

## MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXVI

Settembre 2023

numero 7

### IL COMMENTO

## LA RIFORMA EUROPEA DELLA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA

### Medicinali più disponibili, a prezzi più accessibili e più innovativi: sogno o realtà?

Federico Marchetti<sup>1</sup>, Antonio Addis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

<sup>2</sup>UOSD di Epidemiologia del Farmaco, Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, ASL Roma 1

**Indirizzo per corrispondenza:** federico.marchetti@auslromagna.it

La Commissione Europea (CE) il 26 aprile 2023 ha proposto la riforma più ampia in oltre vent'anni della legislazione farmaceutica dell'Unione Europea (UE) per renderla più agile, flessibile e adeguata alle esigenze dei cittadini e delle imprese della UE (1).

A leggere gli estensori della proposta la revisione migliorerà la disponibilità e l'accessibilità, anche in termini di prezzi, dei medicinali. Sosterrà l'innovazione e darà slancio alla competitività e all'attrattiva dell'industria farmaceutica della UE promuovendo al contempo parametri ambientali più elevati. Oltre alla riforma la Commissione ha presentato anche una proposta di Raccomandazione del Consiglio per intensificare la lotta contro la resistenza antimicrobica (2).

La presente riforma, si legge nei documenti largamente diffusi negli organi di stampa ma al momento non ancora commentati dai legislatori né dal mondo accademico italiano e della stessa Industria farmaceutica, è volta a superare sfide di fondamentale importanza che dovrebbero essere le seguenti (si riporta fedelmente):

- I medicinali autorizzati nella UE non giungono ancora ai pazienti con sufficiente rapidità e non sono accessibili in egual misura in tutti gli Stati membri.
- Vi sono notevoli lacune in termini di risposta a esigenze mediche non soddisfatte, malattie rare e resistenza antimicrobica.
- I prezzi elevati dei trattamenti innovativi e le carenze di medicinali rimangono causa di forte preoccupazione per i pazienti e i sistemi sanitari.
- Inoltre, per conservare la propria attrattiva come luogo per gli investimenti e mantenere il proprio ruolo di *leader* mondiale nello sviluppo di medicinali, la UE deve adattare il proprio sistema normativo alla trasformazione digitale e alle nuove tecnologie, pur riducendo la burocrazia e semplificando le procedure.

- Da ultimo, le nuove norme devono mitigare l'impatto ambientale della produzione di medicinali, in linea con gli obiettivi del *Green Deal* europeo.

La revisione comprende proposte di una nuova Direttiva e di un nuovo Regolamento che rivedono e sostituiscono la legislazione farmaceutica esistente, anche per quanto riguarda i medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare.

La revisione mira a conseguire quindi i seguenti **obiettivi principali**:

- creare un robusto mercato unico dei medicinali tale da garantire che tutti i pazienti nell'intera UE dispongano di un accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili;
- continuare a offrire un quadro attraente e favorevole all'innovazione per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa;
- ridurre drasticamente gli oneri amministrativi accelerando fortemente le procedure, velocizzando il rilascio delle autorizzazioni per i medicinali in modo che questi giungano più rapidamente ai pazienti;
- migliorare la disponibilità e garantire che i medicinali possano essere forniti sempre ai pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nella UE;
- contrastare la resistenza antimicrobica e la presenza di farmaci nell'ambiente seguendo un approccio *One Health*;
- migliorare la sostenibilità dal punto di vista ambientale dei medicinali.

Per conseguire questi obiettivi la riforma interessa l'intero ciclo di vita dei medicinali.

Gli elementi fondamentali in tema di obiettivi della proposta della CE sono riassunti nei *Box 1* e 2<sup>1,2</sup>.

**Box 1 - NUOVA LEGISLAZIONE SUI FARMACI:  
OBIETTIVI DELLA PROPOSTA DELLA COMMISSIONE EUROPEA**

**Migliore accesso a medicinali innovativi e a prezzi accessibili per i pazienti e i sistemi sanitari nazionali:** nuovi incentivi incoraggeranno le Aziende a mettere i propri medicinali a disposizione dei pazienti in tutti i Paesi della UE e a sviluppare prodotti che rispondano a esigenze mediche non soddisfatte. Sarà anche facilitata la messa a disposizione più rapida dei medicinali generici e biosimilari e saranno semplificate le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio. Verrà incentivata la produzione di dati clinici comparativi per sostenere gli Stati membri nell'assunzione di decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso più tempestive e basate su dati concreti. Saranno introdotte misure di maggiore trasparenza dei finanziamenti pubblici per lo sviluppo farmaceutico e sarà incentivata la produzione di dati clinici comparativi. Verranno sostenuta la cooperazione e lo scambio di informazioni tra le autorità nazionali che si occupano di fissazione di prezzi.

