari e, infine, antibiotici^[1]. In questo elaborato si farà riferimento principalmente a questi ultimi, ma si continuerà ad usare l'abbreviazione AMR in quanto di uso comune.

Gli antibiotici sono vitali per la medicina moderna. Vengono comunemente impiegati “non solo per il trattamento di infezioni batteriche già in corso, ma anche a scopo preventivo in numerose procedure mediche, quali la chemioterapia o i trapianti di organi”^[2]. Qualora gli antibiotici esistenti non fossero più efficaci, anche infezioni comuni o ferite minori potrebbero risultare più difficili, o addirittura impossibili, da curare, e potrebbero causare gravi complicanze o la morte del paziente. In mancanza di un'azione rapida e adeguata, a livello mondiale, si rischia quindi di giungere ad “un'era post-antibiotica nella quale infezioni che oggi sono facilmente risolvibili tornerebbero ad essere, come in passato, letali”^[3].

Secondo le stime dell'OMS, nel peggiore degli scenari, ossia nel caso in cui non si mettano in atto efficaci strategie per contrastare il fenomeno, a partire dal 2050 l'AMR potrebbe causare la morte di 10 milioni di persone l'anno, che andrebbero ad aggiungersi alle 2,4 milioni di morti avvenute tra il 2015 e 2050^[4].

Visti i dati preoccupanti, non sorprende che l'antimicrobico resistenza figurì tra i “dieci problemi più rilevanti per la salute globale che è necessario affrontare nel 2021”^[5]. È da tempo che l'OMS si sta impegnando su questo fronte, con la prima risoluzione concernente l'AMR risalente al 1998, e sta esortando i singoli paesi ad elaborare e adottare dei Piani d'Azione

Nazionali (NAPs – *National Action Plans*)^{[6],[7]}. Con la pubblicazione del *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*^[3], nel 2015, sono state definite cinque linee d'azione da seguire per combattere il problema, finalizzate a:

1. “migliorare i livelli di consapevolezza attraverso informazione ed educazione efficaci rivolti al personale sanitario e alla popolazione generale;
2. rafforzare le attività di sorveglianza;
3. migliorare la prevenzione e il controllo delle infezioni;
4. ottimizzare l'uso degli antimicrobici nel campo della salute umana e animale;
5. sostenere ricerca e innovazione”^[10].

Nel 2017, inoltre, è stato pubblicato un documento che individua e categorizza i batteri antibiotico-resistenti che rappresentano una grave minaccia per la salute pubblica, per i quali è necessario sviluppare rapidamente nuove terapie^[8].

Infine, è importante sottolineare che la problematica dell'antibiotico-resistenza non è limitata alla salute umana. L'uso degli antibiotici, infatti, è ampiamente diffuso anche in campo veterinario e in agricoltura. Per questa ragione è fondamentale un approccio *One Health*, che si basa sull'integrazione di discipline diverse e promuove interventi coordinati nei diversi ambiti, includendo la zootecnia, l'agricoltura e l'ambiente^{[1],[9]}.

1.1.2 Fattori che contribuiscono allo sviluppo e diffusione dell'antibiotico-resistenza

Lo sviluppo della resistenza da parte dei batteri è un fenomeno che non possiamo fermare, essendo una conseguenza naturale e inevitabile della pressione selettiva esercitata dai farmaci^[10]. Allo stesso tempo, però, è importante cercare di rallentare l'insorgenza e la propagazione, prestando attenzione a quei fattori che ne facilitano la diffusione. Più i batteri entrano in contatto con gli antimicrobici, più è probabile che diventino resistenti. Come si può osservare in **figura 1.1** l'esposizione può avvenire in numerosi contesti: quello della medicina di comunità, quello ospedaliero, quello animale, quello agricolo oppure quello ambientale. È l'uso inappropriato degli antibiotici, ossia una prescrizione eccessiva, insufficiente o non adatta al tipo di batterio, ad essere la causa principale del crescente livello di resistenza^[11].

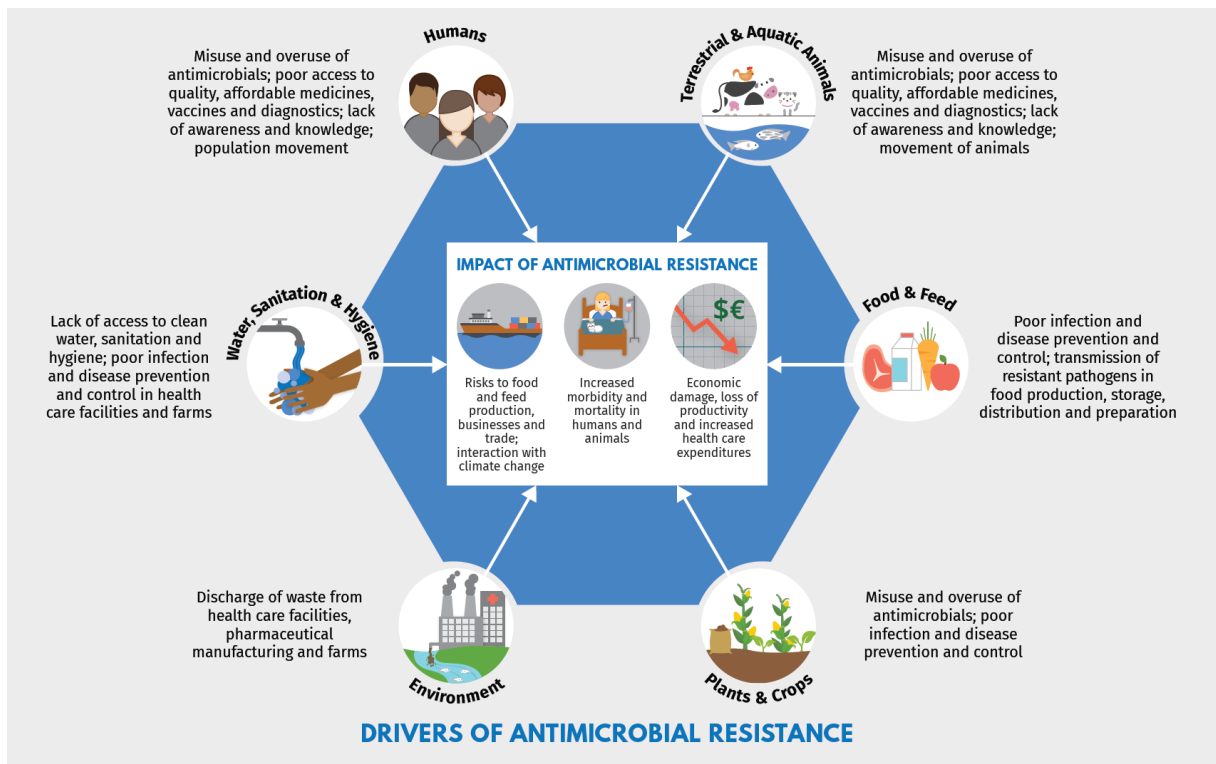


Figura 1.1 Fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'antimicrobico-resistenza (Fonte: WHO, *No Time to Wait: Securing the Future from Drug Resistant Infections*, p. 5)

Per quanto riguarda gli antibiotici per uso umano, si stima che tra il 45% e il 90% delle prescrizioni in medicina generale non rispettino le linee guida^[11]. L'uso scorretto di tali medicinali per uso umano è dovuto a varie ragioni che vedono coinvolti sia i produttori, che i medici, che i consumatori. I produttori hanno tutto l'interesse a promuovere l'utilizzo dei loro prodotti, attraverso campagne pubblicitarie, per incrementare i propri profitti. I medici, invece, tendono a prescrivere troppi antibiotici per diversi motivi: in molti casi non dispongono di strumenti diagnostici in grado di identificare l'infezione (se batterica o virale, se resistente o no), in altri vogliono evitare potenziali complicanze o temono fallimenti nelle cure, in altri ancora desiderano soddisfare le aspettative dei pazienti. I consumatori, infine, spesso non hanno sufficienti conoscenze in materia e tendono a non aderire alla prescrizione medica, ad esempio sospendendo la terapia antibiotica in anticipo o, nei paesi dove questo è possibile, ad automedicarsi e assumere antibiotici anche quando non necessario (ad esempio per curare infezioni virali)^[11].

Anche l'agricoltura e l'allevamento sono settori critici, basti pensare che "l'80% degli antibiotici venduti negli Stati Uniti viene somministrato ad animali di allevamento, per incentivarne la crescita o come profilassi per prevenire infezioni"^[12]. Questa era una pratica diffusa anche in Europa, prima che nel 2006 fosse bandito l'uso degli antibiotici per promuovere la crescita negli animali da produzione alimentare^[13]. Inoltre, nel 2018 è stato introdotto un nuovo regolamento che "limita l'uso degli antibiotici ai singoli animali, solo

quando raccomandato da un veterinario, vietandone l'uso preventivo su interi gruppi di animali”^[102].

Gli antibiotici possono raggiungere le comunità microbiche presenti nell'ambiente e favorire lo sviluppo della resistenza anche attraverso le acque di scarico; in assenza di appropriate misure igieniche e sanitarie, specialmente nei paesi in via di sviluppo, è facile che avvengano contaminazioni^[14].

1.2 Conseguenze dell'antibiotico-resistenza

Per illustrare le conseguenze dell'antibiotico resistenza, sia dal punto di vista della salute umana che da quello economico, si farà riferimento a quanto proposto da Ouakrim *et al.* in *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*^[15] e Ouakrim *et al.* in *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*^[14]. Solo avendo una chiara idea dell'impatto dell'AMR sulla salute, sull'economia e sull'intera società, sarà possibile sviluppare delle politiche adatte a mitigarne le conseguenze nel lungo termine. È importante, però, fare una premessa: essendo l'AMR un fenomeno complesso che ha ripercussioni sull'intero sistema sanitario, la stima dei suddetti effetti non è di certo facile. Spesso le valutazioni economiche si limitano ad analizzare le infezioni dovute a qualche specifico tipo di batterio, senza considerarne le implicazioni su altre procedure mediche, e, partendo da dati eterogenei, arrivano a conclusioni non comparabili. In questo paragrafo verranno presentati i risultati degli studi più rilevanti, ma è importante tenere a mente le loro limitazioni in termini di generalizzabilità dei risultati^{[14],[16]}.

1.2.1 Effetti sulla salute

Gli effetti dell'antibiotico resistenza sulla salute umana si manifestano con, oltre ad un maggior numero di infezioni, “una minore efficacia delle cure mediche e un aumento di morbilità e mortalità”^[15].

Il modello sviluppato dall'OECD nel 2018^[14], che prende in considerazione 33 paesi (i 28 paesi dell'Unione Europea¹, oltre a Norvegia, Islanda, Australia, Canada e Stati Uniti), stima che in tali paesi l'AMR sia causa di 60.000 decessi all'anno. In **figura 1.2** si possono vedere il numero medio di decessi e il tasso di mortalità per ogni paese preso in considerazione. È preoccupante vedere come l'Italia, “con una media di 18,1 morti per 100.000 persone, si attesti come il paese con la più alta mortalità, seguita da Grecia, Portogallo, Stati Uniti e Francia”. Come si può osservare dalla **figura 1.3** i paesi dell'Europa del Sud soffrono anche del maggior carico di

¹ In questo elaborato si farà riferimento all'UE28, nonostante la *Brexit*.

malattia (o *burden of disease*, come inteso dal glossario OMS^[17]), con il più alto numero di DALY per 100.000 persone persi annualmente. Tra tutti i paesi esaminati, si stima che l'antimicrobico resistenza causi ogni anno la perdita di 1,75 milioni di DALY, di cui 1 milione nell'Unione Europea^[14].

