FORTUNE
HEALTH ITALIA
CARE+ECONOMICS

TAVOLA ROTONDA

Antibiotico:
UN PROBLEMA DI SOSTENIBILITÀ INDUSTRIALE?

ONE HEALTH FORUM 2023

ESG + HEALTH
UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE
E RESPONSABILE AL FUTURO

Palazzo Wedekind
Sede Inps
Roma - piazza Colonna, 366

22/23 NOVEMBRE 2023
14:30 - 19:30 / 09:00 -18:30

con il contributo
non condizionante di

MENARINI group

Antibiotici

UN PROBLEMA DI SOSTENIBILITÀ INDUSTRIALE?

Il contenuto del presente quaderno è l'approfondimento della discussione svoltasi il 22-23 Novembre 2023 a Palazzo Wedekind di Roma, durante il **One Health** di **Fortune Italia**

Progetto realizzato con il contributo non condizionante di

MENARINI group

Inquadra il **QR Code** per approfondire il progetto

FORTUNE™ è un marchio di proprietà di FORTUNE MEDIA IP LIMITED utilizzato da We Inform Srl sotto licenza

Copyright © 2022 We Inform Srl
Tutti i diritti riservati

Ultimo aggiornamento **30 gennaio 2024**

FORTUNE
HEALTH ITALIA
CARE+ECONOMICS

FORTUNE
HEALTH ITALIA
CARE+ECONOMICS

Ha coordinato lo svolgimento dei lavori

Stefano A. Inglese, Public health policy analyst and expert **Fortune Italia**

Hanno partecipato al dibattito:

Lucia Aleotti, Azionista e Membro **CDA Menarini**
Matteo Bassetti, Professore Ordinario di Malattie Infettive **Università degli Studi di Genova**
Annalisa Campomori, CPR AIFA – Direttrice S.C. **Farmacia Ospedaliera Nord APSS di Trento**
Francesco Saverio Mennini, Presidente Health Policy Forum SiHTA e Past President **SIHTA**

Inquadra il
QR Code
rivivi la diretta
del Forum

Antibiotico
UN PROBLEMA DI SOSTENIBILITÀ INDUSTRIALE?

TAVOLA ROTONDA

FORTUNE | ITALIA
ONE
HEALTH
FORUM 2023

TAVOLA ROTONDA

Antibiotico:
UN PROBLEMA DI SOSTENIBILITÀ INDUSTRIALE?

Alla ricerca della sostenibilità perduta

TRA INCENTIVI PER RICERCA E SVILUPPO, HTA E NUOVI MODELLI DI PREZZO E RIMBORSO PER GLI ANTIBIOTICI

DI STEFANO A. INGLESE

PER DECENNI ABBIAMO dato per scontato che gli antibiotici, una delle principali conquiste della storia della medicina, avrebbero continuato a garantirci la vittoria sulle principali malattie infettive, consolidando i successi registrati dalla metà del secolo scorso in poi e le ricadute positive sulla nostra aspettativa di vita. Sino a quando, all'incirca venticinque anni fa, le principali agenzie sanitarie e gli addetti ai lavori hanno cominciato ad accendere i riflettori sul fenomeno crescente della resistenza agli antibiotici, sottolineandone gravità e dimensione globale.

Nel corso di questi decenni si sono fatti molti passi in avanti nella conoscenza dell'Antimicrobico resistenza (AMR), sino alla consapevolezza recente, e ormai definitivamente acquisita, che si tratta di uno degli esempi più chiari del collegamento stretto e dell'interdipendenza tra la salute degli esseri umani, degli animali, delle piante e dell'ambiente e che richiede risposte multisettoriali, secondo l'approccio One Health.

Fortune Italia si è occupata a lungo del tema, esplorando le strategie e i piani di azione per il contrasto dell'AMR ai diversi livelli, dall'OMS in giù, passando per l'Europa, sino all'Italia. È tornata a riflettere sul problema lo scorso 23 novembre a Roma, a Palazzo Wedekind, nell'ambito del One Health Forum 2023 – ESG+Health, con una tavola rotonda dal titolo *Antibiotico: un problema di sostenibilità industriale?*, alla quale hanno partecipato la dr. ssa Lucia Aleotti, Azionista e componente del CDA di Menarini e Vicepresidente di Farmindustria; il prof. Matteo Bassetti, Professore Ordinario di Malattie Infettive all'Università degli Studi di Genova, Direttore della Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genova, e Presidente della Società Italiana di Terapia Antiinfettiva (SITA); la dr. ssa Annalisa Campomori, Direttrice della Farmacia ospedaliera della Azienda provinciale per i Servizi Sanitari di Trento e componente del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) dell'AIFA; il prof. Francesco Saverio Mennini, Professore di Microeconomia e di Economia sanitaria all'Università Tor Vergata di Roma,

Presidente dell'Health Policy Forum SiHTA e Past President della Sihta, Società italiana di Health Technology Assessment. La scelta di concentrare l'attenzione sull'antibiotico deriva dalla consapevolezza che impegnarsi, come fa anche l'Italia insieme ai Paesi più avanzati, in un Piano di azioni per il contrasto dell'AMR, è condizione necessaria ma non sufficiente per affrontare con successo questa sfida, se non si è in grado, contestualmente, di mettere a disposizione dei clinici e dei pazienti armi innovative per sconfiggere le resistenze. Gli addetti ai lavori sono concordi nel sostenere che è necessario adottare politiche in grado di intervenire su tutti i diversi fattori che possono giocare un ruolo nel contrasto dell'AMR, giacché nessuna azione singola, per quanto valida, può essere efficace da sola. Ma l'utilizzo consapevole degli antibiotici esistenti, la prevenzione dei fattori di rischio infettivo e il controllo della diffusione dei batteri resistenti, così come l'investimento in diagnostiche sempre più accurate, sono parte di una strategia integrata che non può fare a meno della ricerca e dello sviluppo di nuovi antibiotici, possibilmente con nuovi meccanismi di azione.