**Promozione dell'innovazione e della competitività grazie a un quadro normativo efficiente e semplificato:** la proposta di riforma della legislazione farmaceutica modificherà il sistema di protezione normativa, passando da un approccio universale a un approccio più mirato. In tale contesto i medicinali innovativi beneficeranno ancora di un periodo standard di protezione normativa leggermente più breve di quello attuale (dagli attuali 8 anni a 6 anni), ma prorogabile con 2 anni di protezione di mercato se il prodotto risponde a determinati obiettivi di Sanità pubblica. Tenuto conto degli ulteriori periodi di protezione subordinata a condizioni, il periodo massimo di protezione normativa che può essere concesso sarà ancora più lungo di quello attuale (11 anni) arrivando a raggiungere un massimo di 12 anni per i medicinali innovativi (se, dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, viene aggiunta una nuova indicazione terapeutica). Per i medicinali orfani che rispondono a elevate esigenze mediche insoddisfatte i periodi di protezione normativa possono raggiungere un massimo di 13 anni, mentre attualmente il massimo è 10 anni. L'EMA fornirà fin dalle fasi iniziali un migliore sostegno normativo e scientifico agli sviluppatori di medicinali promettenti in modo da facilitarne l'approvazione rapida e aiutare le piccole e medie imprese e gli sviluppatori senza scopo di lucro. Saranno accelerate la valutazione scientifica e l'autorizzazione dei medicinali passando dagli attuali 210 giorni a 180 giorni e il periodo necessario alla valutazione alla Commissione per autorizzare il medicinale da 67 a 46 giorni. Inoltre, gli oneri amministrativi saranno ridotti grazie a procedure semplificate (ad esempio, abolendo in moltissimi casi il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio e introducendo procedure più semplici per i medicinali generici) e alla digitalizzazione (ad esempio, presentazione delle domande e informazione sul prodotto in formato elettronico). Saranno mantenuti in vigore i più elevati parametri di qualità, sicurezza ed efficacia per l'autorizzazione.

**Incentivi efficaci all'innovazione:** la protezione normativa fino a un massimo di 12 anni per i medicinali innovativi, associata ai diritti di proprietà intellettuale esistenti, garantirà che l'Europa si mantenga un polo attraente per gli investimenti e l'innovazione. Per creare un mercato unico dei medicinali, con la riforma il sistema di protezione normativa passerà dall'attuale approccio universale a un quadro più efficace di incentivi all'innovazione che promuova anche gli interessi della Sanità pubblica. A tal fine, la riforma propone un periodo minimo di protezione normativa di 8 anni prorogabile nei casi seguenti: a) se i medicinali sono immessi sul mercato in tutti gli Stati membri, b) se rispondono a esigenze mediche non soddisfatte, c) se sono effettuate sperimentazioni cliniche controllate, o se viene sviluppata una nuova indicazione terapeutica. La combinazione dei diritti di proprietà intellettuale esistenti e dei nuovi periodi di protezione normativa manterrà inoltre il vantaggio competitivo nello sviluppo farmaceutico della UE, che offre una protezione tra le più ampie a livello mondiale. Grazie alla riforma, la ricerca e lo sviluppo si concentreranno sulle esigenze principali dei pazienti, che avranno un accesso più tempestivo ed equo ai medicinali in tutta l'UE.

**Affrontare le carenze di medicinali e garantire la sicurezza dell'approvvigionamento:** la riforma introduce nuovi obblighi di monitoraggio delle carenze di medicinali in capo alle autorità nazionali e all'EMA e attribuisce all'EMA un ruolo di coordinamento più incisivo. Saranno rafforzati gli obblighi in capo alle imprese, tra cui la comunicazione anticipata di informazioni sulle carenze e sui ritiri di medicinali, oltre all'elaborazione e all'aggiornamento di piani di prevenzione delle carenze. Sarà stabilito un elenco UE dei medicinali critici e saranno valutate le vulnerabilità delle relative catene di approvvigionamento, con raccomandazioni specifiche sulle misure richieste alle imprese e agli altri portatori di interessi delle catene di approvvigionamento. Inoltre la Commissione potrà adottare misure giuridicamente vincolanti per rafforzare la sicurezza dell'approvvigionamento di specifici medicinali critici.