Secondo uno studio di Cassini *et al*^[18], nel 2015 l'impatto dell'AMR sulla popolazione dell'UE "ammontava a 170 DALY per 100.000 persone ed è stato comparabile a quello, cumulato, di influenza, tubercolosi e HIV".

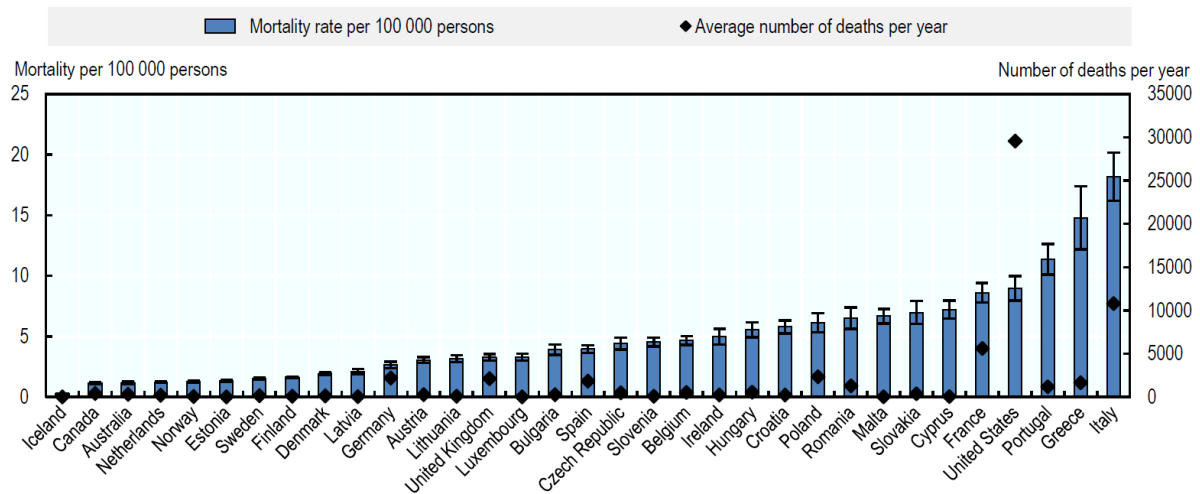


Figura 1.2 Numero medio di morti per AMR all'anno – 2015-2050 (Fonte: WHO, *Stemming the superbug tide*, p. 115)

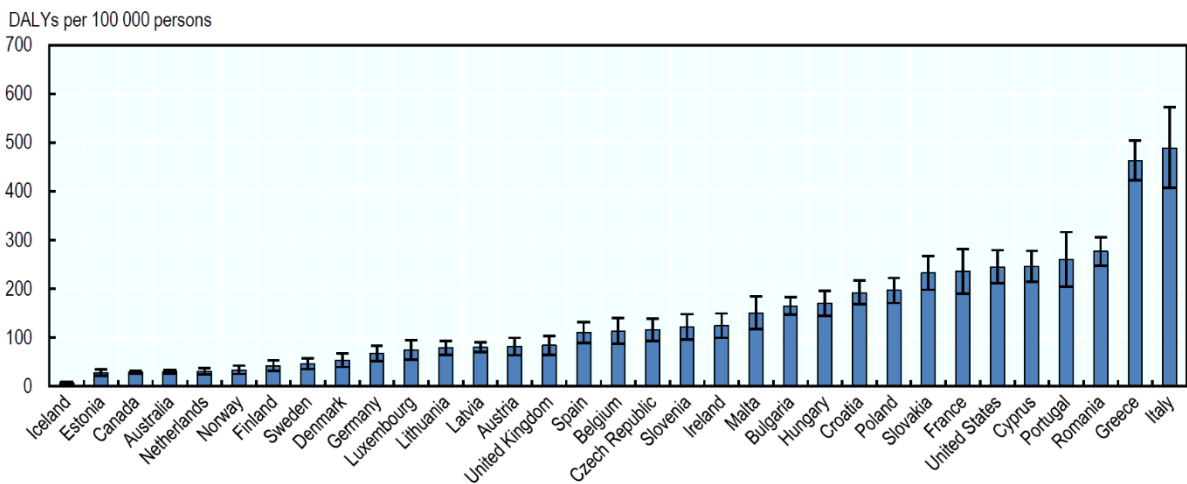


Figura 1.3 Carico di malattia annuale medio in DALY dovuto all'AMR – 2015-2050 (Fonte: WHO, *Stemming the superbug tide*, p. 116)

Per quanto riguarda le ripercussioni su altre procedure mediche, inoltre, allo studio dell'OECD già menzionato^[14], si aggiunge quello di Teillant *et al.* (2015)^[19]. Entrambi evidenziano la gravità delle potenziali conseguenze dell'AMR su alcune delle più comuni operazioni

chirurgiche e chemioterapie immunosoppressive. È stato dimostrato che negli Stati Uniti “una riduzione del 30% nell’efficacia della profilassi antibiotica per questo tipo procedure comporterebbe 120.000 infezioni del sito chirurgico e infezioni post-chemioterapia aggiuntive ogni anno”, oltre a 6.300 decessi dovuti a infezioni^[19]. In Europa, invece, si prevedono “tra le 44.000 e 439.000 infezioni post-operatorie in più ogni anno, con una riduzione del 10% e del 100%, rispettivamente, dell’efficacia della profilassi antibiotica”^[14].

1.2.2 Effetti economici

In termini economici l’AMR è un’externalità negativa, ossia un effetto indesiderato - e non adeguatamente compensato - su terze parti, risultante dall’uso degli antimicrobici per curare le infezioni. Questo significa che l’uso di antibiotici in un paziente non ha effetti solo su quel paziente specifico, ma andrà ad impattare anche il benessere di altri. Come ci insegna la teoria economica, un bene che genera externalità negative è solitamente prodotto/consumato in quantità più elevate di quelle che sarebbero ottimali. È proprio quello che sta accadendo nel nostro caso: gli agenti economici, non tenendo in considerazione gli effetti delle proprie azioni sugli altri, si ritrovano a fare un uso eccessivo, e spesso sconsiderato, di antibiotici.

I principali studi, tra i più recenti, che hanno cercato di stimare le dimensioni di questi effetti sono stati effettuati dalla Banca Mondiale^[20], dall’OECD^[14] e da due società di consulenza, RAND^[21] e KPMG^[22].

Da un primo punto di vista, quello della spesa sanitaria, i costi aggiuntivi dell’AMR sono influenzati da molti fattori, ad esempio la gravità delle infezioni resistenti, se vengono inizialmente prescritti antibiotici inefficaci e il ritardo con cui viene riconosciuta la resistenza di tale infezione, e quindi le cure aggiuntive richieste^[15]. Lo studio già citato dell’OECD stima che l’antibiotico-resistenza costerebbe, ai paesi inclusi nell’analisi, 3,5 miliardi di dollari PPP all’anno, di cui 1,5 miliardi solamente nell’Unione Europea. In termini di *Extra Hospital Days* (EHD) risulterebbe in più di 700 milioni di EHD per anno, di cui 568 milioni nell’Unione Europea. Sia per quanto riguarda la spesa sanitaria che per gli *Extra Hospital Days* l’Italia risulta, tristemente, in testa alle classifiche, con 662.000 dollari PPP per 100.000 persone e quasi 2.300 EHD per 100.000 persone dovuti all’AMR^[14]. Anche il report della Banca Mondiale prevede un notevole impatto sui costi sanitari, che aumenteranno di una cifra compresa tra 300 e 1.200 miliardi, a seconda dello scenario (*low-impact* o *high-impact* AMR)^[20].

Da un secondo punto di vista, quello dei costi sociali a lungo termine, diversi studi hanno cercato di calcolare le conseguenze di più elevate morbilità e mortalità su forza lavoro e

produttività. Una salute cagionevole costringerebbe i lavoratori ad assentarsi dal lavoro più frequentemente e si tradurrebbe in mancato reddito; morti premature significherebbero una riduzione della forza lavoro. Dalle stime di RAND, nel 2050, a seconda del tasso di resistenza, “la diminuzione totale di persone in età lavorativa sarebbe compresa tra 11 e 444 milioni”^[21]. Da una prospettiva macroeconomica, inoltre, essendo la “forza lavoro una delle variabili chiave per la crescita economica”^[15], ci si aspetta un notevole impatto anche sul PIL. Considerando l’intera economia globale la società di consulenza KPMG ha previsto che, con un tasso di resistenza del 100% e il raddoppio del tasso di infezione, nel 2050 si osserverebbe una riduzione del PIL globale di circa 14 mila miliardi di dollari^[22]. Secondo il report della Banca Mondiale già menzionato in precedenza, da ora al 2050 la riduzione annuale del PIL globale dovuta all’AMR potrebbe equivalere o superare quella provocata dalla crisi finanziaria del 2008-2009. Ne risentirebbero in particolare i paesi a basso reddito, che nel peggiore dei casi vedrebbero il loro PIL diminuire di più del 5% (rispetto ad una media globale del 3,8%); questo non farebbe altro che esacerbare le disuguaglianze tra paesi sviluppati e in via di sviluppo^[20]. Nonostante l’eterogeneità degli studi condotti finora, che spesso prendono in considerazione dati e misure non comparabili, appare evidente la necessità e l’urgenza di interventi mirati a contrastare la resistenza^[14].

1.3 L’uso (e abuso) degli antibiotici

Come visto nei precedenti paragrafi, ed in particolare nel *paragrafo 1.2.1*, gli antibiotici sono usati in vari settori e il loro uso improprio è tra le principali determinanti della crescita del tasso di AMR. In questo paragrafo si cercherà di presentare la situazione attuale per quanto riguarda l’uso degli antibiotici, sia da un punto di vista globale che italiano.

1.3.1 Nel mondo

Nei paesi OECD, il consumo di antibiotici ad uso umano ha registrato un aumento significativo a partire dal 1980, in particolare dal 1980 al 1995; in seguito, nella maggior parte di questi paesi il consumo è rimasto stabile^[14]. Globalmente, invece, “dal 2000 al 2015 il consumo di antibiotici è aumentato del 65%, passando da 21,1 a 34,8 miliardi di DDD (*Defined Daily Doses*) in termini assoluti, e del 39%, passando da 11.3 a 15.7 DDD per 1,000 abitanti al giorno, in termini relativi”^[23]. Questo aumento è dovuto prevalentemente al consumo dei paesi a basso e medio reddito (LMIC – *Low- and middle-income countries*), che sta convergendo verso quello dei paesi ad alto reddito (HIC – *High-income countries*), seppur

rimanendo inferiore. In testa alla classifica del 2015, in termini di consumo di antibiotici, troviamo India, Cina e Pakistan tra i LMIC, e Stati Uniti, Francia e Italia tra i HIC^[23].