Matteo Bassetti
Professore Ordinario
di Malattie Infettive
**Università degli Studi
di Genova**

DAL 2011 AL 2019
Direttore della Clinica Malattie infettive dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Professore associato di Malattie infettive all'Università di Udine e Direttore della scuola di specializzazione in Malattie infettive e tropicali dell'Università di Udine. Dal 2018 coordinatore della rete infettivologica regionale del Friuli Venezia Giulia. Dal 2019 Direttore della Clinica Malattie infettive dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, Professore ordinario di Malattie infettive e Direttore della scuola di specializzazione in Malattie infettive all'Università di Genova.

Un contesto sottostimato, ma già impietoso

PROGRESSI VORTICOSI della ricerca scientifica ci hanno messo in condizione di ottenere diagnosi accurate in tempi estremamente rapidi, di identificare gli agenti patogeni e i sottotipi dei profili di resistenza e di individuare, quindi, con maggiore precisione le terapie più corrette e adeguate. E a partire da queste conoscenze abbiamo messo a punto stewardship progressivamente sempre più complete.

"È evidente – commenta il prof. Bassetti - che abbiamo sbagliato qualcosa. Siamo in presenza di un problema molto serio e dobbiamo affrontarlo diversamente rispetto al passato."

Attraverso big data e intelligenza artificiale potremo analizzare grandi quantità di dati complessi e individuare i modelli di sviluppo delle resistenze, e giocare d'anticipo, anche in ottica di popolazione.

Risultati importanti e decisivi nel contrasto dell'AMR sembrano, quindi, alla nostra portata, come dimostrato anche dai progressi ottenuti su questo terreno da vari paesi. L'Italia, al contrario, continua a misurarsi con numeri che dicono tutt'altro e, nonostante qualche progresso, resta uno dei territori maggiormente interessati dal problema, collocandosi agli ultimi posti per indicatori come, per esempio, il numero di giornate di ospedalizzazione collegate a

infezioni da patogeni resistenti, o i decessi a seguito di ICA, le infezioni correlate alla assistenza, per i quali continua a detenere insieme alla Grecia il primato europeo. "È evidente – commenta il prof. Bassetti - che abbiamo sbagliato qualcosa. **Siamo in presenza di un problema molto serio e dobbiamo affrontarlo diversamente rispetto al passato**. Negli ultimi cinque anni in tanti siamo stati impegnati nella applicazione del Piano nazionale di contrasto all'AMR, ma non mi sembra che i risultati siano degni di nota. Forse dovremmo cambiare la visione. Se guardiamo indietro – prosegue Bassetti -, alle prime emergenze da microrganismi resistenti, per esempio da Stafilococco aureo o da Clostridium difficile, ormai più di 25 anni fa, possiamo verificare che altri paesi europei hanno messo in pratica in quella stagione misure di contenimento efficaci e ottenuto risultati significativi. Così non è stato in Italia, che continua a presentare una percentuale di MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*, Staphylococco aureo meticillino-resistente, n.d.r.) superiore al 30% e grossi problemi con il Clostridium difficile e con i cosiddetti superbatteri in genere. Questo quadro è reso ancora più complesso dal fatto che **siamo ancora molto concentrati sulla gestione dell'utilizzo corretto degli antibiotici all'interno degli ospedali**, dove alcuni passi in avanti si sono fatti. Ma il 70% delle prescrizioni riguarda le realtà extraospedaliere, e in questo ambito, che meriterebbe una attenzione e sforzi maggiori, disponiamo ancora oggi di una minore capacità di controllo".

La dimensione effettiva del fenomeno in Italia, nonostante la serietà dei dati ufficiali, potrebbe essere in realtà sottostimata. Secondo Bassetti "**i dati in circolazione sono ampiamente sottostimati**, tanto quelli riguardanti il numero di giornate di degenza riconducibili ad infezioni da germi multiresistenti che quelli relativi ai decessi (questi ultimi ufficialmente 11.000-12.000 per anno, anche secondo le statistiche dell'ECDC e dell'OCSE, n.d.r.). Da una indagine di qualche anno fa emergeva, assai più realisticamente, una stima di circa 30.00 decessi l'anno. Questo scarto si deve, verosimilmente, al metodo di classificazione dei pazienti ricoverati in ospedale, che non prevede a tutt'oggi distinzioni tra chi è affetto da una infezione da germi sensibili o resistenti agli antibiotici". Valutazioni confermate dal prof. Mennini. "Con il nostro centro di ricerca universitario abbiamo fatto una verifica sulla base delle SDO (Schede di dimissione ospedaliera, n.d.r.), valorizzando le giornate di degenza. Anche noi siamo convinti che i dati sulle infezioni correlate alla assistenza siano sottostimati.

Secondo le nostre stime, ed utilizzando una approssimazione per difetto, dovremmo essere intorno al miliardo di costi annui, ciò che ci fa presumere che un dato più realistico sia, spannometricamente, di 1,2-1,3 miliardi annui".

Annalisa Campomori
CPR AIFA – Direttrice della S.C. Farmacia **Ospedaliera Nord APSS di Trento**

Anna Lisa Campomori è una figura di spicco nel settore farmaceutico e sanitario, con esperienza in ruoli chiave. Attualmente è Componente Esperta del Comitato Prezzi Rimborso (AIFA), e in questo ruolo ha negoziato i prezzi dei farmaci registrati in Italia sulla base dei dossier presentati dalle Aziende farmaceutiche, lavorando a stretto contatto con le Commissioni (CTS e CPR) e seguendo l'Iter Regolatorio di AIFA fino all'approvazione in CDA. È direttrice delle S.C. Farmacia Ospedaliera Nord della APSS di Trento. In passato ha ricoperto ruoli di responsabilità presso l'Azienda Sanitaria di Modena. La sua formazione accademica include studi in Farmacoepidemiologia e sul monitoraggio dell'uso di psicofarmaci.