**Una migliore tutela dell'ambiente:** grazie a una migliore applicazione delle attuali prescrizioni sarà possibile limitare le eventuali conseguenze negative dei medicinali sull'ambiente e sulla salute pubblica.

**Lotta alla resistenza antimicrobica:** la resistenza antimicrobica è considerata una delle tre principali minacce per la salute nella UE. La riforma prevede incentivi mediante voucher trasferibili alle imprese che investono in nuovi antimicrobici capaci di far fronte ai patogeni resistenti, rimediando in tal modo all'attuale fallimento del mercato. Per preservare l'efficacia degli antimicrobici, saranno inoltre introdotte misure volte all'uso prudente di tali preparati, tra cui prescrizioni modificate in materia di confezionamento e ricette. Il potenziamento delle azioni della UE per combattere la resistenza antimicrobica è riportato nel Box 2.

## Box 2 - COMBATTERE LA RESISTENZA ANTIMICROBICA CON UN APPROCCIO ONE HEALTH: POTENZIAMENTO DELLE AZIONI DELL'UNIONE EUROPEA

Gli antimicrobici sono medicinali di importanza cruciale. Nel corso degli anni, però, il loro uso eccessivo e improprio ha portato a un aumento della resistenza antimicrobica, il che significa che gli antimicrobici perdono efficacia e il trattamento delle infezioni è sempre più difficile quando non impossibile. Per questo motivo il pacchetto proposto oggi comprende anche una **proposta di raccomandazione del Consiglio** che contiene misure complementari per contrastare la resistenza antimicrobica nei settori della sanità umana, della salute animale e dell'ambiente, grazie al cosiddetto approccio *One Health*. La proposta **sostiene l'uso prudente** degli antimicrobici raccomandando obiettivi concreti e misurabili per ridurre l'uso e promuovere livelli elevati di prevenzione delle infezioni, in particolare in ambiente ospedaliero, e di controllo nel campo della sanità umana. La proposta migliora inoltre la consapevolezza del pubblico, l'istruzione e la formazione dei professionisti pertinenti e promuove la cooperazione tra i portatori di interessi di tutti i settori pertinenti.

Gli **obiettivi raccomandati**, elaborati con il sostegno del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), tengono conto delle situazioni nazionali (diversità di livelli di consumo di antimicrobici e di diffusione dei principali patogeni resistenti nei vari Stati membri). Consentono inoltre di monitorare meglio i progressi che saranno realizzati nei prossimi anni.

La proposta di raccomandazione del Consiglio darà anche impulso ai **Piani di azione nazionali *One Health*** sulla resistenza antimicrobica, promuoverà la ricerca e l'innovazione, potenzierà la sorveglianza e il monitoraggio del consumo di antimicrobici e della resistenza antimicrobica, rafforzerà le azioni globali, contribuirà all'elaborazione di un incentivo finanziario UE multipaese per migliorare l'accesso agli antimicrobici e incentiverà lo sviluppo di altre contromisure mediche per combattere la resistenza antimicrobica, come i vaccini e la diagnostica rapida.

## IL COMMENTO

È innegabile che il documento della Commissione Europea riporti tanti aspetti propositivi di indubbio valore e rilevanza. Una sorta di rivoluzione copernicana che, nei principi, è riassunta nelle parole (certo un po' di propaganda) del vicepresidente per la promozione dello stile di vita europeo Margaritis Schinas: *"La proposta costituisce un'occasione irripetibile per ridefinire una legislazione che è fondamentale per i pazienti e per il potenziamento e lo sviluppo di uno dei principali settori industriali europei. Le nostre proposte mirano a trovare il giusto equilibrio tra la promozione dell'innovazione e la garanzia di medicinali a prezzi accessibili per i pazienti di tutta la UE. Le proposte tengono presenti anche gli insegnamenti appresi con la crisi della Covid-19, dimostrando ancora una volta che la UE è capace di adattarsi alla nuova realtà globale. L'Unione Europea della Salute che stiamo realizzando si dimostra una delle realizzazioni più tangibili di questa Commissione"*.