Da un report dell'OMS del 2018^[24] emerge che nella maggior parte dei paesi gli antibiotici più utilizzati sono l'amoxicillina e la sua combinazione con l'acido clavulanico, entrambi appartenenti alla categoria Access della classificazione AWaRe. Tale classificazione è stata introdotta nel 2017 dall'OMS per supportare l'uso appropriato e il monitoraggio degli antibiotici. Nel gruppo Access sono compresi quegli antibiotici che sono normalmente usati per le infezioni più comuni e sembrano avere una bassa capacità di far emergere la resistenza. Alla categoria Watch appartengono gli antibiotici che hanno una più alta probabilità di far sviluppare batteri resistenti, il cui uso dovrebbe essere monitorato. Quelli del gruppo Reserve, invece, dovrebbero essere utilizzati con parsimonia, solo come ultima possibilità terapeutica, quando si è in presenza di un'infezione causata da un batterio multiresistente e gli altri antibiotici usati non hanno avuto successo nell'eradicarlo^[25].

Uno studio guidato dai ricercatori del CDDEP (*Center for Disease Dynamics, Economics & Policy*) di Washington D.C. mostra come, nel periodo dal 2000 al 2015, sia quasi raddoppiato il consumo degli antibiotici nella categoria Watch. Nei 76 paesi analizzati il consumo pro-capite è aumentato in media del 90,9% (da 3,3 a 6,3 DDD per 1000 abitanti al giorno) per la categoria Watch e del 26,2% (da 8,4 a 10,6 DDD per 1000 abitanti al giorno) per la categoria Access. Anche in questo caso appare una differenza tra i paesi HIC e LMIC: sono questi ultimi, infatti, a registrare un più alto incremento nel consumo di antibiotici Watch (165,0% per i LMIC e 27,9% per i HIC)^[26].

1.3.2 In Italia

Tra i Paesi europei l'Italia è la nazione che, insieme alla Grecia, presenta la più elevata diffusione di batteri resistenti. Questo è dovuto principalmente ad un uso improprio degli antibiotici: tale categoria di farmaci, infatti, risulta essere quella più utilizzata nella popolazione^[27]. I dati dell'ultimo Eurobarometro sull'AMR ci mostrano come quasi la metà degli italiani intervistati (47%) abbiano assunto antibiotici nell'ultimo anno, un numero nettamente superiore alla media europea (32%)^[28].

Secondo il report dell'AIFA sull'uso degli antibiotici in Italia “nel 2019 il consumo complessivo, pubblico e privato, di antibiotici in Italia è stato pari a 21,4 DDD/1000 abitanti *die*”, invariato rispetto al 2018. Nonostante la spesa pro capite nazionale (13,9 euro) sia in calo, nel complesso in Italia si continua a farne un uso maggiore rispetto a molti Paesi europei. Riprendendo la classificazione AWaRe dell'OMS, dall'analisi della distribuzione del consumo

di antibiotici risulta che più del 50% delle prescrizioni non concerneva un antibiotico della categoria Access. Fortunatamente, però, “l’incidenza del consumo di antibiotici di ultima istanza... è minima, perché nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci di uso esclusivamente ospedaliero” [27].

Infine, il rapporto ESVAC del 2018 evidenzia come l’Italia sia il secondo paese in Europa in termini di vendite complessive di agenti antimicrobici per uso veterinario[29].

CAPITOLO 2

L'innovazione farmaceutica e lo sviluppo di nuovi antibiotici

2.1 L'innovazione nel settore farmaceutico

A partire dall'aspirina Bayer fino ad arrivare alle più moderne medicine è indubbio che la scoperta e il conseguente uso di nuovi prodotti farmaceutici abbia aiutato ad “estendere la vita media dell'uomo e a ridurre il *burden of disease*”^[30]. Secondo uno studio del 2005, “lo sviluppo di nuovi farmaci tra il 1986 e il 2001 ha incrementato la speranza di vita media negli Stati Uniti di una settimana all'anno”^[31].

Non è facile identificare una molecola che abbia proprietà terapeutiche senza essere tossica o causare gravi effetti collaterali. Agli albori del settore farmaceutico il principale metodo per individuarle era il cosiddetto *trial-and-error*: si cercavano nuove sostanze, in natura o attraverso la sintesi in laboratorio, e si testava la loro efficacia. A partire dagli anni '70 si cominciò ad adottare un processo di progettazione razionale del farmaco (*rational drug design*), in seguito ai progressi delle conoscenze scientifiche, che permisero agli scienziati di individuare le molecole da testare sulla base di assunzioni teoriche riguardanti le potenziali proprietà terapeutiche. Tecnologie quali la cristallografia ai raggi X, la risonanza magnetica nucleare, e i più recenti metodi genetici e computazionali non hanno fatto altro che facilitare la scoperta di nuove sostanze^[30].

In seguito all'individuazione della molecola, e ad un eventuale test *in vitro*, il percorso per arrivare al mercato è ancora lungo e disseminato di ostacoli. Si comincia con la sperimentazione preclinica, che consiste nell'effettuare test sugli animali, dai lombrichi alle scimmie, superata la quale si giunge alla sperimentazione sull'uomo, ossia la fase della sperimentazione clinica. Quest'ultima è a sua volta divisa in tre fasi. Durante fase I il farmaco viene somministrato a volontari sani per verificarne la sicurezza e valutarne le modalità di azione. Le sostanze che mostrano un livello di tossicità accettabile passano alla fase II, durante la quale vengono somministrate ad un gruppo di pazienti “affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato”^[32]. La fase III, invece, ha inizio dopo che è dimostrato l'effetto terapeutico del medicinale; consiste in “studi clinici controllati randomizzati”, coinvolge centinaia o migliaia di pazienti ed è solitamente la più costosa. Viene testata l'efficacia del farmaco rispetto “ad un placebo, ad altri farmaci usati per quella patologia o a nessun trattamento”^[32]. Nel caso in cui

quest'ultima fase di risultati positivi il farmaco viene sottoposto allo scrutinio di enti quali l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) o la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti per l'approvazione. Successivamente, in seguito all'immissione in commercio, si svolge la fase IV, detta anche "sorveglianza post marketing", che serve a fornire ulteriori dati e informazioni sul farmaco^{[30], [32]}.

Tale processo può essere estremamente lungo, incerto e dispendioso. Secondo uno studio del 2003^[33] la percentuale dei farmaci che riescono a superare la fase III, dalla fase I, è solamente del 21,5% e, secondo uno studio più recente^[34], solamente il 9,6% dei farmaci che entrano nella fase I vengono approvati dalla FDA. L'intero processo per introdurre un medicinale nel mercato è estremamente costoso, si stima infatti che il costo medio sia compreso tra i 92 e gli 883,6 milioni di dollari^[35].

Visti i costi molto elevati, per incentivare le industrie farmaceutiche a innovare, spesso i governi assegnano dei brevetti che permettono al produttore di agire in regime di monopolio legale per un periodo di tempo limitato, favorendo così il recupero delle spese e il conseguimento di profitto.

2.2 La *pipeline* di sviluppo degli antibiotici

Come tutti gli altri farmaci, per raggiungere il mercato un antibiotico deve attraversare tutte le varie fasi descritte nel *paragrafo 2.1*. È un processo complesso e costoso che, nel caso degli antibiotici, per ragioni di carattere scientifico, economico e normativo, spesso rischia di non essere remunerativo, anzi, di generare perdite. Solitamente l'innovazione a cui puntano le industrie farmaceutiche è quella che, potenzialmente, genererà maggiori profitti: si parla di *induced innovation*. Visti gli alti costi di R&S dei farmaci, si tende a convogliare gli investimenti verso le cure "più remunerative", e spesso intere categorie di malattie vengono trascurate (ne sono esempi famosi le malattie tropicali o i cosiddetti *orphan diseases*). Un fenomeno simile sta accadendo anche nel settore degli antibiotici che, negli ultimi vent'anni, ha visto ridursi notevolmente il numero di grandi compagnie farmaceutiche impegnate nella ricerca di nuove terapie antibiotiche: si è passati infatti da 18 a 4 (GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca e Sanofi-Aventis)^[36]. A loro sono subentrate piccole e medie imprese (PMI), che però non "dispongono di fondi sufficienti per intraprendere progetti di ricerca molto costosi e per questo motivo spesso si limitano a rivisitare le sostanze antibiotiche esistenti"^[37]. Un problema pressante, infatti, è quello di riuscire a trovare categorie di antibiotici completamente nuove, con modalità d'azione diverse, che avrebbero quindi una più bassa probabilità di far emergere la resistenza. Dall'annuale *Antibacterial Pipeline Report* dell'OMS^[38] emerge che,

nonostante dal 2017 undici nuovi antibiotici siano riusciti ad arrivare al mercato, questi non sono sufficienti per far fronte alla sfida dell'aumento dell'antibiotico resistenza. Solamente due di questi, infatti, possono essere considerati appartenenti ad una nuova classe di antibiotici, mentre gli altri sono semplicemente dei “derivati di classi già esistenti, che offrono un beneficio clinico limitato rispetto ai trattamenti in uso”^[38] e rischiano di diventare velocemente inefficaci contro batteri resistenti. Uno studio simile condotto da Pew Trusts^[39], che periodicamente conduce un'analisi della *pipeline* antibiotica, non fa altro che confermare i risultati del report dell'OMS e sottolinea come più del 95% degli antibiotici correntemente in fase di sperimentazione clinica siano studiati da imprese di piccole e medie dimensioni. Al momento sono in fase di sviluppo clinico “43 antibiotici, di cui 26 attivi contro uno dei patogeni prioritari individuati dall'OMS, 12 contro *M. tuberculosis* e cinque contro *C. difficile*”^[38]. Oltre alle terapie antibiotiche classiche si stanno studiando anche “27 farmaci antibatterici non tradizionali: nove anticorpi, quattro batteriofagi ed enzimi derivati dai fagi, otto modulatori del microbioma, due agenti immunomodulatori e quattro di altro tipo”^[38]. Sfortunatamente, “nessuno tra gli antibatterici in via di sviluppo cerca di trovare soluzione al problema dei batteri Gram-negativi multi- o pan-resistenti”^[38].

Il processo di sviluppo di un farmaco, però, è lungo: per la sperimentazione clinica, in media, sono richiesti dai 3 ai 5 anni, a cui si aggiungono altri 3-5 anni per ottenere l'approvazione dalle autorità competenti. Inoltre, anche nel caso degli antibiotici la percentuale di sostanze che riescono ad arrivare dalla fase I alla commercializzazione è piuttosto bassa (11,8%)^[37]. Tenuto conto della “durata del processo e dell'alto tasso di fallimento”, da questa *pipeline* composta da 43 antibiotici, ci si aspetta che “nell'arco dei prossimi cinque anni solo otto nuovi antibiotici possano farcela ad essere approvati”^[38].

Per quanto riguarda i farmaci alternativi agli antibiotici, invece, Czaplewski *et al.*^[40] ritengono che potranno essere utili come terapie aggiuntive o preventive, ma che saranno necessari ancora “più di 1,5 miliardi di dollari e oltre 10 anni per testare e sviluppare tali alternative”.