Squarciare il velo, riconoscere il problema e affrontarlo

UN ULTERIORE TASSELLO riguarda le prospettive della ricerca in questo settore. Secondo il prof. Bassetti "negli ultimi cinque-sei anni sono arrivati sul mercato nuovi antibiotici, non con nuovi meccanismi di azione ma quantomeno più efficaci rispetto ai vecchi. **Se guardiamo ai prossimi dieci anni la situazione è preoccupante, non ci sono nuovi antibiotici validi all'orizzonte**. Di fatto, disponiamo di sempre meno armi da utilizzare contro i superbatteri, e già oggi ci troviamo spesso di fronte a ceppi batterici PDR (*Pan Drug Resistant*, n.d.r.), cioè resistenti a tutti gli antibiotici".

Valutazioni che trovano riscontro nei dati ufficiali. **L'OMS considera lo sviluppo di nuovi trattamenti antibatterici inadeguato per il contrasto dell'AMR**. Secondo i dati della stessa OMS, dal 2017 sono stati approvati solo 12 nuovi antibiotici, 10 dei quali appartenenti a classi per i quali si registrano già forme di resistenza, solo uno dei quali efficace contro *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi. Nel 2021 erano 77 gli antibiotici in fase di sviluppo clinico, 45 molecole tradizionali ad azione diretta, 32 non tradizionali (come anticorpi monoclonali e batteriofagi). Delle 45 molecole tradizionali, solo 27 sono efficaci contro i patogeni identificati come prioritari, e solo 6 soddisfano criteri come l'assenza di resistenze incrociate note, nuova modalità di azione o classe.

Secondo la dr.ssa Campomori "è evidente che se c'è un aumento complessivo della resistenza agli antibiotici, c'è necessità di disporre di nuovi antibiotici. Non è un

“Se c’è un aumento complessivo della resistenza agli antibiotici, c’è necessità di disporre di nuovi antibiotici. Non è un caso che l’OMS ancora di recente abbia sottolineato che la pipeline è insufficiente”.

caso che l’OMS ancora di recente abbia sottolineato che la pipeline è insufficiente. Quindi bisogna trovare sistemi per prevenire le resistenze. Da una parte perseguire un uso più appropriato degli antibiotici già adottati dalla pratica clinica, dall’altra investire su nuovi antibiotici. Anche se per questi si pone già in partenza una piccola contraddizione, perché **quando apriamo all’utilizzo di nuovi antibiotici sappiamo già che essi dovranno essere riservati a popolazioni molto ristrette**, quelle per le quali potrà esserci effettivamente un beneficio significativo perché sono, appunto, pazienti affetti da germi multiresistenti, per i quali il nuovo antibiotico può avere effettivamente un valore aggiunto molto importante”.

C’è poi la questione della durata dei processi regolatori, che incide sulla disponibilità per la pratica clinica dei nuovi antibiotici. “La parte regolatoria – chiarisce Campomori - prevede la valutazione di HTA (*Health Techcnology Assessment,* n.d.r.) e la definizione della rimborsabilità di un nuovo farmaco, un percorso che può essere, purtroppo, anche molto lungo. Personalmente sono sempre molto critica rispetto alle generalizzazioni sui tempi lunghi dei processi autorizzativi italiani. I dati dell’Agenzia italiana del farmaco (AIFA) dicono che il nostro Paese è molto ben allineato a livello europeo. Siamo al terzo posto per numero di molecole introdotte, compresi farmaci innovativi come i biologici. E tra i primi nelle terapie geniche: quando abbiamo cominciato ad occuparcene non avevamo confronti tra i paesi europei, e siamo stati anche i primi, in certi casi, a metterle in rimborsabilità. Credo che garantire l’accesso a queste terapie sia un elemento da non sottovalutare, e che questi risultati vadano riconosciuti. Per gli antibiotici, invece, abbiamo avuto anche casi di prolungamento dell’iter regolatorio. Alcuni di essi, anche dopo alcuni anni dall’ingresso nella lista dei farmaci essenziali dell’OMS, e il riconoscimento della rimborsabilità in Svezia e Regno Unito, hanno dovuto attendere in diversi paesi europei, tra i quali anche l’Italia. Queste discrasie, ovviamente, non aiutano”. Valutazioni condivise anche dal prof. Mennini, che sottolinea che “va riconosciuto che **in Italia disponiamo di quasi tutti i farmaci sul mercato, ma con tempi non sempre allineati a quelli degli altri Paesi europei**. Registriamo, in media, un ritardo di 420 giorni, a volte anche di due anni, rispetto a Paesi come la Germania, che riesce a sviluppare l’intero percorso autorizzativo in 120 giorni. I tempi dei nostri percorsi regolatori collocano l’Italia al decimo posto, dopo Moldavia e Russia, un dato persino peggiorato rispetto a dieci anni fa, quando avevamo verificato un ritardo medio di 380 giorni”. Secondo Mennini “non si tratta di un ritardo attribuibile all’AIFA, che ha mantenuto stabili i suoi tempi, ma alla regolamentazione dell’accesso ai nuovi farmaci da parte delle singole Regioni, che è anche all’origine di diseguaglianze tra regione e regione, a volte anche nell’ambito della stessa regione”. Ma la *questione antibiotica* non sembra ancora messa a fuoco adeguatamente. È come se, nel complesso, per la lotta alle infezioni da patogeni resistenti si punti prevalentemente, se non esclusivamente, sulla *stewardship* antimicrobica. Forse perché, come sostiene il prof. Bassetti, “**siamo reduci da anni di gestione della politica dell’antibiotico troppo incentrata sugli aspetti preclinici**, nel corso dei quali si è preferito privilegiare il contributo di igienisti e farmacisti, piuttosto che dei clinici”.

È vero che il tempo medio di sviluppo delle resistenze agli antibiotici, nel corso degli ultimi cinquant’anni si è ridotto drasticamente, passando dai trentacinque anni della eritromicina ai due-tre anni di alcuni degli antibiotici entrati in commercio negli ultimi quindici anni.