Immaginiamo per un solo istante che cosa l'applicazione di questi principi potrebbe comportare per la nostra salute, in termini abbastanza pratici e con uno sguardo rivolto anche al contesto pediatrico che il documento finalmente rinomina anche se in modo molto frugale:

- Non avere più dei Prontuari terapeutici che cambiano a seconda delle singole nazioni o Regioni, o addirittura Aziende sanitarie locali di appartenenza. Una sorta di Guida farmaceutica universale, aggiornata in tempo reale che consenta di avere un "accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili".

Un quadro di questo tipo impone un coordinamento tra

il livello europeo e quello nazionale tutto da costruire e l'Agenzia Italiana del Farmaco che, come noto, è in una fase di profonda ridefinizione, dovrebbe tener conto di tutto questo per disegnare la sua nuova *governance*. Per quanto la nuova proposta definisca nuovi *standard*, resta poi ancora da capire in che modo sarà possibile avere delle nuove valutazioni di *relative effectiveness* rispetto agli stessi principi dichiarati dalla Commissione Europea, i quali richiederebbero indipendenza culturale e decisionale oltre che trasparenza condivisa. Il nodo solito critico è su chi sceglierà e secondo quali regole i medicinali sicuri ed efficaci e secondo quali principi, uscendo fuori possibilmente dalle pure leggi del mercato di domanda e offerta.

- Non avere più le carenze di medicinali in quanto sarà garantita la sicurezza dell'approvvigionamento. E questo grazie al fatto che, si legge, saranno valutate le vulnerabilità delle catene di approvvigionamento, con raccomandazioni specifiche alle imprese. In pratica la "vicenda della carenza dell'amoxicillina"<sup>3</sup>, così come di altri farmaci per uso pediatrico, non dovrebbe più verificarsi e non dovremmo essere più nella condizione di sentirci dire che questa carenza si è creata per un eccesso di consumi. Possiamo immaginare che sia proprio l'essenzialità farmacologica, magari a partire e in conformità con quelle che sono le liste dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>4-6</sup> (come esempio di metodo e principio di equità ed efficacia farmacologica), a non porre alcun ostacolo alla produzione (e distribuzione) di questi farmaci e indipendentemente dalla convenienza economica.

- Avere a disposizione e in tempi rapidi i farmaci chiamati “innovativi”, ma con un’attenzione rivolta ad alcuni aspetti fondamentali che non sono sufficientemente ripresi nel documento: **a)** a chi spetterà di capire il valore dell’innovazione basata inevitabilmente su studi preclinici e clinici che tuttavia devono passare al vaglio di un’attenta osservazione sul lungo periodo sul campo (studi osservazionali di fase IV, *real word data*) lontana da conflitti di interesse? **b)** a proposito di *real world data*, chi raccoglierà i dati e a cosa serviranno? A dimostrare la reale efficacia dei trattamenti e di conseguenza ad aumentare il prezzo del farmaco se funziona più di quanto dimostrato o viceversa a ridurlo?<sup>7</sup>; **c)** infine chi deciderà il prezzo iniziale di farmaci che in alcuni casi non è sostenibile per i singoli Sistemi Sanitari Nazionali e secondo quali regole innovative di rimborso?<sup>8</sup>. Un rischio possibile è che di tutto questo impianto rimangano alla fine solo la riduzione dei tempi di approvazione che, se sganciati da tutto il resto, producono qualcosa di esclusivamente utile al mercato e non necessariamente i bisogni di nuove terapie efficaci.

Per quanto riguarda l’area pediatrica, ci si chiede se riusciremo a uscire dalla “gabbia autorizzativa” che vede spesso esclusi proprio neonati, bambini e adolescenti per diverse e complesse ragioni difficili da elencare tutte (mancanza di studi; mancanza di autorizzazioni; mancanza di formulazioni adatte per l’età pediatrica, prescrizioni possibili solo dopo estenuanti richieste alle Commissioni sul Farmaco di ogni singola Azienda o di Centri iperspecialistici). Con questo non si vuole invocare un libero mercato, ma al contrario un libero pensiero che garantisca, a partire da regole robuste e note di beneficio, sicurezza e anche (ma non solo) sostenibilità economica, oltre che il superamento (che il documento riporta) dei lunghi tempi di attesa per l’autorizzazione, ostacoli burocratici, disposizioni regionali tra le più disparate. Il come fare spetta a una visione applicativa che è necessariamente “centrale”, ma in stretta sinergia (e non più unicamente con un approccio di rivendicazione e di sterile polemica) con le Società Scientifiche, gli Enti governativi, i professionisti, le stesse Associazioni di pazienti, tutti auspicabilmente liberi da qualsiasi tipo di condizionamento. Una infografica del documento riporta in 6 punti quelli che dovrebbe essere un approccio della nuova legislazione farmaceutica che mette il paziente al centro di tutte le scelte in termini di politiche dei farmaci (nominando al punto 3 anche quelle rivolte ai bambini) (*Figura 1*).