2.3 Ostacoli allo sviluppo di nuovi antibiotici

Le barriere che rendono più difficile lo sviluppo di nuovi antibiotici sono numerose e principalmente di “natura scientifica, economica, normativa e sociale”^{[41],[42]}. Si ritiene che quelle economiche siano le più rilevanti^[43], ma tali categorie di ostacoli non si possono considerare separatamente dato che interagiscono tra loro lungo tutto il processo di sviluppo. Per illustrarle più in dettaglio si seguirà un approccio simile a quello di Chorzelski *et al.*^[44] (in

[37]), rappresentato graficamente in **figura 2.1**, che identifica i vari ostacoli per (e li attribuisce a) ciascuna fase della catena del valore degli antibiotici.

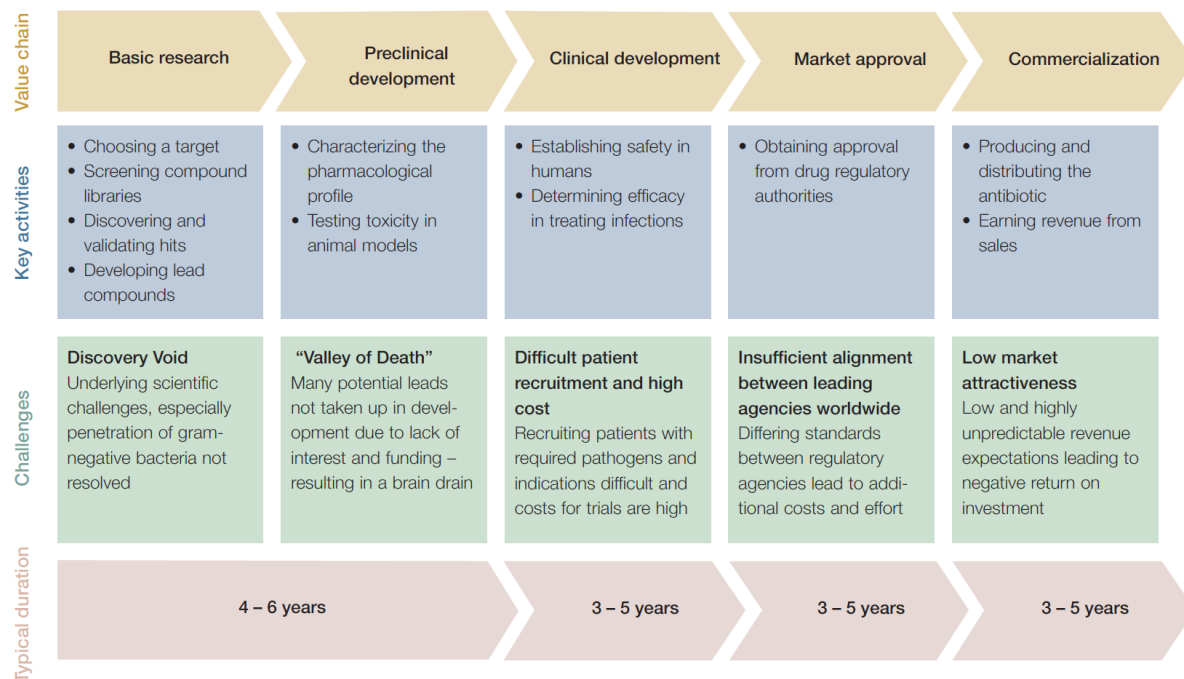


Figura 2.1 Catena del valore degli antibiotici (Fonte: WHO, *Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: the need for a One Health – One Europe – One World Framework*, p. 17)

2.3.1 Ostacoli alla scoperta e alla ricerca di base

La ricerca di base è caratterizzata da quello che viene definito un *“discovery void”*^[37]. Si tratta infatti di una fase caratterizzata da un alto rischio: “si stima che siano comprese tra l’1,5% e il 3,5% le sostanze che dalla ricerca di base riescono ad essere commercializzate”^[15] e che i costi della fase preclinica di ricerca e sviluppo rappresentino il 45% dei costi totali^[45]. Dal punto di vista scientifico, non è facile “trovare molecole che siano tossiche per i batteri, ma allo stesso tempo stabili e non (troppo) tossiche per il paziente”^[42]. Nonostante l’avanzamento della tecnologia ci fornisca nuovi modi (ad esempio l’uso dell’intelligenza artificiale^[46]) per predire quali molecole potrebbero avere proprietà antibatteriche, ciò non è sufficiente. Essendo diminuiti notevolmente gli investimenti privati nella ricerca di base, questa fase è dominata dalle università e da altre istituzioni pubbliche, che spesso non dispongono di risorse e fondi per passare alla fase di sperimentazione preclinica^[37]. Quest’ultima fase è conosciuta anche come la *“valle della morte”* (*“valley of death”*)^[47], perché i potenziali farmaci individuati durante la ricerca di base spesso non riescono a raggiungere la fase di sperimentazione clinica.

2.3.2 Ostacoli alla sperimentazione clinica

Come indicato nel report dell'OMS^[37], per gli antibiotici “una volta raggiunta la sperimentazione clinica, il tasso di successo aumenta notevolmente ed è anche più alto rispetto ad altri farmaci”. Il maggiore ostacolo in questa fase è rappresentato dai costi molto elevati, spesso proibitivi per le PMI. Si stima che, per portare un antibiotico dalla fase I alla fase III, i costi siano di circa 132 milioni di dollari, che potrebbero aumentare di ulteriori 146 milioni tenendo conto anche della fase IV^[48]. Un'altra difficoltà è data dal fatto che “non è logisticamente semplice trovare pazienti affetti da infezioni batteriche acute che possano prendere parte ai test, a causa della mancanza di strumenti diagnostici per identificarli e della finestra temporale breve entro la quale dovrebbero assumere il medicinale”^[43].

2.3.3 Ostacoli all'approvazione e alla commercializzazione

Non è impresa facile per le case farmaceutiche vedere il proprio farmaco approvato da tutti gli enti governativi del globo deputati a tale scopo. Questi enti, di cui sono un esempio - oltre ai già menzionati EMA e FDA - l'Agenzia dei Prodotti Farmaceutici e dei Dispositivi Medici giapponese (PDMA) e la cinese *National Medical Products Administration* (NMPA), differiscono in merito alle procedure e ai requisiti richiesti per l'approvazione. Tali differenze risiedono principalmente nei “criteri di individuazione dei pazienti, nella definizione degli endpoint clinici, nella specifica dei parametri statistici e nelle regole per le approvazioni rapide”^[43].

Se è complesso il processo di approvazione dei farmaci, altrettanto difficoltoso può ritenersi il procedimento di determinazione dei prezzi di vendita degli antibiotici. Si devono conciliare esigenze di diversa natura: l'interesse pubblico a mantenerli bassi, in modo da rendere i farmaci accessibili a tutti, deve accordarsi con l'interesse dei produttori, i quali devono coprire i costi e possibilmente generare utili. L'interesse pubblico in molti paesi viene salvaguardato da iniziative di *stewardship* e da agenzie governative (per esempio l'Agenzia Italiana del Farmaco in Italia o il *National Institute for Health and Care Excellence* nel Regno Unito) che contribuiscono a determinare i prezzi, mentre i produttori possono incontrare difficoltà perché in genere le terapie antibiotiche sono di breve durata e quindi il numero di unità vendute non può essere altissimo. Vale a dire che se un prezzo basso viene abbinato a scarse vendite, i ricavi (che sono dati dal prodotto tra unità vendute e prezzo unitario) spesso non sono sufficienti a coprire i costi^[45]. A ciò si aggiungono i problemi di concorrenza nella fase della commercializzazione: i “vecchi” antibiotici sono già conosciuti dal pubblico, collaudati e funzionanti, nel senso che la maggioranza delle infezioni è ancora da essi trattabile^[42].

Infine, alcuni studiosi ritengono che, a partire dagli anni '80, sia rallentato così tanto lo sviluppo di nuovi antibiotici anche per ragioni sociali: si aveva l'impressione che il numero di antibiotici sul mercato fosse sufficiente e che, quindi, non fosse necessario dedicare molte risorse alla ricerca^{[45],[42]}.

CAPITOLO 3

Politiche per combattere l'AMR: un focus sulle strategie di rimborso per incentivare l'innovazione

Alla luce di quanto sin qui illustrato, in questo capitolo si presenteranno le principali aree di intervento per contrastare l'AMR ed evitare una crisi sanitaria globale. Dopo una breve rassegna delle principali politiche atte a promuovere l'uso razionale degli antibiotici, e di quelle per la prevenzione delle infezioni e per la sorveglianza, si approfondiranno in particolare le politiche per incentivare l'innovazione e rivitalizzare la *pipeline* antibiotica.

3.1 *Stewardship* antibiotica, prevenzione e controllo delle infezioni e sorveglianza

La *stewardship* antibiotica è stata definita come “la scelta, la dose e la durata ottimali di un trattamento antimicrobico, che si traducono nel miglior risultato clinico per il trattamento o la prevenzione dell'infezione, con la minima tossicità per il paziente e il minimo impatto sulla resistenza”^[49] o, più recentemente, come “un insieme coerente di azioni che promuovono l'uso responsabile degli antimicrobici”^[50]. Tre sono i suoi obiettivi: assicurarsi che i pazienti ricevano la cura più appropriata, prevenire l'uso eccessivo e scorretto degli antibiotici e, infine, minimizzare lo sviluppo della resistenza^[51].

Essendo l'AMR un fenomeno sfaccettato e multifattoriale, le iniziative di *stewardship* possono avere diversi destinatari, come ad esempio i professionisti sanitari operanti sia in ambito ospedaliero che in quello della medicina di comunità, la popolazione in generale o specifici gruppi di pazienti (dalle donne in gravidanza, agli anziani, ecc.)^[14].

In primo luogo, alla base di tutte le azioni troviamo l'educazione dei professionisti e la redazione di linee guida chiare ed *evidence-based*, come quelle proposte dall'iniziativa *Choosing Wisely*^[52], per guidare i medici nel loro lavoro^[11]. Iniziative di *stewardship* possono essere implementate sia in ambito ospedaliero che in medicina generale, anche se è in quest'ultimo contesto che vengono prescritti la maggior parte degli antibiotici (tre quarti di tutte le prescrizioni globali per uso umano^[14]). Le azioni adottate possono essere di natura “restrittiva” o “persuasiva”: le prime regolano in modo stringente la prescrizione, mentre le seconde mirano a cambiare il comportamento dei medici attraverso indicazioni non vincolanti^[53]. Tra le strategie più diffuse rientrano i test diagnostici rapidi e il metodo della

prescrizione ritardata: i primi aiutano i medici a identificare il tipo di infezione e a decidere, di conseguenza, se e quale terapia antibiotica prescrivere; il metodo della prescrizione ritardata, invece, prevede che la prescrizione del medico venga usata solamente qualche giorno dopo il suo rilascio, e solo se i sintomi non migliorano^[54]. Entrambe le strategie risultano essere sicure ed efficaci per le infezioni del tratto respiratorio^{[55],[56]}. In generale, si è osservato che le strategie di *stewardship* adottate per migliorare le modalità di prescrizione di antibiotici all'interno degli ospedali sono efficaci “nell'aumentare la conformità alle linee guida e nel ridurre la durata del trattamento antibiotico in modo sicuro, senza un aumento della mortalità”^[57]. Alcuni autori, però, hanno presentato un difetto dell'approccio restrittivo: in alcuni casi è stato efficace per “ridurre significativamente la spesa per la tipologia di antibiotico il cui uso è stato limitato, ma ha indotto un maggiore uso di quelli non limitati”^[51].

