

## **CARENZA DI ANTIBIOTICI IN EUROPA: UN'ALTRA QUESTIONE DI PREZZI?**

*Livio Garattini, Bruno Finazzi, Antonino Mazzone,  
Paola De Compadri, Alessandro Nobili*

### **INTRODUZIONE**

La carenza di alcuni farmaci è attualmente un problema globale nonostante i progressi a livello tecnologico nei processi di produzione e distribuzione.<sup>1</sup> Sorprendentemente, alcune carenze si verificano tuttora anche in molti paesi a reddito elevato per alcuni farmaci come gli antibiotici,<sup>2</sup> nonostante il loro impiego molto frequente. Dal momento che il nostro continente non rappresenta un'eccezione, molte nazioni europee stanno cercando di risolvere questo problema per evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute dei pazienti.<sup>3</sup>

La carenza di farmaci è diventata una problematica talmente rilevante in tante circostanze che molte agenzie regolatorie del farmaco ne hanno addirittura emanato una definizione formale. Ad esempio, la FDA americana definisce carenza una situazione generale in cui l'offerta totale è inadeguata per soddisfare la domanda a livello nazionale;<sup>4</sup> per l'EMA europea più semplicemente quando l'offerta non soddisfa la domanda a livello nazionale, mentre in Francia la carenza è addirittura definita per legge come l'incapacità da parte di una farmacia territoriale/ospedaliera di erogare entro 72 ore un farmaco prescritto.<sup>3</sup> Una classica situazione di carenza si verifica quando gli acquirenti possono ottenere alcune confezioni, ma queste non sono sufficienti per soddisfare i consumi ordinari, motivo per cui sono costretti a razionare il più possibile tali farmaci.<sup>4</sup> Le ragioni di queste carenze possono essere del tutto imprevedibili (ad esempio, disastri naturali), ma anche assai prevedibili (ad esempio, limitata capacità

---

produttiva),<sup>3</sup> e i loro effetti negativi possono essere distinti fra quelli di carattere economico (ad esempio, tempo perso dai professionisti sanitari per cercare farmaci sostitutivi e sviluppare piani di azione alternativi) e clinico (ad esempio, errori prescrittivi e eventi avversi arrecati al paziente a causa del forzato cambiamento di prescrizione).<sup>4</sup> In particolare, i ritardi terapeutici di diversi giorni causati da carenze di antibiotici possono influenzare gravemente le cure dei pazienti che ne necessitano, divenendo anche la causa di un loro possibile decesso.

In questa sede vengono innanzitutto riassunti i problemi clinici e industriali che incidono specificamente sulla carenza di antibiotici. Successivamente vengono valutate le strategie regolatorie fino ad oggi adottate e messe in pratica in Europa per attenuare tali carenze. Infine, viene presentata una proposta generale di regolamentazione alternativa dei prezzi volta a limitare il disinvestimento industriale dagli antibiotici nell'Unione Europea (UE).

## **CRITICITÀ**

In teoria, l'uso appropriato di antibiotici dovrebbe generare benefici individuali e persino sociali grazie alla riduzione della diffusione di infezioni fra la popolazione.<sup>5</sup> In pratica, stimolati spesso da pazienti troppo esigenti e medici oberati di lavoro, l'abuso e l'uso improprio di antibiotici in ambito clinico per qualsiasi infezione (batterica e virale) indipendentemente dalla certezza dell'eziologia hanno condotto a carenze di antibiotici di prima linea, a cui sono poi seguite carenze di antibiotici di seconda linea anch'esse dovute a un utilizzo eccessivo. L'abuso cronico di antibiotici in ambito umano e la loro scarsa regolamentazione per usi profilattici negli ambiti dell'agricoltura e degli allevamenti animali destinati alla produzione alimentare hanno favorito la diffusione esponenziale dell'antibiotico-resistenza (ABR).<sup>6</sup> L'ABR si verifica quando i batteri si modificano per opporre resistenza agli antibiotici, rendendoli a lungo andare inefficaci. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'ABR è recentemente diventata una delle principali minacce per la salute pubblica,<sup>2</sup> causando più di 30.000 decessi ogni anno nell'UE.<sup>7</sup> Le problematiche cliniche indotte dall'ABR, principalmente imputabili a durate errate delle terapie con antibiotici e a scelte terapeutiche inappropriate,<sup>5</sup> sono state recentemente associate a tassi elevati di morbilità e mortalità anche nei paesi a più alto