Un’ultima nota: è importante il richiamo che la UE fa alle politiche ecologiche che dovrebbero riguardare (anche) produzione, distribuzione e uso dei farmaci. E a questo proposito auspichiamo che l’invocato rilancio competitivo del mercato farmaceutico sia anch’esso rivolto (quando possibile) a un’economia di crescita circolare e

non solo lineare.

Si capisce bene che questa rivoluzione copernicana - se tale deve essere - non può che essere attuata (e da subito) attraverso una serie di *step* che vanno al di là delle semplici “procedure”, ma che vivono di concerto agli aspetti pratici innovativi che andranno monitorati nel tempo, cogliendo l’occasione per farne dei veri progetti di ricerca conoscitivi e pratici, a vantaggio dell’assistenza. Un esempio per tutti (andando oltre la carenza detta di alcuni farmaci essenziali e non sostituibili che a livello europeo, per non dire mondiale, non trova soluzioni) riguarda il problema affrontato e ripreso nel documento della CE sulla resistenza antimicrobica<sup>2</sup>. Si stima che oltre 35mila persone muoiano ogni anno nella UE come conseguenza diretta di un’infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici. L’impatto sanitario della resistenza antimicrobica è paragonabile a quello di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS combinati. Nel complesso, i dati più recenti mostrano tendenze in significativo aumento nel numero di infezioni e di decessi a esse attribuibili per quasi tutte le combinazioni batterio/antibioticoresistenza, in particolare nelle strutture sanitarie<sup>2</sup>. Circa il 70% dei casi di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è costituito da infezioni correlate all’assistenza sanitaria. L’Italia è nota per essere una delle nazioni con la maggiore resistenza antimicrobica e con i più alti tassi di variabilità nella prescrizione della classe di antibiotici, sia negli adulti sia nella popolazione pediatrica<sup>9-12</sup>. La disponibilità e la traduzione in italiano del manuale OMS sulla diagnosi e sul trattamento delle principali patologie infettive<sup>6</sup>, secondo la classificazione *AWaRe* (*Access, Watch and Reserve*) dell’OMS del 2021<sup>5</sup> è, di fatto, un’occasione persa se non viene diffusa e adattata ai contesti nazionali da parte degli Organismi preposti; facendone di fatto un’occasione autorevole di confronto, trasferibilità nella pratica, verifica partecipe e motivata dell’applicabilità delle raccomandazioni<sup>13</sup>. In altre parole, se non si seguono dei modelli “punto su punto” che consentano la trasferibilità delle raccomandazioni della CE nella pratica clinica (quando possibile) il rischio è quello che i principi sul potenziamento delle azioni per combattere (sempre come esempio) la resistenza antimicrobica (*Box 2*) (e, aggiungiamo noi, per ridurre la grande variabilità prescrittiva) rischiano di rimanere nel libro dei sogni. E questo esempio è ovviamente riferibile a tanti altri argomenti che sono riportati nei principi della nuova legislazione sui farmaci della UE<sup>1</sup>.

Vorremmo concludere con un pensiero positivo che deriva dalla lettura di questi importanti documenti della CE<sup>1,2</sup>. Infatti, dobbiamo diventare protagonisti di un cambio di paradigma nell’affrontare i problemi. È necessario rendere conto per essere effettivamente consapevoli di quello che si fa, al fine di favorire un’assistenza a servizio dei pazienti e della crescita complessiva dei professionisti e della Comunità.






## Reform of the EU Pharmaceutical legislation

A single market for medicines putting patients at the centre

APRIL 2023

---

### 1 BETTER ACCESS TO EFFECTIVE AND AFFORDABLE MEDICINES



**Strong incentives promoting accessible, available and innovative medicines:**

- ▶ New medicines **more readily available** to citizens across the EU, in all Member States.
- ▶ **Generic and bio-similar medicines** more quickly available, increasing competition and lowering prices.
- ▶ More new medicines addressing **unmet medical needs**.
- ▶ More **off-patent medicines** repurposed for new therapies.
- ▶ More game-changing **antimicrobials**.