In secondo luogo, è fondamentale promuovere campagne di sensibilizzazione per informare ed educare la popolazione sul tema^[11]: sono ancora molte, infatti, le persone che ignorano aspetti fondamentali del funzionamento degli antibiotici (il 48% dei partecipanti ad un sondaggio in Europa non sa che gli antibiotici non sono efficaci contro i virus^[28]). Uno studio dimostra che “le aspettative dei pazienti, come percepite dai medici di base, influenzano le decisioni di questi ultimi in merito alla prescrizione”^[58]. Tali aspettative potrebbero convergere verso le raccomandazioni delle linee guida in seguito a efficaci campagne di informazione ed educazione.

Un altro ambito di intervento che, come la *stewardship* antibiotica, è uno dei pilastri del *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*^[3] (ed è incluso anche nel Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza^[59] italiano), è quello della prevenzione e controllo delle infezioni. In contesto ospedaliero non viene utilizzato un grande quantitativo di antibiotici, ma una percentuale modesta rispetto al consumo complessivo, però la nascita e la trasmissione di batteri antibiotico-resistenti negli ospedali rappresenta un serio problema^[7]. Lo sviluppo della resistenza, infatti, è favorito dall'uso di antibiotici concentrato su un numero di pazienti relativamente piccolo^[15], mentre la trasmissione delle infezioni è spesso veicolata dal personale sanitario^[60]. Uno studio dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha evidenziato che “il 6% dei pazienti europei contraggono un'infezione correlata all'assistenza (ICA)”^[61]. Per queste ragioni, è fondamentale l'adozione di misure di prevenzione e controllo efficaci, tra cui: pulizia e sanificazione degli ambienti ospedalieri, igiene delle mani, separazione dei pazienti infetti dagli altri e il controllo, in generale, di tutti coloro che entrano nell'ospedale^[7]. Anche i vaccini rappresentano una potente strumento contro l'AMR in quanto “insegnano al sistema immunitario come riconoscere e rispondere ad un patogeno (...)

diminuendo la gravità dell'infezione o prevenendola” e, di conseguenza, riducendo l'uso di antibiotici e l'AMR^[62].

Infine, la raccolta di dati e la loro elaborazione sono di estrema importanza per assicurarsi che le azioni implementate siano efficaci e, nel caso non stiano dando i risultati attesi, per adottare una strategia differente. Un sistema di sorveglianza dell'AMR può essere definito come “una procedura strutturata e sistematica per misurare la prevalenza o l'incidenza dell'AMR attraverso una sorveglianza continua o periodica eseguita con una metodologia definita e con indicatori specifici”^[63]. Uno studio del 2020^[64] ha identificato 71 sistemi di sorveglianza dell'AMR, di cui 64 nazionali e 7 internazionali. In Europa è presente l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net)^[65], mentre in Italia il sistema di sorveglianza che tiene conto delle infezioni (nell'uomo) viene gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)^[66], che si relaziona con l'europeo EARS-Net. Al momento i vari sistemi di sorveglianza adottano metodologie diverse, sono difficili da comparare e la maggior parte non prende in considerazione dati relativi alla resistenza negli animali o nell'ambiente^[64]. È per questa ragione che nel 2015 l'OMS ha introdotto il *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS), un'iniziativa che “fornisce un approccio standardizzato per la raccolta, l'analisi, l'interpretazione e la condivisione dei dati da parte dei paesi, cercando di sostenerne attivamente lo sviluppo delle capacità, e monitorare lo stato dei sistemi di sorveglianza nazionali”^[67].

3.2 Politiche per l'innovazione

Come introdotto nel *Capitolo 2*, a partire dagli anni '80 la *pipeline* antibiotica ha visto un notevole ridimensionamento ed è evidente come oggi non sia adeguata ad affrontare la problematica dell'AMR: alcuni esperti arrivano persino a dire che il modello di business degli antibiotici sia “rotto”^[68]. Si tratta a tutti gli effetti di un fallimento del mercato, che da solo non è in grado di raggiungere l'equilibrio ottimale, ed è necessario quindi un intervento esterno. Sono numerose le imprese operanti nel settore degli antibiotici che negli ultimi anni sono state costrette a dichiarare bancarotta: ciò ci fa capire quanto sia necessario un cambio di paradigma. Tra queste, un esempio rilevante è quello di Achaogen che, nonostante sia riuscita ad immettere nel mercato un nuovo antibiotico e abbia ricevuto più di 100 milioni di dollari di finanziamenti, ha dichiarato bancarotta nel 2019^[69]. Si stima che, “dal 1980 al 2009, il 43% degli antibiotici approvati siano stati successivamente ritirati dal mercato a causa delle basse vendite”^[70].

Tra le politiche per combattere l'antibiotico-resistenza, quelle che incentivano l'innovazione sono certamente le più rilevanti e le uniche che sembrano avere la possibilità di migliorare significativamente la situazione a lungo termine, evitando così milioni di morti ed una crisi sanitaria, introducendo nel mercato nuovi farmaci in grado di curare le nuove infezioni resistenti.

Le due categorie principali nelle quali sono solitamente classificati gli incentivi atti a favorire l'innovazione sono *push* e *pull*. In **figura 3.1** li possiamo vedere identificati e catalogati dalla *systematic review* di Renwick *et al.* del 2016^[71]. Quelli di tipo *push* “riducono i costi che le imprese devono sostenere per la ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici, distribuendo le spese tra più soggetti”^[71], riducendo di conseguenza i rischi associati all'eventualità che la sostanza individuata non riesca a superare tutte le fasi. Ne sono un esempio le sovvenzioni per la ricerca, le agevolazioni e gli incentivi fiscali e i partenariati pubblico-privati per una compartecipazione e collaborazione nella ricerca. Quelli di tipo *pull*, invece, premiano lo sviluppo di un antibiotico efficace e sicuro “incrementando o garantendo ricavi futuri”^[71]. Quest'ultima tipologia di incentivi viene a sua volta suddivisa in *outcome-based*, che come dice la definizione stessa va ad influire positivamente sul “risultato”, ossia i ricavi, ad esempio attraverso contributi monetari per l'ingresso nel mercato, e *lego-regulatory*, quali ad esempio procedure di approvazione velocizzate e l'estensione del periodo di protezione garantito dal brevetto^[71].

Push incentive strategies	
Supporting open access to research	Funding translational research
Grants for scientific personnel	Tax incentives
Direct funding	Refundable tax credits
Conditional grants	Product development partnership
Outcome-based pull incentive strategies	
End prize	Research tournament
Milestone prize	Advanced market commitment
Pay-for-performance payments	Strategic Antibiotic Reserve
Patent buyout	Service-availability premium
Payer license	
Lego-regulatory pull incentive strategies	
Accelerated assessment and approval	Anti-trust waivers
Market exclusivity extensions	Sui generis rights
Transferable intellectual property rights	Value-based reimbursement
Conservation-based market exclusivity	Targeted approval specifications
Liability protection	Priority review vouchers

Figura 3.1 Incentivi di tipo *push* e *pull* per l'incentivazione della R&S di antibiotici (Fonte: North J., *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*, p. 133)

Un'altra *systematic review*^[72], più recente, pubblicata nel 2021, è stata effettuata da Dutescu e Hillier per passare in rassegna la letteratura esistente al fine di individuare quali fossero le politiche di incentivazione dello sviluppo di antibiotici più promettenti e consigliate dagli esperti del settore. Da tale analisi è emerso che la strategia di incentivazione più popolare tra gli studiosi è quella di un modello ibrido, che include sia componenti *push* che *pull*. Ne sono un esempio il modello OMA (*Options Market Awards*) e il modello ACE (*Antibiotic Conservativeness and Effectiveness*). Subito dopo i modelli ibridi, per “popolarità”, troviamo le *Market Entry Rewards* (MER), facenti parte dei meccanismi *pull*.

Secondo Kozak e Larsen^[73] un incentivo ideale dovrebbe essere stabile (ossia “minimizzare gli effetti destabilizzanti sul mercato”), sostenibile (ossia essere interessante per le case farmaceutiche), sostenere la *stewardship* (ossia minimizzare l'uso inappropriato degli antibiotici) e promuovere l'innovazione.

Sono numerose le iniziative correntemente attive il cui obiettivo è quello di incentivare ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici. Tra le più importanti a livello internazionale troviamo “il *Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR), il *Global Antibiotic Research and Development Partnership* (GARDP), il *Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator* (CARB-X), la *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) e il *Global Antimicrobial Resistance Innovation Fund* (GAMRIF)”^[15]. Per un elenco più esaustivo e descrizioni più dettagliate di questi e altri enti e iniziative si può consultare *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*^[15] e *Simpkin et al.*^[74].

3.2.1 Incentivi di tipo *push*

I meccanismi *push* ritenuti più adatti a rifornire la *pipeline* antibiotica, secondo il report di DRIVE-AB^{II} ^[2], sono i finanziamenti diretti alla ricerca e i “*pipeline coordinators*”. A questi si aggiungono le agevolazioni e gli incentivi fiscali, le partnership per lo sviluppo di nuovi prodotti ed altri tipi di finanziamento diretto. Questi sono più facilmente implementabili rispetto ai meccanismi *pull*: non richiedono infatti né una nuova e riformata struttura del business corrente né rilevanti modifiche alle norme vigenti^[72].

Secondo un'analisi dell'OECD^[75] il “95% dei finanziamenti in R&S di antibiotici consiste in incentivi di tipo *push*”. Anche lo studio di *Simpkin et al.*^[74] ha evidenziato che la maggior parte degli incentivi correntemente usati sono di tipo *push*. Viene sottolineata inoltre una distribuzione non omogenea di tali incentivi lungo la catena del valore: le fasi che ricevono più

^{II} Un progetto di ricerca finanziato attraverso l'iniziativa europea *Innovative Medicines Initiative* (IMI)

finanziamenti sono quelle iniziali di ricerca di base e sperimentazione preclinica. Probabilmente questo accade perché “la ricerca di base è facilmente suddivisibile in più progetti che richiedono un minore impegno finanziario, a differenza della sperimentazione clinica”^[74]. In **figura 3.2** si può osservare come sono solitamente distribuiti gli incentivi lungo la catena del valore degli antibiotici.

Le piccole e medie imprese sono molto attratte dagli incentivi *push*, essendo le stesse normalmente prive di grossi capitali da investire; in questi casi si rischia che le risorse vengano esaurite nelle prime fasi e che si sia costretti ad immettere altri fondi se si vuole proseguire con (e gestire in modo adeguato) le ultime fasi dello sviluppo e l’immissione nel mercato^[76]. Naturalmente, tenuto conto del basso tasso di successo, i finanziatori devono essere consapevoli dell’alea sulla sorte dei propri investimenti^[77]. Il caso già menzionato di Achaogen, finita in bancarotta nonostante avesse ricevuto finanziamenti, ci mostra come i soli incentivi *push* non siano sufficienti. È per queste ragioni che in questo elaborato si dedicherà maggiore attenzione alle altre tipologie di incentivi.