Ed è chiaro, quindi, che in assenza di politiche efficaci di contrasto dell'AMR, gli effetti positivi di qualunque nuovo antibiotico sono destinati ad essere vanificati rapidamente. Ma per le stesse ragioni, è piuttosto difficile pensare di intervenire efficacemente sullo scenario attuale senza investire in ricerca e sviluppo di nuove molecole, specialmente con nuovi meccanismi di azione, pena il rischio, paventato dal prof. Bassetti, "di un ritorno di fatto a condizioni da epoca pre-antibiotica". Non ha dubbi, in proposito, la dr.ssa Aleotti. "Penso che si debba dire con chiarezza, a costo di sembrare politicamente scorretti, che scarsità di nuovi antibiotici e AMR non sono la stessa cosa, non sono lo stesso tema, e che **occuparsi della gestione dell'AMR non significa affrontare le questioni strutturali all'origine della mancanza, già oggi, e per i prossimi anni, di nuovi farmaci per fronteggiare i patogeni resistenti**. Vedo che se ne discute e se ne fa un gran parlare, continuamente, in tutti gli eventi che si occupano di AMR, mescolando le resistenze e la loro prevenzione, le procedure di igiene e l'utilizzo mirato degli antibiotici con la penuria di nuove molecole. Intendiamoci, sono tutte questioni reali e delle quali ci si deve occupare, ma che dal mio punto di vista non hanno niente a che fare con le difficoltà ormai consolidate che registriamo nella ricerca, sviluppo e commercializzazione di nuovi antibiotici.

Oggi un paziente può contrarre una infezione da germi resistenti nonostante che il personale sanitario che lo cura abbia seguìto scrupolosamente le procedure previste dalla *stewardship* antimicrobica e si lavi le mani, e che la carne che ha mangiato sia senza antibiotici. Quel paziente – prosegue Aleotti - ha una sola vita a disposizione, e deve essere curato esattamente come un paziente malato di cancro, di HIV o di una malattia rara. Per tutti questi altri mondi della malattia si è trovata una soluzione che ha reso sostenibile, per le imprese, continuare a produrre nuovi trattamenti, per gli antibiotici no. È inutile continuare a girare intorno al problema, che tutti vedono dal loro punto di vista, ma nessuno dal punto di vista di chi il farmaco lo deve portare sul mercato, che è un'impresa, spesso quotata in borsa, che fa i conti con la sostenibilità industriale di ciò che produce, e che in questo momento, e ormai da anni, per gli antibiotici non c'è. È arrivato il momento di individuare con precisione i termini della questione, e di affrontare una volta per tutte i problemi di policy che ne derivano".

Ritorno sugli investimenti limitato, potenziale di mercato incerto e, comunque, inadeguato a coprire costi di ricerca e sviluppo elevati, trial clinici complessi, processi regolatori lunghi hanno concorso a determinare, negli ultimi trent'anni, l'abbandono crescente del settore da parte delle grandi aziende, che trovano più appetibili altre aree terapeutiche, come per esempio quella oncologica.

Valutazioni confermate, come sappiamo, dai dati ufficiali. Si stima che solo il 9% delle molecole in studio superi la fase preclinica, solo l'1,5% arriverà ai pazienti e solo 1 molecola su 30 se si considerano le molecole appartenenti a nuove classi di antibiotici.

Tutto questo a fronte di costi di R&S certi ed elevati, che le stime collocano tra gli 1,5 e gli 1,7 miliardi di dollari, e introiti che gli analisti valutano in una forchetta tra 46 e 240 milioni di dollari annui, a seconda del metodo di calcolo adottato. **Ritorno sugli investimenti limitato, potenziale di mercato incerto e, comunque, inadeguato a coprire costi di ricerca e sviluppo elevati, trial clinici complessi, processi regolatori** lunghi hanno concorso a determinare, negli ultimi trent'anni, l'abbandono crescente del settore da parte delle grandi aziende, che trovano più appetibili altre aree terapeutiche, come per esempio quella oncologica, dell'apparato respiratorio, muscoloscheletrico o cardiovascolare, solo per citare alcuni esempi, che hanno redditività notevolmente superiori, sino a 17 volte quelle di un antibiotico. Si è creato così uno spazio di azione per le piccole e medie imprese che spesso, però, non sono in grado di concludere il percorso di R&S per mancanza di risorse adeguate.

Così, in definitiva, la ricerca nel settore degli antibiotici langue, e si fa fatica a disporre di principi attivi che utilizzino nuovi meccanismi di azione. "Quando Menarini è entrata nel campo degli antibiotici – racconta la dr.ssa Aleotti - ha fatto una scelta precisa, sulla base di una considerazione: c'è un bisogno di salute in quest'area, vogliamo entrare nel campo degli antibiotici.

Gli analisti ce lo hanno sconsigliato decisamente, dati alla mano. Ne abbiamo sentiti tanti, e tutti ci hanno invitati a non farlo. A distanza di sette anni dal nostro ingresso nel mondo dei nuovi antibiotici devo dire che avevano ragione".

Francesco Saverio Mennini
Presidente Health Policy Forum
SiHTA e Past President SIHTA

PROFESSORE DI ECONOMIA Sanitaria e Microeconomia, presso la Facoltà di Economia dell'Università di Roma Tor Vergata, e Visiting Professor dell'Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University a Londra. È il Direttore dell'Area di Ricerca Economic Evaluation and HTA (EEHTA), presso il CEIS dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Membro del Consiglio del CEIS. Membro del Collegio dei Docenti del Master Management delle Organizzazioni Dottrina Sociale della Chiesa dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata. È stato nominato Esperto del Ministro della Salute in Economia Sanitaria nel 2023. Ha all'attivo più di 150 pubblicazioni, nazionali ed internazionali, in materia di Economia Sanitaria, HTA e Valutazione Economica delle tecnologie sanitarie.