reddito,<sup>8</sup> essendo le persone anziane il target più vulnerabile a causa dell'invecchiamento del sistema immunitario.<sup>5</sup> In particolare, viene spesso disattesa una gestione corretta (c.d. *stewardship*) degli antibiotici che richiederebbe il loro utilizzo solamente per trattare le infezioni batteriche per cui sono specificamente indicati.<sup>9</sup> Attualmente si registrano carenze di antibiotici un po' ovunque in tutto il mondo, Europa inclusa. La ragione pratica di questo crescente problema è la carenza di materie prime per produrli.<sup>2</sup> Sebbene la stragrande maggioranza di tali materie venga fornita a basso costo da Cina e India, il recente aumento dei loro prezzi al produttore ha scoraggiato molte aziende farmaceutiche dall'investire nella produzione di antibiotici. Una preoccupazione assai diffusa è che gli antibiotici siano diventati una classe assai meno attraente per l'industria farmaceutica rispetto a quelle più redditizie come i farmaci antitumorali e quelli per le malattie cardiovascolari croniche.<sup>2</sup> In effetti, gli antibiotici sono per la maggior parte prodotti maturi, rimborsati dalle autorità pubbliche in tutti i paesi sviluppati a prezzi molto bassi e raramente aggiornati.<sup>10</sup> Ad esempio, in Italia il prezzo all'industria per unità standard dei principali antibiotici varia da €0,07 a €0,35 (Figura).

### Prezzo Ex-factory per unità standard di antibiotici di prima linea in Italia (2024)



Fonti: Sharland M, et al. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):18-20<sup>6</sup>; AIFA: <https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza>.

---

Inoltre, la breve durata dei trattamenti terapeutici con antibiotici e i crescenti sforzi fatti dalle autorità sanitarie per stimolare una *stewardship* corretta potrebbero avere ulteriormente scoraggiato le grandi aziende dall'investire nell'attività di ricerca e sviluppo (R&S) in questa classe di farmaci.<sup>11</sup> In prospettiva, le prescrizioni eccessive di antibiotici potrebbero ridursi anche grazie agli imminenti strumenti diagnostici di maggior precisione;<sup>12</sup> quindi, i nuovi antibiotici potrebbero essere utilizzati solamente per trattare i pazienti per infezioni rare e resistenti a trattamenti di prima e seconda linea, in ultima analisi limitandone al minimo indispensabile le unità vendute.<sup>8</sup> Come conseguenza, molti antibiotici attualmente in fase di sviluppo sono riqualficazioni o combinazioni di quelli già presenti in commercio; quindi anch'essi inclini alla resistenza crociata, piuttosto che appartenenti alle nuove classi di cui vi è reale necessità.<sup>9,12</sup> Ecco perché gli attuali e molto probabilmente anche futuri bassi rendimenti finanziari avrebbero portato l'industria farmaceutica a disinvestire dalla classe terapeutica degli antibiotici, sia in termini di produzione che di R&S.<sup>13</sup>

## **STRATEGIE REGOLATORIE**

A grandi linee, le strategie regolatorie per incentivare l'industria farmaceutica a ricercare nuovi farmaci possono essere classificate in meccanismi *'push'* e *'pull'*.<sup>14</sup> I primi implicano che le autorità pubbliche incoraggino le aziende a scoprire nuovi farmaci riducendo i loro costi di R&S, ad esempio erogando contributi per la ricerca oppure offrendo agevolazioni fiscali sulle spese. Diversamente, i secondi ricompensano le aziende solamente per i nuovi farmaci che hanno già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dopo la positiva finalizzazione del loro sviluppo. Potenzialmente i meccanismi *pull* possono variare ampiamente, dai sussidi monetari alle estensioni di esclusività di mercato e alla fissazione di prezzi volutamente più elevati del dovuto. Il loro limite intrinseco è che il rischio finanziario e l'incertezza dei risultati di R&S rimangono comunque esclusivamente a carico delle aziende, motivo per cui vengono penalizzate per definizione le piccole e medie imprese.<sup>12</sup>

Ad oggi, Svezia e Regno Unito sono le sole nazioni europee che hanno adottato specifiche normative per contrastare il disinvestimento industriale dagli antibiotici,