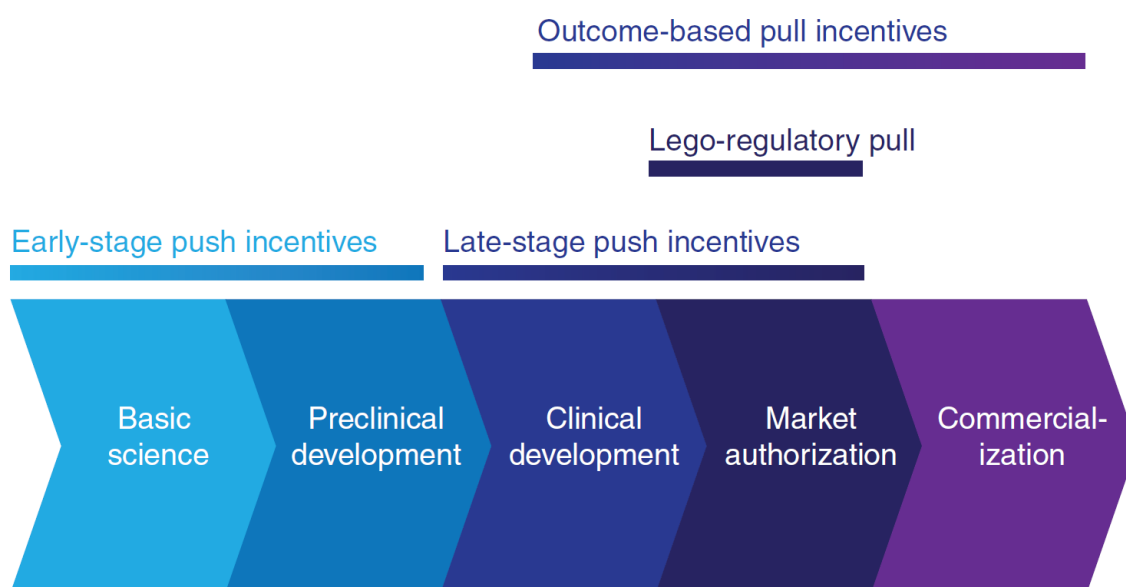


Figura 3.2 Distribuzione degli incentivi lungo la catena del valore degli antibiotici (Fonte: North J., *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*, p. 142)

3.2.2 Incentivi di tipo *pull*

Gli incentivi di tipo *pull* sono particolarmente interessanti perché premiano solamente i programmi di ricerca che vanno a buon fine, ed è possibile per il finanziatore subordinarli a risultati specifici (come, ad esempio, contro quali tipologie di batteri deve essere efficace l’antibiotico) e stabilire specifiche clausole contrattuali che favoriscano l’uso appropriato e

garantiscono l'accesso al farmaco a tutti i paesi del mondo, supportando in questo modo l'azione contro l'AMR^{[73],[78]}.

I più famosi e promettenti incentivi di questo tipo sono le cosiddette *Market Entry Rewards* (MER), che forniscono al produttore un premio monetario al momento dell'ingresso dell'antibiotico nel mercato^{[2],[71],[72],[78],[79]}. Si tratta di un meccanismo che “scollega” i ricavi dei produttori dal volume delle vendite (*delinking mechanism*). Il *delinkage* può essere parziale o totale. Nel caso di scollegamento totale, il premio, che può essere dato *una tantum* al momento dell'ingresso nel mercato o suddiviso in più somme di denaro negli anni, “costituisce l'intero ricavo del produttore... e l'antibiotico viene venduto al finanziatore al prezzo di costo”^[2]. Nel caso di scollegamento parziale, invece, parte dei ricavi del produttore continuano a essere generati dalle vendite, ma il prezzo viene concordato il finanziatore; ci si adopera affinché esso sia congruo con gli obiettivi di uso razionale e spesso vengono poste regole limitanti ad alcune fasi della commercializzazione del prodotto (promozione e marketing)^{[2],[80]}.

Il maggior punto a favore dei modelli *delinked* è quello di rendere il valore dei nuovi antibiotici indipendente dalle vendite, “proteggendoli quindi dall'uso inappropriato ed eccessivo, diminuendo di conseguenza l'incidenza della resistenza”^[81]. Il principale ostacolo all'implementazione di questi meccanismi, però, risiede nel loro costo. Lo studio di DRIVE-AB^[2] ritiene che “un premio di 1 miliardo di dollari per nuovo antibiotico sia la scelta più efficiente”, un importo simile a quello identificato dalla review del 2016 di O'Neil (tra gli 800 milioni e 1,3 miliardi di dollari)^[79]. Nel valutare tale costo, che può sembrare elevato, bisogna però tenere a mente che il valore degli antibiotici non risiede solamente nel loro costo, ma anche nel loro valore sociale^[2].

Per quanto riguarda la determinazione della somma (o delle somme) da corrispondere, vari autori hanno diverse proposte. Rex e Outtersen^[82] ritengono non opportuno elargire l'intero premio contestualmente all'immissione nel mercato, ma che sia preferibile ripartirlo in un periodo di tempo congruo, permettendo al produttore di fornire ulteriori evidenze scientifiche a supporto della validità del proprio prodotto. Si tratta di un modello *fully delinked e benchmark-based*, che prevede un pagamento di base al momento dell'approvazione, calcolato in modo tale da garantire un Valore Attuale Netto (VAN) positivo per il produttore e, per i successivi cinque anni, pagamenti il cui ammontare aumenta se è dimostrato che il farmaco soddisfa certi requisiti: “agisce attraverso un nuovo meccanismo d'azione, soddisfa esigenze mediche non ancora risolte, riduce i costi sanitari, è efficace contro i patogeni prioritari o, in seguito ad ulteriori studi clinici, si scopre che il suo spettro d'azione è più ampio di quanto inizialmente previsto”^[82]. Un meccanismo simile è stato proposto da Morel *et al.*^[83], il cosiddetto *Antibiotic Susceptibility Bonus* (ASB), che prevede l'erogazione di premi monetari

per un periodo più lungo (fino a 20 anni, ad intervalli di cinque) il cui valore è maggiore se i batteri rimangono suscettibili al farmaco anche con il passare degli anni. In questo modo sarebbe nell'interesse delle stesse case farmaceutiche sviluppare antibiotici innovativi che siano e rimangano efficaci nel tempo^[83].

Un altro modo per “scollegare” i profitti dalle vendite è il cosiddetto “*Neflix approach*”, o *subscription model*, che potrebbe essere un utile complemento all'approccio *benchmark-based* per mantenere l'antibiotico nel mercato una volta che tutti i premi previsti sono finiti. Questo modello prevede la corresponsione di un pagamento forfettario al produttore, che ne garantirà una fornitura illimitata per un periodo e una popolazione definiti^{[45],[84]}.

In Europa sono attivi due progetti pilota che fanno uso del *subscription model*. Quello del Regno Unito, annunciato nel 2019 e attivato ufficialmente nel 2020, “combina *value-based reimbursement* e *fully delinked MER*”^[72]. Sono già stati selezionati i due antibiotici (Fetroja e Zavicefta), che verranno valutati secondo il metodo dell'*Health Technology Assessment* per determinare la somma da pagare ai produttori, e saranno garantiti a tutti i pazienti del Regno Unito a partire dal 2022 sotto il *subscription model*. La performance dell'antibiotico determinerà poi l'entità dei pagamenti negli anni a venire^{[85],[86]}. In Svezia si sta sperimentando un modello *partially delinked* per garantire alla popolazione la disponibilità di antibiotici di particolare importanza ma la cui domanda è bassa. Ai produttori vengono garantite delle “entrate annuali minime”^[87]. Anche per la Norvegia è stato pensato un meccanismo *partially delinked*, ma non è ancora stato implementato^[88].

Gli incentivi *pull* di tipo *lego-regulatory*, invece, hanno il vantaggio di non necessitare di esborsi di denaro, dato che prevedono solamente la modifica delle norme vigenti^[73]. L'estensione del periodo di protezione garantito dal brevetto (*market exclusivity extensions*), i *tradeable vouchers programs* e i *priority review vouchers* ne sono degli esempi. La prima opzione offrirebbe al produttore un periodo più lungo per recuperare i costi di R&S, ma potrebbe disincentivare lo sviluppo di nuovi antibiotici^[71]. I *tradeable vouchers* (o *transferable market exclusivity vouchers*) funzionerebbero in modo simile, ossia servirebbero a estendere il periodo di protezione, ma potrebbero essere applicati a qualsiasi altro farmaco della casa farmaceutica o venduti^[73]. Questo però determinerebbe un costo sociale molto elevato, perché potrebbe provocare l'aumento dei prezzi di altri tipi di farmaci^{[80],[89]}. Infine, i *priority review vouchers*, impiegati dal 2007 negli USA per incentivare lo sviluppo di farmaci contro le malattie tropicali, potrebbero essere modificati per includere anche lo sviluppo di antibiotici. Vengono assegnati al momento dell'approvazione di un farmaco idoneo e possono essere venduti o utilizzati per accelerare il processo di revisione e approvazione di un nuovo farmaco^[90].

3.2.3 Modelli ibridi

Fino ad oggi si sono adottati principalmente incentivi di tipo *push*, ma dopo l'analisi della letteratura a riguardo, è evidente che ciò non basti e che un mix tra *push* e *pull* potrebbe essere più adatto a raggiungere gli effetti desiderati. I modelli ibridi di cui si parla di più sono il modello OMA (*Options Market Awards*) e il modello ACE (*Antibiotic Conservativeness and Effectiveness*).

Il primo, proposto per la prima volta da Brogan e Mossialos nel 2013^[91], si ispira allo strumento finanziario delle opzioni: gli investitori (ad esempio ONG, governi o istituzioni internazionali) potrebbero acquistare opzioni per un antibiotico che si trova ancora nelle prime fasi di sviluppo. In questo modo, qualora il farmaco venisse approvato, avrebbero il diritto di comprarne un numero prestabilito di unità ad un prezzo vantaggioso predefinito (*strike price*); il prezzo delle opzioni sarebbe basso durante le fasi iniziali di ricerca e crescerebbe man mano ci si avvicina al momento dell'approvazione, per riflettere il rischio insito nel processo di sviluppo^{[91],[92]}. Tale modello, però, presenta dei limiti. Non incorpora principi di *stewardship* antibiotica e potrebbe presentare problemi di asimmetrie informative: affinché gli investitori possano valutare correttamente il rischio dovrebbero avere a disposizione dati scientifici dettagliati forniti dal produttore^[73].

Il modello ACE, invece, fa dell'uso razionale degli antibiotici uno dei propri principali obiettivi e combina incentivi *pull* di vario tipo. Si basa su un meccanismo di rimborso *value-based*, i cui pagamenti sono dipendenti da obiettivi di *stewardship* e conservazione degli antibiotici, e include sia interventi legislativi per facilitare il coordinamento del mercato che sovvenzioni pubbliche per sostenere la ricerca di base^[93].

In generale, la maggioranza degli studiosi sostiene che gli incentivi finanziari possono essere utili per rivitalizzare la *pipeline* antibiotica e concordano nel sostenere la necessità di affrontare il problema dell'AMR da una prospettiva globale; alcune soluzioni sembrano più promettenti delle altre, ma non ci sono ancora sufficienti evidenze che dimostrino la superiorità di uno dei modelli proposti e per questo sarà necessario attendere i risultati dei progetti pilota in corso e attivarne altri^[72].