Correre ai ripari

EUROPA E STATI UNITI STANNO cercando di sperimentare possibili soluzioni al problema. "La Commissione europea – precisa Campomori - ha presentato una proposta che potrebbe essere intrigante, che prevede il ricorso a voucher di esclusività per l'industria farmaceutica. È un concetto un po' nuovo e anche abbastanza complesso, sul quale però si sono manifestati subito anche molti problemi". In che cosa consiste, in sostanza, questa proposta della Commissione europea? "In una forma di incentivazione dell'industria farmaceutica – chiarisce Campomori - per sviluppare nuovi antibiotici attraverso un prolungamento della proprietà dell'antibiotico innovativo, oltre i termini già previsti dalle norme vigenti. Questo voucher, che potrebbe avere anche un valore elevato e rappresentare, quindi, un riconoscimento significativo, può essere conservato dalla stessa industria, che può anche decidere di trasferirlo su un altro farmaco, o venduto ad un'altra azienda". Ma l'accoglienza nei confronti della proposta è stata a dir poco tiepida, e sono emerse diverse critiche. A partire dalla constatazione che il pagamento del voucher non garantisce, di per sé stesso, che poi l'antibiotico sia effettivamente messo in commercio ed entri nella pratica clinica. "**Non c'è bisogno di inventarsi il sistema dei voucher** – commenta la dr.ssa Aleotti -, che è una finzione giuridica per riconoscere alle aziende un premio per lo sviluppo di un nuovo antibiotico. In qualche caso, è vero, questo sistema ha sostenuto l'impresa, ma si tratta di una scialuppa di salvataggio, mentre noi **dobbiamo puntare su una soluzione strutturale del problema**".

Per il prof. Mennini la strada maestra è rappresentata dalle valutazioni di HTA. "A volte resto un po' perplesso di fronte agli sviluppi del dibattito pubblico su questi temi. Dovremmo essere in un momento favorevole per l'innovazione in campo sanitario, farmaceutico nello specifico, dopo l'approvazione del Regolamento europeo per l'HTA. Lo strumento per questo genere di valutazioni è l'HTA, validato al livello internazionale ed utilizzato nei principali paesi industrializzati. L'approvazione del Regolamento europeo per l'HTA dovrebbe consentirci di non nutrire più dubbi sul metodo da adottare, visto che siamo inseriti nel

contesto europeo. Ricordo, inoltre, che possiamo contare su un ufficio per l'HTA all'interno dell'AIFA. Dobbiamo seguire, semplicemente, un percorso che analizzi domini clinici e domini economici, in maniera da verificare se c'è un vantaggio o meno, anche dal punto di vista economico, attraverso una valutazione di costi e opportunità, dall'introduzione di una nuova tecnologia o di un farmaco, in questo caso di un nuovo antibiotico, rispetto ad altri.

I dati riguardanti la valorizzazione del costo delle giornate di degenza attribuibili a infezioni da patogeni resistenti correlate alla assistenza, ai quali facevo riferimento, entrano per esempio a pieno titolo in una valutazione di HTA. E abbiamo visto che parliamo di cifre rilevanti per il SSN. Bisogna aggiungere, poi, la valorizzazione delle disabilità che possono residuare e dei decessi. E, ancora, dovremmo stratificare per classi di età la perdita di produttività delle persone colpite.

Nell'insieme - prosegue Mennini -, tutti dati importanti dei quali tenere conto, e che possono cambiare significativamente il risultato finale se solo applichiamo correttamente la metodologia, considerando il complesso delle ricadute negative sui costi sanitari, sociali e sul Paese nel suo complesso. L'approvazione recente del Regolamento europeo sull'HTA è estremamente importante, perché mette un punto fermo finalmente sul *clinical assessment* al livello europeo. Una volta analizzato il dominio clinico, ogni singolo Paese deciderà qual è il prezzo di rimborso che è disposto a corrispondere, e mi sembra corretto, perché abbiamo PIL e situazioni economico-finanziarie diverse. Ma ciò che conta, in definitiva, è valutare attentamente, quando si producono le valutazioni che determinano la scelta del prezzo di rimborso di un nuovo antibiotico, i costi sostenuti dal sistema sanitario e sociale.

Resta da capire, semmai, perché non si segua l'applicazione corretta di questa metodologia per la valutazione degli antibiotici, così come per altre tecnologie.
Lo strumento, lo ripeto, c'è già, non dobbiamo inventarci nulla, dobbiamo solo utilizzarlo in maniera appropriata, e verificare al termine del processo di valutazione qual è la disponibilità del sistema sanitario di ogni singolo Paese rispetto al prezzo di rimborso". Anche se, nel quadro delle misure di sostegno alle imprese per promuovere nuovi antibiotici, la Francia ha introdotto di recente alcune deroghe ai criteri di HTA. L'HTA – ribatte Mennini – è una metodologia utilizzata in tutti i paesi avanzati. Se applicata correttamente garantisce un accesso più rapido alla innovazione, e non determina alcuna lungaggine dei processi autorizzativi, da attribuire invece a rallentamenti burocratici, spesso responsabilità, nel nostro Paese, delle Regioni. Mi guarderei bene da deroghe all'applicazione dei criteri di HTA, che potrebbero fare comodo a qualche decisore, proprio perché quel metodo fa riferimento a criteri scientifici sulla base dei quali dimostrare che un farmaco o una tecnologia innovativi sono costo-efficaci o, addirittura,

"Vorrei capire per quale strano motivo la vita di un paziente ricoverato in ospedale per una patologia causata da un patogeno resistente vale meno di quella di un malato di tumore. Perché è così, se guardo al prezzo dell'antibiotico necessario per curare una patologia da patogeno resistente rispetto al prezzo di un farmaco oncologico o per l'epatite, o per una patologia respiratoria".

cost saving, quindi sostenibili, quando invece continuiamo a fare i conti, in Italia, con i tetti di spesa, strumento palesemente inadeguato. **L'HTA è uno scudo contro interventi a gamba tesa da parte dei decisori, ai diversi livelli, per rallentare l'accesso alla innovazione**. Abbiamo la fortuna di disporre di una metodologia certificata e ratificata al livello europeo, applichiamola, affidiamoci ad una metodologia corretta, robusta e condivisa e non pensiamo che rappresenti un ostacolo all'accesso alle cure e ai trattamenti. Al contrario, se applicata correttamente è un vantaggio per i pazienti in grado di garantire loro l'accesso a tecnologie efficaci in tempi rapidi, ed è e un vantaggio economico per il sistema paese".