---

avendo entrambe introdotto dei meccanismi *pull* a partire dal 2020.<sup>8</sup> In Svezia le aziende farmaceutiche possono ricevere una componente fissa (cosiddetto ‘abbonamento’) all’anno (€400.000 per prodotto) e una componente variabile (aumento del prezzo all’industria in vigore) in base al numero di trattamenti erogati. L’obiettivo principale di questo meccanismo misto è quello di incentivare le aziende ad assicurare l’accesso agli antibiotici in un paese caratterizzato da popolazione limitata e a bassa densità. Diversamente, nel Regno Unito viene prevista soltanto l’erogazione di un contributo forfettario annuale alle aziende (fino a un massimo di £10.000.000 per antibiotico) e quindi il meccanismo è completamente legato dal numero di trattamenti erogati. L’ammontare massimo del contributo è stato stimato dalle autorità sanitarie inglesi in base a criteri di HTA e l’obiettivo del meccanismo è duplice:<sup>9</sup> premiare le aziende farmaceutiche per i nuovi antibiotici di ultima generazione e al contempo scoraggiarne il loro uso eccessivo. Finora quattro aziende farmaceutiche hanno ricevuto il finanziamento dell’abbonamento per cinque antibiotici in Svezia e due (grandi) aziende per due antibiotici (entrambi facenti parte della famiglia delle vecchie cefalosporine) nel Regno Unito. Questi primi risultati confermerebbero la preoccupazione diffusa che le sovvenzioni erogate dal settore pubblico verranno sfruttate dalle aziende multinazionali per lanciare antibiotici già sviluppati e non ancora immessi sul mercato soprattutto per ragioni di redditività,<sup>13</sup> anziché reindirizzarle nell’attività di R&S per nuove entità chimiche.

## **IMPLICAZIONI POLITICHE**

Le carenze di antibiotici in Europa sono principalmente dovute a problemi economici, che possono essere in ultima analisi attribuiti ai prezzi molto bassi rimborsati all’industria farmaceutica rispetto a quelli (stellari) fissati in altre classi terapeutiche.<sup>15</sup> Le grandi aziende farmaceutiche sono per lo più private e multinazionali; quindi il loro obiettivo in tutto il mondo è ovviamente quello di massimizzare i profitti attraverso i fatturati, al fine di garantire ritorni elevati sugli investimenti e spingere al rialzo i valori di azioni e titoli in borsa. Dal momento che i farmaci essenziali sono finanziati principalmente dalla spesa pubblica nei sistemi sanitari dei paesi Europei, la negoziazione di prezzi elevati con le autorità pubbliche è un fattore critico di successo

---

fondamentale per l'industria farmaceutica.<sup>16</sup> Tuttavia, un concetto basilare dell'economia è che quando i prezzi non derivano dall'intersezione fra domanda (acquirenti) e offerta (venditori) come in un comune mercato, ma sono fissati d'imperio dalle autorità regolatorie attraverso decisioni inevitabilmente arbitrarie, la conseguenza finale è quasi inevitabilmente una distorsione dei prezzi relativi fra prodotti concorrenti.<sup>17</sup> Questo è esattamente ciò che accade in un contesto di 'fallimento del mercato' come quello farmaceutico. Di conseguenza, l'effetto prezzo dovrebbe essere il più possibile ridotto per limitare la distorsione dell'allocazione di risorse finanziarie nel mercato farmaceutico, a partire dagli investimenti in R&S a monte fino alle spese sanitarie a valle. Inoltre, sebbene i sostenitori dell'industria farmaceutica siano sempre pronti a enfatizzare l'assoluta necessità di spuntare prezzi elevati per supportare le ingenti spese in R&S necessarie per l'innovazione, va sottolineato che questo argomento da sempre controverso sembra ancora più discutibile nel periodo attuale, alla luce del sempre più frequente passaggio strategico da parte delle grandi aziende dallo sviluppo interno di nuovi farmaci alla loro acquisizione da piccole start-up.<sup>16</sup> In ultima analisi, tale strategia sposta in buona misura anche il rischio dell'innovazione dall'industria agli investitori pubblici e privati che supportano la ricerca di base.