Taluni autori sottolineano i limiti delle proposte esistenti e suggeriscono approcci diversi o complementari. Outtersen e Rex^[94] fanno notare come, nonostante ci sia un ampio consenso in merito agli incentivi *pull* come buona soluzione a lungo termine, potrebbe essere difficile implementarli in tempi sufficientemente veloci e perciò ritengono che sia fondamentale coinvolgere anche enti privati: “enti a scopo di lucro, *non-profit* e *benefit corporations*”^[94].

Nielsen *et al.*^[95] si spingono più in là affermando che sarebbe opportuno cambiare radicalmente il modello di scoperta e sviluppo degli antibiotici affidandone l'intero processo ad organizzazioni *non-profit*. Anche Darrow, Sinha e Kesselheim^[96] ritengono che enti *non-profit* potrebbero essere attori protagonisti nel mercato degli antibiotici, in quanto meno dipendenti dai ricavi ottenuti con le vendite.

Dato che l'AMR presenta delle caratteristiche simili al cambiamento climatico (si tratta di una "tragedia dei beni comuni" che richiede interventi collettivi e a lungo termine), secondo Van Katwyk *et al.*^[97], potrebbe essere utile stipulare un accordo internazionale per l'AMR che prenda ispirazione dall'Accordo di Parigi sul clima.

Infine, James^[98], l'autore più critico, ritiene che "poiché il settore pubblico dispone di risorse limitate, queste sarebbero meglio spese per la creazione di un ente internazionale operante attraverso partenariati pubblico-privati" e che "il mercato funzioni meglio se lasciato libero di operare"^[98]. Il suo punto di vista, però, non è condiviso dalla comunità scientifica, che ritiene l'intervento pubblico necessario.

3.2.4 Politiche di prezzo e rimborso^{[87],[99]}

In molti paesi il prezzo e il rimborso dei farmaci sono negoziati con le case farmaceutiche da un ente pubblico competente in materia (per esempio AIFA in Italia). È una decisione importante, che deve allo stesso tempo garantire l'accesso alle medicine ai pazienti e assicurare che i ricavi del produttore siano congrui per continuare produzione e fornitura. Se i prezzi concordati fossero troppo bassi il produttore potrebbe decidere di ritirare il farmaco dal mercato, se invece fossero troppo alti si rischierebbe di impedire l'accesso alle fasce meno abbienti della popolazione o di aumentare inutilmente i costi a carico del sistema sanitario.

Uno studio commissionato dal *Global AMR R&D Hub* ha passato in rassegna le politiche di prezzo e rimborso di dieci paesi (Arabia Saudita, Australia, Brasile, Corea del Sud, Francia, Germania, Italia, Spagna, Sud Africa e Turchia) per individuare quali tra le varie *policy* adottate potrebbero rivelarsi utili anche per incentivare lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi antibiotici. Dall'analisi è emerso che al momento sono poche le politiche attive che si focalizzano specificamente sugli antibiotici, ma ne sono state individuate un buon numero per i farmaci orfani, farmaci oncologici e farmaci generici, che potrebbero essere applicate anche agli antibiotici.

Per quanto riguarda le politiche di rimborso, la sfida maggiore per gli antibiotici riguarda la determinazione del loro valore (che non risiede solo nei benefici terapeutici, ma è anche sociale) attraverso il processo di valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment*

– HTA), a causa della scarsità di dati disponibili al momento dell'ingresso nel mercato. Due sono le alternative per ovviare a questo problema. In primo luogo, si potrebbe optare per l'esclusione degli antibiotici dal processo di HTA, come è stato deciso in Germania a marzo 2020 per gli antibiotici del gruppo Reserve. Alternativamente, si potrebbe ripensare e modificare il processo di valutazione, come è stato fatto nel caso dei farmaci orfani, adattandolo alle caratteristiche degli antibiotici. *L'European AMR Action Plan* del 2017 prevede, tra le varie azioni a contrasto dell'AMR, anche lo "sviluppo di nuove o migliorate metodologie HTA"^[100]. Altre possibilità per il rimborso proposte dal report sono: l'istituzione di fondi aggiuntivi dedicati (come, ad esempio, il Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi in Italia) o l'adozione dei cosiddetti *DRG carve-out* (ossia il rimborso di alcuni farmaci individualmente, separatamente dal pagamento associato al gruppo di appartenenza della prestazione, come già accade in Francia per alcuni antibiotici di recente approvazione).

Per quanto riguarda le politiche di prezzo, potrebbe certamente tornare utile la revisione del processo di HTA, per poter applicare il sistema di *Value Based Pricing* (VBP). L'adozione di questa politica di prezzo, che prevede la determinazione del prezzo di un farmaco sulla base del suo valore intrinseco, porterebbe a prezzi più elevati dovuti al riconoscimento del suo valore sociale.

Conclusioni

In questo elaborato si è parlato estensivamente di quella che potrebbe diventare un'emergenza sanitaria mondiale, più lenta e silenziosa di quella - legata al coronavirus - che stiamo vivendo, ma altrettanto grave e pericolosa. Varie sono le domande a cui si è cercato di rispondere: qual è la situazione attuale? Quali saranno le conseguenze se non si agisce immediatamente? Quali sono le azioni da intraprendere? E, soprattutto per l'incentivazione alla ricerca, quali saranno i costi e chi li dovrà sostenere?

Le questioni vanno affrontate tenendo presenti alcuni punti fermi illustrati in questo lavoro:

- la ricerca di nuovi principi attivi è complessa, lunga e costosa;
- è anche, in genere, scarsamente remunerativa perché i ricavi dalla vendita di antibiotici non sono, e difficilmente saranno, elevati; sono invece incerti, aleatori.

Con queste premesse si può intuire che i soggetti privati sono scarsamente interessati ad investire nel settore (se non adeguatamente incentivati), anche perché spesso privi delle risorse necessarie. L'ovvia conseguenza è che è il settore pubblico quello che dovrà essere l'attore protagonista.

Inoltre, come detto, l'AMR è un problema mondiale, di tutti, nessuno può chiamarsi fuori. Per questo si concorda con chi la definisce “tragedia dei beni comuni” e auspica un coordinamento sovranazionale per contrastare il fenomeno. Sotto questo profilo fa ben sperare la notizia che l'AMR sia stata uno tra gli argomenti affrontati durante gli incontri del Working Group Salute dei Paesi G7 e G20 avvenuti di recente e anche del Global Health Summit tenutosi a maggio 2021 nella capitale italiana^{III}.

Si chiude quindi con un messaggio di speranza: il grave problema esiste, ma sembra che si stiano mettendo in atto comuni strategie per affrontarlo, con la volontà di agire per risolverlo.

^{III} Notizia riportata da De Molli V., “G20, la prossima sfida è un piano per fermare l'antibiotico resistenza” su Il Sole 24 Ore del 15 giugno 2021.

Bibliografia

- [1] World Health Organization (2020). “Antimicrobial Resistance.” [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [ultimo accesso: 18 maggio 2021]
- [2] Drive-AB Report (2018). *Revitalizing the antibiotic pipeline*. [Online]. Disponibile su: <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf> [ultimo accesso: 20 maggio 2021]
- [3] World Health Organization (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. Ginevra: WHO Document Production Services. ISBN: 9789241509763.
- [4] World Health Organization/IACG on Antimicrobial Resistance (2019). *No Time to Wait: Securing the Future from Drug Resistant Infections*. [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/> [ultimo accesso: 20 maggio 2021]
- [5] World Health Organization (2020). “10 global health issues to track in 2021.” [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021> [ultimo accesso: 20 maggio 2021]
- [6] World Health Organization. “National action plans”. [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/national-action-plans/en/> [ultimo accesso: 20 maggio 2021]
- [7] World Health Organization/European Observatory on Health Systems and Policies (2019). *Averting the AMR crisis*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- [8] World Health Organization (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. [ultimo accesso: 22 maggio 2021]
- [9] World Health Organization (2017). “One Health”. [Online] Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health>. [ultimo accesso: 22 maggio 2021]
- [10] Laxminarayan R. (2014). Antibiotic effectiveness: balancing conservation against innovation. *Science*, 345(6202), 1299-1301.
- [11] Cecchini M., Lee S. (2017). *Low-value health care with high stakes: Promoting the rational use of antimicrobials*, in *Tackling Wasteful Spending on Health*. Paris: OECD Publishing.
- [12] Bartlett J. G., Gilbert D. N., Spellberg B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10), 1445-1450.

- [13] EU-Lex (2019). Authorisation, import and manufacture of veterinary medicines. [Online] Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM%3A4381220> [ultimo accesso: 25 maggio 2021]
- [14] OECD (2018). *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*. Paris: OECD Publishing.
- [15] North J. (2020). *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [16] Limmathurotsakul, D., et al. (2019). Improving the estimation of the global burden of antimicrobial resistant infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(11), e392-e398.
- [17] Barbera E., Tortone C. (2007). Glossario OMS della Promozione della Salute: nuovi termini. Grugliasco (TO): Centro Regionale di Documentazione per la Promozione della Salute. (ed. orig. Smith B. J., Tang K. C., Nutbeam D. WHO Health Promotion Glossary: new terms. Health Promot Int. 2006 Dec;21(4):340-5)
- [18] Cassini, A., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet infectious diseases*, 19(1), 56-66. In North J. (2020). *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [19] Teillant, A., et al. (2015). Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *The Lancet infectious diseases*, 15(12), 1429-1437.
- [20] World Bank (2017). *Drug-resistant infections: a threat to our economic future*. Washington: World Bank.
- [21] Taylor, J., et al. (2014). *Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results*. Cambridge: RAND Europe.
- [22] KPMG (2014). *The global economic impact of anti-microbial resistance*. (s.l.): KPMG LLP.
- [23] Klein, E. Y., et al. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(15), E3463-E3470.
- [24] World Health Organization (2018). *WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation*. Ginevra: World Health Organization.
- [25] WHO (2019). WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics. Disponibile su: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/. [Ultimo accesso: 30 maggio 2021]

- [26] Klein, E. Y., *et al.* (2021). Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 107-115.
- [27] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (2020). *L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco.
- [28] European Union/Kantar Public Brussels (2018). *Special Eurobarometer 478 "Antimicrobial Resistance"*. [Online] Disponibile su: https://www.eusaferhealthcare.eu/wp-content/uploads/ebs_478_en-1-min.pdf. [Ultimo accesso: 30 maggio 2021]
- [29] European Medicines Agency/European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (2020). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018*. (s.l.): (s.n.)
- [30] Scherer F. M. (2010). Pharmaceutical innovation. *Handbook of the Economics of Innovation*, 1, 539-574.
- [31] Lichtenberg F. R. (2005). The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries, 1982–2001. *International journal of health care finance and economics*, 5(1), 47-73. In: Bhattacharya J., Hyde T., Tu P. (2014). *Health economics*. Houndmills, Basingstoke, Hampshire; New York, NY: Palgrave Macmillan.
- [32] AIFA, "La sperimentazione clinica dei farmaci". [Online]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>. [ultimo accesso: 2 giugno 2021]
- [33] DiMasi J. A., Hansen R. W., Grabowski H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of health economics*, 22(2), 151-185.
- [34] Thomas D. W., *et al.* (2016). Clinical development success rates 2006–2015. *BIO Industry Analysis*, 1, 16.
- [35] Morgan S., *et al.* (2011). The cost of drug development: a systematic review. *Health policy*, 100(1), 4-17.
- [36] Butler M. S., Blaskovich M. A., Cooper M. A. (2013). Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *The Journal of antibiotics*, 66(10), 571-591.
- [37] World Health Organization. Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies (2016). *Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: the need for a One Health – One Europe – One World Framework*. (s.l.): World Health Organization/Regional Office for Europe.