€

**More transparency on public funding** received by pharmaceutical companies to develop medicines will support national authorities in price negotiations with these companies and help make new medicines **more affordable**.

---

### 2 REDUCING SHORTAGES


**Better availability of medicines, in particular critical medicines, to EU citizens at all times:**

- ▶ **Earlier warnings** from companies on shortages and withdrawals of medicines, including establishment of prevention plans.
- ▶ Establishment of **list of medicines critical for EU health systems**, helping to identify supply chain vulnerabilities and improve security of supply.
- ▶ **Better monitoring and mitigation of shortages**, at both national and EU level, with a stronger guiding role for the European Medicines Agency and the European Commission on security of supply.

---

### 3 MORE MEDICINES FOR CHILDREN AND MEDICINES FOR RARE DISEASES

- ▶ Quicker access to **more therapeutic solutions** for children and patients suffering from rare diseases.
- ▶ New incentives for **more research and investment in medicines** for children and for patients suffering from rare diseases.
- ▶ Creation of a European network of patient representatives, academics, medicines developers, investigators and centres with expertise to support with the development of medicines for children.
- ▶ Screening of all **new medicines** for potential use in treating children.
- ▶ More **research into rare diseases**.



---


### 4 A STRONGER VOICE FOR PATIENTS

- ▶ Increased representation of patients in the approval of medicines, including through the appointment of patient representatives in EMA Committees.

---

### 5 EASIER ACCESS TO INFORMATION

**Electronic product information:**



Access for patients and healthcare professionals to the **latest** information about their medicines

€

Reducing paperwork for medicine-developers and generics companies **reducing costs and addressing shortages**

---

### 6 MORE ENVIRONMENTALLY SUSTAINABLE MEDICINES

**Production of medicines in a way that is better for the environment, biodiversity and human health**

- ▶ **Strengthened environmental risk assessments** for all medicines, including those already authorized, to limit the potential adverse effects of medicines on the environment and public health.
- ▶ **Fewer pharmaceutical substances** including antimicrobials in the **environment** due to more environmentally friendly production, use or proper disposal of medicines.

**Figura 1**

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni. Riforma della legislazione farmaceutica e misure volte a contrastare la resistenza antimicrobica. Bruxelles, 26 aprile 2023.
- [2] Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni della UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio One Health. Bruxelles, 12 giugno 2023.
- [3] Marchetti F. Prima la penicillina ora l'amoxicillina: la mancanza dell'essenziale. CARE, Costi dell'Assistenza e Risorse Economiche, 26 aprile 2023.
- [4] World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023. Executive Summary of the report of the 24<sup>th</sup> WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. April 2023.
- [5] World Health Organization. Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization, 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04).
- [6] Agenzia Italiana del Farmaco. Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve). Edizione italiana di: The WHO AWaRe Antibiotic Book. Gennaio 2023.
- [7] Scroccaro G, Genazzani A. Il Regolatorio di domani. Recenti Progr Med Suppl forward #24 Regole 2021;4:10-2.
- [8] Guala A, Parodi E. Il farmaco più costoso al mondo. Medico e Bambino 2023;42(7):415-6. doi: 10.53126/MEB42416.
- [9] The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Antibiotics Use in Italy, Year 2019. Italian Medicines Agency. Rome, 2022.
- [10] Barbieri E, Liberati C, Cantarutti A, et al. Antibiotic prescription patterns in the paediatric primary care setting before and after the Covid-19 pandemic in Italy: an analysis using the AWaRe metrics. Antibiotics (Basel) 2022;11(4). doi: 10.3390/antibiotics11040457.
- [11] Marchetti F. L'uso degli antibiotici nelle Cure primarie pediatriche: tempo di cambiare? Medico e Bambino 2022;41(4):223-7. doi: 10.53126/MEB41223.
- [12] Troisi A, Marchetti F. Profilo di prescrizione degli antibiotici nella Pediatria di famiglia, prima e dopo la pandemia da Covid-19. Medico e Bambino 2022; 25(6):e124-8. doi: 10.53126/MEBXXVG124.
- [13] Abu-Ajaleh S, Darwish Elhajji F, Al-Bsoul S, et al. An Evaluation of the Impact of Increasing the Awareness of the WHO Access, Watch, and Reserve (AWaRe) Antibiotics Classification on Knowledge, Attitudes, and Hospital Antibiotic Prescribing Practices. Antibiotics (Basel) 2023;12(6):951. doi: 10.3390/antibiotics12060951.