## **PROPOSTA**

Al fine di limitare gli effetti negativi indotti dalla fissazione di prezzi irrazionali dei farmaci, dei quali la carenza di antibiotici può essere considerata l'ennesima conseguenza, ipotizziamo infine uno scenario alternativo mirato a ristabilire un compromesso accettabile fra interessi pubblici e privati nel mercato farmaceutico. Essendo pienamente consapevoli che qualsiasi tipo di regolamentazione pubblica adottata per incentivare l'industria farmaceutica a investire in farmaci innovativi sia comunque ineludibilmente soggetta a manipolazione industriale,<sup>16</sup> quand'anche ispirata da principi positivi come nel caso dei due modelli svedese e inglese di tipo *pull*, la logica di fondo della nostra proposta è quella di limitare in modo radicale gli effetti negativi indotti dalla fissazione di prezzi irrazionali e spostarsi verso la pianificazione di budget razionali.<sup>18</sup> Nello sforzo di indirizzare il consumo di farmaci verso i bisogni sanitari

---

essenziali attraverso soluzioni relativamente facili da gestire, la determinazione dei prezzi nazionali nei paesi UE potrebbe essere drasticamente semplificata standardizzando i costi unitari dei farmaci rimborsabili inclusi nelle stesse classi terapeutiche. Dopo avere deciso in base a criteri esclusivamente clinici quali farmaci abbiano i requisiti necessari per essere rimborsati in base alla loro efficacia relativa, le autorità nazionali potrebbero rimborsare tutte le unità prescritte su base mensile allo stesso costo per classe terapeutica. Inoltre, i costi unitari potrebbero essere modificati nel corso dell'anno per rispettare i budget di spesa qualora i volumi finali variassero sostanzialmente rispetto a quelli inizialmente stimati a fini budgetari. Infine, supponendo che tutti i farmaci rimborsabili siano parimenti essenziali per la salute della popolazione, i costi unitari dovrebbero variare assai di meno da una classe terapeutica all'altra, in modo da ridurre drasticamente l'attuale (inaccettabile) enorme divario fra prezzi troppo bassi (ad esempio per gli antibiotici) e troppo elevati (ad esempio per i farmaci oncologici).

**C**oncludendo, siamo convinti che l'adozione di questa strategia regolatoria consentirebbe alle autorità pubbliche di sfruttare assai meglio il loro enorme potere di acquisto per i farmaci essenziali a favore dei cittadini Europei, contribuendo nel contempo a limitare l'indirizzo degli investimenti in R&S delle aziende farmaceutiche soprattutto in funzione dei prezzi attesi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Phuong JM, Penm J, Chaar B, et al. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215837.
2. Shafiq N, Pandey AK, Malhotra S, et al. Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. *BMJ Glob Health*. 2021;6(11):e006961.
3. Bochenek T, Abilova V, Alkan A, et al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Front Pharmacol*. 2018;8:942.
4. Fox ER, Sweet BV, Jensen V. Drug shortages: a complex health care crisis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):361-73.
5. Jit M, Ng DHL, Luangasanatip N, et al. Quantifying the economic cost of antibiotic resistance and the impact of related interventions: rapid methodological review, conceptual framework and recommendations for future studies. *BMC Med*. 2020;18(1):38.
6. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, et al.; 21st WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):18-20.
7. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2022 data: executive summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023.
8. Gotham D, Moja L, van der Heijden M, et al. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Health Policy*. 2021;125(3):296-306.
9. Glover RE, Manton J, Willcocks S, Stabler RA. Subscription model for antibiotic development. *BMJ*. 2019;366:l5364.
10. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, et al. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):1118.
11. Anderson M, Mossialos E. Incentivising antibiotic research and development: is the UK's subscription payment model part of the solution? *Lancet Infect Dis*. 2020:162-3.
12. Renwick M, Mossialos E. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(10):889-92.
13. Glover RE, Singer AC, Roberts AP, Kirchhelle C. The antibiotic subscription model: fostering innovation or repackaging old drugs? *Lancet Microbe*. 2023;4(1):e2-e3.
14. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(2):73-88.
15. Angelis A, Polyakov R, Wouters OJ, et al. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ*. 2023;380:e071710.
16. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? *Eur J Health Econ*. 2018;19(8):1035-8.

- 
17. Garattini L, Padula A. Competition in pharmaceuticals: more product- than price-oriented? Eur J Health Econ. 2018;19(1):1-4.
  18. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical expenditure control in Europe: time to move from pricing to budgeting? J R Soc Med. 2020;113(3):93-7.



*"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a [cs@marionegri.it](mailto:cs@marionegri.it) invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".*