- [38] World Health Organization (2021). *2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*. Geneva: World Health Organization.
- [39] Pew Trusts (2021). “Tracking the Global Pipeline of Antibiotics in Development, March 2021”. [Online]. Disponibile su: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development>. [ultimo accesso: 2 giugno 2021]
- [40] Czaplewski L., et al. (2016). Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *The Lancet infectious diseases*, 16(2), 239-251.
- [41] Spellberg B. (2012). New antibiotic development: barriers and opportunities in 2012. *APUA Clin Newsl*, 30, 8-10.
- [42] Årdal C., et al. (2020). Antibiotic development – economic, regulatory and societal challenges. *Nature Reviews Microbiology*, 18(5), 267-274.
- [43] Renwick M., Mossialos E. (2018). What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them?. *Expert opinion on drug discovery*, 13(10), 889-892
- [44] Chorzelski S., et al. (2015). Breaking through the wall: Enhancing research and development of antibiotics in science and industry. *Report for the Global Union for Antibiotics Research and Development (GUARD) Initiative Commissioned by the German Federal Ministry of Health*. In: World Health Organization. Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies (2016). *Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: the need for a One Health – One Europe – One World Framework*. (s.l.): World Health Organization/Regional Office for Europe.
- [45] Plackett B. (2020). No money for new drugs. *Nature*, 586(7830), S50-S52.
- [46] Lau H. J., et al. (2021). The role of artificial intelligence in the battle against antimicrobial-resistant bacteria. *Current genetics*, 1-9.
- [47] So A. D., et al. (2012). 3Rs for innovating novel antibiotics: sharing resources, risks, and rewards. *Bmj*, 344.
- [48] O’Neill J. (2015). *Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics*. The Review on Antimicrobial Resistance. London: Wellcome Trust and Government of the United Kingdom.
- [49] Gerding D. N. (2001). The search for good antimicrobial stewardship. *The Joint Commission journal on quality improvement*, 27(8), 403-404.
- [50] Dyar O. J., et al. (2017). What is antimicrobial stewardship?. *Clinical microbiology and infection*, 23(11), 793-798.
- [51] Doron S., Davidson L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 11, pp. 1113-1123). Elsevier.

- [52] *Choosing Wisely*. [online]. Disponibile su: <https://www.choosingwisely.org/> [ultimo accesso: 13 giugno 2021]
- [53] Davey P. (2013). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD003543.
- [54] Ryves R., *et al.* (2016). Understanding the delayed prescribing of antibiotics for respiratory tract infection in primary care: a qualitative analysis. *Bmj Open*, 6(11), e011882.
- [55] Stuart B., *et al.* (2021). Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *Bmj*, 373.
- [56] Schneider J. E., *et al.* (2020). Application of a simple point-of-care test to reduce UK healthcare costs and adverse events in outpatient acute respiratory infections. *Journal of medical economics*, 23(7), 673-682.
- [57] Davey P., *et al.* (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD003543.
- [58] McKay R., *et al.* (2016). Systematic review of factors associated with antibiotic prescribing for respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(7), 4106-4118.
- [59] Ministero della Salute (2017). Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 [Online] Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf. [ultimo accesso: 13 giugno 2021]
- [60] Salgado C. D., O'Grady N., Farr B. M. (2005). Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. *Critical care medicine*, 33(10), 2373-2382.
- [61] European Centre for Disease Prevention and Control (2013). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antibiotic use in European acute care hospitals, 2011–2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. In North J. (2020). *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [62] Jansen K. U., Anderson A. S. (2018). The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Human vaccines & immunotherapeutics*, 14(9), 2142-2149.
- [63] Dunne E. F., *et al.* (2000). Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC β -lactamase. *Jama*, 284(24), 3151-3156. In Diallo O. O., *et al.* (2020). Antibiotic Resistance Surveillance Systems: A Review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.

- [64] Diallo O. O., *et al.* (2020). Antibiotic Resistance Surveillance Systems: A Review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.
- [65] European Centre for Disease Prevention and Control (2021). “About the network”. [Online]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>. [ultimo accesso: 13 giugno 2021]
- [66] Istituto Superiore di Sanità (2020). “Il sistema di sorveglianza AR-ISS.” [Online]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>. [ultimo accesso: 13 giugno 2021]
- [67] World Health Organization. “Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)”. [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/initiatives/glass>. [ultimo accesso: 13 giugno 2021]
- [68] Outterson K., *et al.* (2015). Repairing the broken market for antibiotic innovation. *Health affairs*, 34(2), 277-285.
- [69] Sinha M. S., Powers III J. H., Kesselheim A. S. (2021). The wrong cure: financial incentives for unimpressive new antibiotics. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), 1506-1509.
- [70] Outterson K., *et al.* (2013). Approval and withdrawal of new antibiotics and other anti-infectives in the US, 1980–2009. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 688-696. In Sinha M. S., Powers III J. H., Kesselheim A. S. (2021). The wrong cure: financial incentives for unimpressive new antibiotics. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), 1506-1509.
- [71] Renwick M. J., Brogan D. M., Mossialos E. (2016). A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *The Journal of antibiotics*, 69(2), 73-88.
- [72] Dutescu I. A., Hillier S. A. (2021). Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infection and Drug Resistance*, 14, 415.
- [73] Kozak M. L., Larsen J. C. (2018). Economic incentives for antibacterial drug development: alternative market structures to promote innovation. In *Antimicrobial Resistance in the 21st Century* (pp. 721-753). Springer, Cham.
- [74] Simpkin V. L., *et al.* (2017). Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *The Journal of antibiotics*, 70(12), 1087-1096.
- [75] OECD, WHO, OIE, FAO (2017). “Tackling antimicrobial resistance ensuring sustainable R&D. Final note prepared by OECD, WHO, OIE and FAO.” [Online]. Disponibile su:

<https://www.oecd.org/g20/summits/hamburg/Tackling-Antimicrobial-Resistance-Ensuring-Sustainable-RD.pdf>. [Ultimo accesso: 18 giugno 2021]

- [76] Cooper M. A., Shlaes D. (2011). Fix the antibiotics pipeline. *Nature*, 472(7341), 32-32.
- [77] Morel C. M., Mossialos E. (2010). Stoking the antibiotic pipeline. *Bmj*, 340.
- [78] Årdal C., *et al.* (2017). Pull incentives for antibacterial drug development: an analysis by the transatlantic task force on antimicrobial resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 65(8), 1378-1382.
- [79] O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. [online]. Disponibile su: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. [ultimo accesso: 10 giugno 2021]
- [80] Sciarretta, K., Røttingen, J. A., Opalska, A., Van Hengel, A. J., & Larsen, J. (2016). Economic incentives for antibacterial drug development: literature review and considerations from the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 63(11), 1470-1474.
- [81] Cama J., *et al.* (2021). To Push or To Pull? In a Post-COVID World, Supporting and Incentivizing Antimicrobial Drug Development Must Become a Governmental Priority. *ACS Infectious Diseases*.
- [82] Rex J. H., Outtersson K. (2016). Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(4), 500-505.
- [83] Morel C. M., *et al.* (2020). Industry incentives and antibiotic resistance: an introduction to the antibiotic susceptibility bonus. *The Journal of antibiotics*, 73(7), 421-428.
- [84] Liu H. H., Mulchay A. W., Rose A. J. (2020). Subscription Models for Prescription Drugs. [Online]. Disponibile su: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PEA200/PEA289-1/RAND_PEA289-1.pdf. [ultimo accesso: 18 giugno 2021]
- [85] Mahase E. (2020). UK launches subscription style model for antibiotics to encourage new development. *Bmj*, 369:m2468
- [86] Perkins M., Glover D. (2020). "How the 'NHS model' to tackle antimicrobial resistance (AMR) can set a global standard". [Online]. Disponibile su: <https://www.england.nhs.uk/blog/how-the-nhs-model-to-tackle-antimicrobial-resistance-amr-can-set-a-global-standard/>. [ultimo accesso: 18 giugno 2021]
- [87] 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*, 125(3), 296-306.

- [88] Årdal C., Johnsen J., Johansen K. (2018). Designing a Delinked Incentive for Critical Antibiotics: Lessons from Norway. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 46(1_suppl), 43-49.
- [89] Rome B. N., Kesselheim A. S. (2020). Transferrable market exclusivity extensions to promote antibiotic development: an economic analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 71(7), 1671-1675.
- [90] Ferraro J., Towse A., Mestre-Ferrandiz J. (2017). Incentives for New Drugs to Tackle Anti-Microbial Resistance. (No. 001842). Office of Health Economics.
- [91] Brogan D. M., Mossialos E. (2013). Incentives for new antibiotics: the Options Market for Antibiotics (OMA) model. *Globalization and health*, 9(1), 1-10.
- [92] Brogan D. M., Mossialos E. (2016). Systems, not pills: The options market for antibiotics seeks to rejuvenate the antibiotic pipeline. *Social Science & Medicine*, 151, 167-172.
- [93] Kesselheim A. S., Outterson K. (2011). Improving antibiotic markets for long term sustainability. *Yale J. Health Policy Law & Ethics*, 11, 101.
- [94] Outterson K., Rex J. H. (2020). Evaluating for-profit public benefit corporations as an additional structure for antibiotic development and commercialization. *Translational Research*, 220, 182-190.
- [95] Nielsen T. B., *et al.* (2019). Sustainable discovery and development of antibiotics—is a nonprofit approach the future?. *The New England journal of medicine*, 381(6), 503.
- [96] Darrow J. J., Sinha M. S., Kesselheim A. S. (2018). When Markets Fail: Patents and Infectious Disease Products. *Food and Drug Law Journal*, 73(3), 361-382.
- [97] Van Katwyk S. R., *et al.* (2020). Exploring models for an international legal agreement on the global antimicrobial commons: lessons from climate agreements. *Health Care Analysis*, 1-22.
- [98] James J. E. (2019). Can public financing of the private sector defeat antimicrobial resistance?. *Journal of Public Health*, 41(2), 422-426. In Dutescu I. A., Hillier S. A. (2021). Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infection and Drug Resistance*, 14, 415.
- [99] Vogler S., *et al.* (2021). Novel policy options for reimbursement, pricing and procurement of AMR health technologies. Gesundheit Österreich: Vienna.
- [100] European Commission (2017). A European One Health action plan against antimicrobial resistance (AMR). [Online]. Disponibile su: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf. [ultimo accesso: 18 giugno 2021]

- [101] Istituto Superiore di Sanità/Monaco M. *et al.* (2019). “Antibiotico-resistenza. Informazioni generali.” [Online]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/resistenza>. [ultimo accesso: 20 giugno 2021]
- [102] What Europe does for me (2019). “New rules for veterinary medicines”. [Online] https://what-europe-does-for-me.eu/en/portal/2/X04A_00203 [ultimo accesso: 20 giugno 2021]