Intanto, per provare ad invertire la rotta di un mercato che gli addetti ai lavori considerano un *broken market* per la scarsa redditività degli investimenti e il conseguente calo di attrattività, alcuni Paesi come Germania, Regno Unito, Svezia e Francia in Europa, oltre che Canada, Giappone e Stati Uniti nell'ambito del G7, stanno sperimentando meccanismi di incentivazione di R&S, attraverso i cosiddetti incentivi *push* (come, per esempio, fondi di ricerca pubblici, partnership pubblico-privato, premi per l'innovazione al raggiungimento di obiettivi specifici, incentivi fiscali per le aziende impegnate in R&S), e nuovi sistemi di rimborso, utilizzando incentivi cosiddetti *pull*, che provano a svincolare gli investimenti dai volumi e dai prezzi di vendita, in maniera da evitare interferenze con la *stewardship* (attraverso, per esempio, prezzi garantiti per un determinato periodo di vendita, premi per l'innovazione, esclusività di mercato, contratti di acquisto anticipati). Per la dr.ssa Campomori "è molto interessante quanto sta accadendo in questo ambito in Svezia. D'altro canto, l'efficacia delle loro politiche la si può vedere anche scorrendo i report dell'ECDC, che documentano i miglioramenti continui nel contrasto dell'AMR per tutti i batteri che hanno sviluppato resistenze.

La Svezia dispone, per esempio, di un piano strategico per prevenire le carenze di antibiotici di vecchia generazione, a spettro di azione più ristretto, un problema che affligge diversi paesi europei e che sono riusciti ad affrontare con successo garantendo la permanenza sul mercato di molecole che ormai hanno un costo così basso da andare incontro, spesso, a carenze e a periodi di assenza dal mercato. Dirigo una farmacia ospedaliera e faccio i conti tutti i giorni, insieme ai clinici, con l'indisponibilità di antibiotici e la necessità di importarli dall'estero. In Italia non disponiamo ancora di un piano nazionale di approvigionamento, e **ci confrontiamo con meccanismi farraginosi, che richiederebbero di essere aggiornati e semplificati** garantendo all'industria, per esempio, di aumentare il prezzo di un antibiotico già sul mercato in maniera semplice e fluida, e non passando per la presentazione di un dossier con la richiesta di aumento del prezzo".

Ma, ciò che più conta, la Svezia è impegnata in questo momento nella sperimentazione di misure per promuovere la sostenibilità degli antibiotici di ultima generazione. "Si sono dotati – prosegue Campomori - di un piano di supporto che garantisce remunerazione adeguata all'industria e accesso ai nuovi antibiotici in tutto il territorio. Insomma, nell'insieme una strategia di attacco ampia, su più fronti, che sembra stia funzionando. Anche il Regno Unito si è mosso per supportare gli antibiotici ad ampio spettro di ultima generazione. Hanno fissato un tetto molto capiente per il loro utilizzo nei primi anni, svincolato dall'utilizzo effettivo, in maniera da accompagnarne l'ingresso nella pratica clinica. Anche in questo caso i risultati sembrano molto positivi".

Intanto in Germania, a titolo sperimentale, gli antibiotici di ultima istanza per il contrasto dei patogeni resistenti (*Reserve*, secondo la classificazione OMS) non sono soggetti a negoziazione del prezzo, che potrà essere mantenuto nel corso degli anni senza doverlo rinegoziare.

Lucia Aleotti
Azionista e membro
CdA Menarini

DAL 2001 ENTRA NEL CDA della capogruppo A. Menarini e dal 2013 al 2018 ne è Presidente. Dal 2003 è membro della Giunta di Farmindustria e nel 2011 diventa Vice Presidente. È stata membro del Comitato Tecnico di Sviluppo Economico di Confindustria, dal 2013 entra nella Giunta e nel 2015 nel Consiglio Generale e poi nel Consiglio Direttivo. Dal 1995 ha fatto parte dell'Eu Enlargement Team di EFPIA (Federazione Europea delle Associazioni e Industrie Farmaceutiche), dal 1996 dell'ESPC e poi degli Heads of Europe; entra nel Board nel 2010. Dal 2011 al 2020 è stata membro del BCR (Biopharmaceutical CEOs Roundtable) e del Council di IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations).

Alla ricerca di una via italiana

PERSONALMENTE – aggiunge Campomori - sono convinta che si debbano ripensare completamente gli strumenti che utilizziamo in Italia, ma ho l'impressione che il dibattito non sia ancora maturo. Piuttosto che continuare a intervenire sul contenimento dei prezzi, dovremmo riconoscere una maggiore valorizzazione alle molecole innovative. I *Qaly (Quality-adjusted life year,* gli anni di vita guadagnati corretti per la qualità della vita, n.d.r.), per esempio, dovrebbero tenere conto della tipologia di germe, utilizzando i *Real World Data* raccolti all'interno delle terapie intensive su pazienti che hanno contratto quello specifico batterio resistente". Per la dr.ssa Aleotti è necessario rivedere i meccanismi per la fissazione dei prezzi di rimborso per gli antibiotici di ultima generazione. "Vorrei capire per quale strano motivo la vita di un paziente ricoverato in ospedale per una patologia causata da un patogeno resistente vale meno di quella di un malato di tumore. Perché è così, se guardo al prezzo dell'antibiotico necessario per curare una patologia da patogeno resistente rispetto al prezzo di un farmaco oncologico o per l'epatite, o per una patologia respiratoria".

Tutti gli altri settori continuano a prosperare quanto ad investimenti del settore farmaceutico nella ricerca, quello degli antibiotici no. È evidente che c'è un problema. **Non c'è alcun appeal per l'industria a sviluppare un nuovo antibiotico da mettere sul mercato**. Capisco – prosegue Aleotti - che si guardi all'HTA come metodologia di riferimento, ma ciò che conta alla fine del percorso di valutazione è quanto il sistema sia disposto a pagare per un nuovo antibiotico. Se applicando correttamente l'HTA il prezzo finisse per corrispondere a quello odierno, non sarebbe la soluzione che stiamo cercando, semplicemente perché non sarebbe in grado di rendere attrattiva la ricerca

e la commercializzazione - perché anche la commercializzazione ha un costo enorme - dei nuovi antibiotici, e di farne qualcosa di appetibile per l'industria. È un fatto matematico, numero di pazienti moltiplicato per prezzo. Noi sosteniamo la prescrizione appropriata di un nuovo antibiotico, quindi, per ragioni ovvie ed evidenti stiamo parlando di un numero di pazienti ristretto, paragonabile a quello di chi assume i farmaci per una malattia rara. Produrre un lotto di antibiotico per un bacino di utenza limitato, che poi dura alcuni anni, ha costi enormemente più elevati rispetto alla produzione continua di un farmaco utilizzato da un numero di pazienti molto ampio. Anche se so che si tratta, ancora una volta, di una affermazione politicamente scorretta, penso che l'HTA non sia la soluzione del problema. **Abbiamo bisogno di trovare una ipotesi interessante per le aziende farmaceutiche, né più né meno di ciò che si è fatto, e si fa, per altri farmaci".**

"Lo strumento c'è già, è l'HTA, non dobbiamo inventarci nulla, dobbiamo solo utilizzarlo in maniera appropriata. Il problema è che fino ad oggi non è stato seguito questo percorso, si è preferito seguire un percorso basato sul prezzo e non sul valore dell'antibiotico".

Per il prof. Mennini "in realtà, ciò di cui stiamo parlando è proprio l'HTA. Non credo che si debba cambiare il meccanismo di fissazione di prezzi e rimborsi, penso piuttosto che si debba applicare correttamente l'HTA. Il problema è che ci confrontiamo con una applicazione errata di questa metodologia, che punta proprio a dimostrare qual è il valore di una tecnologia, di un farmaco, che non corrisponde al suo prezzo, ma all'utilità marginale che deriva dalla sua utilizzazione. Tant'è che utilizzando l'HTA sono stati approvati molti farmaci che hanno prezzi considerati elevati, ma in realtà quei prezzi sono parametrati proprio sui risultati dell'analisi attraverso l'HTA. Non è vero che l'HTA riduce il prezzo di una tecnologia e non la rende quindi appetibile per le industrie, tutt'altro, va nella direzione opposta. Il problema è che spesso e volentieri,

"Attualmente non c'è alcun appeal per l'industria a sviluppare un nuovo antibiotico da mettere sul mercato. Abbiamo bisogno di trovare una ipotesi interessante per le aziende farmaceutiche, né più né meno di ciò che si è fatto, e si fa, per altri farmaci. Il nostro orientamento è per un meccanismo che preveda una specifica designazione AMR, analogamente a quanto si è fatto per i farmaci orfani".

anche a livello di agenzia regolatoria, non si segue la logica della valutazione di HTA completa, che richiede l'analisi di tutti i domini economici, del dominio relativo ai costi e ai benefici, della valutazione dell'impatto sui modelli organizzativo-gestionali, dell'impatto sociale, dei costi indiretti, della mortalità e delle disabilità, oltre che dei domini etici e legali. Attraverso una valutazione di questo tipo – prosegue Mennini - riusciamo ad attribuire il valore reale ad una nuova tecnologia, ad un nuovo farmaco. Poi, è evidente, le decisioni finali di spesa competono al SSN sulla base delle sue disponibilità, ma il valore reale di quella tecnologia è dimostrabile attraverso l'applicazione corretta e completa dell'HTA. Lo abbiamo visto, per esempio, nel caso della epatite C, e potrei fare altri esempi che dimostrano che l'HTA è in grado di garantire questo volano, anche economico, per attrarre investimenti e convincere le aziende ad investire in un settore specifico, e consente di valorizzare correttamente una determinata tecnologia, una specifica molecola. Il problema è che fino ad oggi non è stato seguito questo percorso, si è preferito seguire un percorso basato sul prezzo che, ovviamente, dati alla mano, va a detrimento degli investimenti in alcuni settori che non risultano più convenienti per le aziende. Gli strumenti ce li abbiamo, dobbiamo solo decidere di utilizzarli bene, perché laddove è stato fatto hanno dimostrato di garantire un livello di efficienza che io chiamo, tecnicamente, *marshalliana*, nella quale il pagatore è disposto anche a pagare un po' di più che in precedenza in relazione al beneficio atteso, e c'è un vantaggio anche per il produttore". Mennini mette poi in guardia dalle ricadute possibili di un dibattito che prenda le distanze dall'HTA. "Penso che dobbiamo prestare molta attenzione, rischiamo che passi il concetto che le metodiche per le quali stiamo combattendo da anni, che finalmente hanno ottenuto riconoscimento e dignità e che avvantaggiano il settore degli investimenti, debbano essere accantonate. Ciò significherebbe tornare alla negoziazione vecchio stile, e penso che nessuno desideri questo". Quanto agli incentivi, Mennini è convinto che "serva un mix di strumenti *push* e *pull*. Qualcosa – precisa - comincia ad accadere anche in Italia. Penso, per esempio, agli accordi che si stanno realizzando tra Regione Campania e industria, che prevedono incentivi per attrarre investimenti per la produzione. Un mix di questi strumenti, associato ad una valutazione corretta e completa della innovazione, porterà vantaggi ai cittadini, che avranno finalmente a disposizione farmaci efficaci, e alle industrie, che otterranno un ritorno adeguato dei loro investimenti".

"La prova del nove – commenta la dr.ssa Aleotti - la avremo solo quando il fatturato di un nuovo antibiotico per patogeno resistente raggiungerà il fatturato di un nuovo antitumorale. Tutto il resto, purtroppo, è teoria". Quale potrebbe essere allora una soluzione possibile per l'Italia? "Il nostro orientamento – precisa Aleotti - è per **un meccanismo che preveda una specifica designazione AMR, analogamente a quanto si è fatto per i farmaci orfani** e che si ispiri a quel modello. Non mi convince, invece, l'idea della attribuzione di una quota fissa indipendente dall'utilizzo effettivo, che è poi sostanzialmente il modello inglese, temo che innescherebbe una corsa al consumo, perché tanto il prodotto sarebbe già pagato".

Qualunque sia la soluzione tecnica prescelta, per provare ad invertire la rotta sarà necessario partire dal riconoscimento del valore dell'antibiotico e del bisogno ineludibile di stimolare l'innovazione, anche in questo ambito, garantendone la sostenibilità. Per il prof. Mennini "è necessario promuovere ragionamenti condivisi tra settore pubblico e mondo industriale per trovare soluzioni strutturali al problema, che ci mettano, tra l'altro, al riparo da bizzarrie come i voucher che non sembra possano avere grandi prospettive". Concorda il prof. Bassetti. "Negli ultimi anni – sostiene - è stato commesso un errore clamoroso, considerando l'industria farmaceutica più come un nemico che come un alleato. Avremmo bisogno, invece, di lavorare a fianco dell'industria farmaceutica, e avere la possibilità di consigliarla sugli investimenti possibili, suggerire quali sono i setting prioritari. Questa contrapposizione non giova a nessuno e non ci porterà da nessuna parte. **Dovremmo puntare a lavorare sull'antibiotico così come si è fatto 20-25 anni fa per l'oncologia**, perché abbiamo bisogno della ricerca privata dell'industria farmaceutica per disporre degli strumenti necessari per combattere i superbatteri."

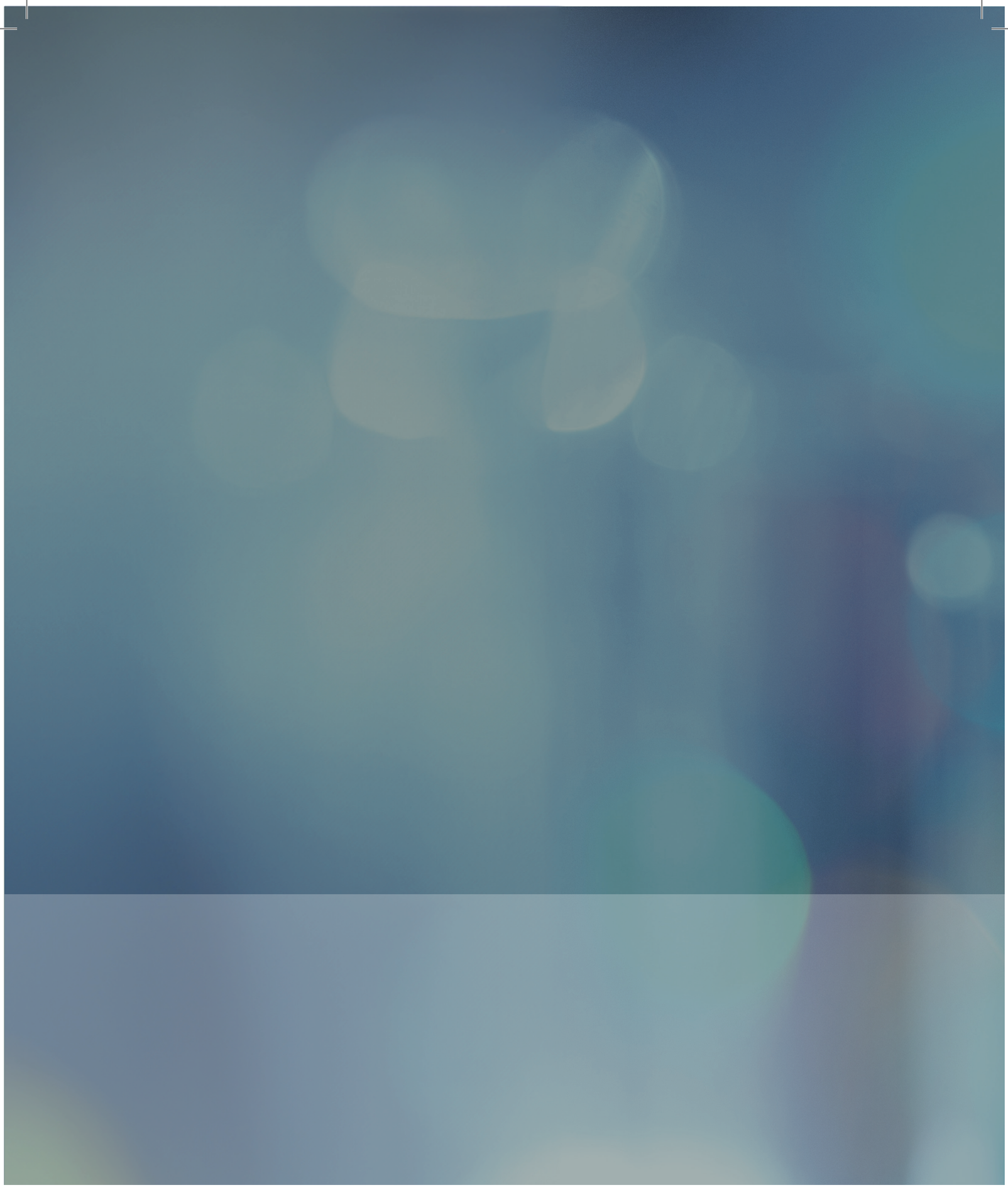
FORTUNE | ITALIA

fortuneita.com
redazione@fortuneita.com

FORTUNE ITALIA
Direttore responsabile
Paolo Chiariello
paolo.chiariello@fortuneita.com

Sede operativa
viale Regina Margherita 290
00198 – Roma
+ 39 06 64007432

Responsabile relazioni esterne
Dea Callipo
dea.callipo@fortuneita.com

Chief Operating Officer
Giovanni Silvi
giovanni.silvi@weinform.it

Per informazioni
segreteriaeventi@fortuneita.com