

LOTTA ALLA RESISTENZA ANTIMICROBICA: UNA PRIORITÀ A LIVELLO MONDIALE

Premessa

Il presente documento costituisce un aggiornamento del lavoro svolto da Farmindustria a partire da novembre 2016 e si concentra principalmente sul settore della salute umana. Le proposte contenute nel documento dovrebbero essere associate a interventi analoghi in altri settori, secondo un approccio “*One Health*” alla salute.

Introduzione e quadro di riferimento

Gli antimicrobici ed in particolare gli antibiotici sono una risorsa indispensabile per la cura delle malattie infettive comuni e la prevenzione di infezioni correlate ad interventi chirurgici e ad altre procedure mediche. Il numero di vite salvate fin dalla loro scoperta è incalcolabile. Oggi, nel mondo sono disponibili circa 740 antimicrobici, di cui 450 sono antibiotici e oltre la metà di questi ultimi sono medicinali ritenuti essenziali dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (1).

A causa del loro ampio e diffuso utilizzo sia nell’uomo sia negli animali, la resistenza agli antimicrobici (AMR)¹, di per sé un fenomeno naturale e inevitabile legato alla sopravvivenza dei microrganismi, si è trasformata nel corso degli anni in una seria minaccia per la salute pubblica globale, divenendo una tra le maggiori e urgenti preoccupazioni delle principali organizzazioni internazionali.

In particolare, per quanto riguarda la resistenza agli antibiotici, l’OCSE ha stimato nel suo ultimo rapporto che le infezioni da batteri resistenti potrebbero provocare circa 2,4 milioni di morti in Europa, Nord America e Australia tra il 2015 e il 2050 (2). Secondo le previsioni, Italia, Grecia e Portogallo si collocherebbero ai primi posti tra i Paesi dell’OCSE per i più alti tassi di mortalità da infezioni resistenti. Il 75% dei casi d’infezione AMR in Europa è dovuto a infezioni correlate all’assistenza sanitaria (ICA), e ciò a conferma della tesi che il fenomeno è diffuso soprattutto negli ambienti di cura.

In Italia, la proporzione d’infezioni resistenti agli antibiotici per i batteri più pericolosi è cresciuta dal 17% nel 2005 al 30% nel 2015, una percentuale quasi doppia rispetto alla resistenza media nei paesi OCSE nel 2015. Se il consumo di antibiotici, la crescita demografica e la crescita economica dovessero continuare a seguire gli stessi trend, si stima che entro il 2050, circa 450.000 persone potrebbero morire a causa dell’antibiotico resistenza, con un costo per il nostro Paese di 13 miliardi di dollari (2).

Anche l’impatto economico a livello globale sarà elevato, infatti, secondo una stima della Banca Mondiale, le infezioni resistenti provocheranno un danno economico paragonabile a

¹ Per antimicrobico-resistenza (AMR) si intende la resistenza di un determinato microrganismo all’azione di un farmaco, antibatterico, antifungino, antivirale e/o antiparassitario grazie all’espressione di uno o più geni mutati. La sopravvivenza del patogeno e il completamento del suo ciclo vitale rende il trattamento farmacologico dell’organismo infetto più difficile, a volte impossibile, oltre che più costoso. Gli effetti si traducono in un rilevante impatto economico, sociale ed epidemiologico.

quello generato dalla grande crisi finanziaria del 2008 e, nello scenario peggiore, porterebbero ad una contrazione del PIL mondiale del 3,8% nel 2050 (3).

L'OCSE sottolinea che un insieme di azioni integrate e volte a favorire l'igiene nelle strutture ospedaliere e l'uso appropriato degli antibiotici, comprendente programmi di gestione (*stewardship*) antimicrobica, campagne mediatiche e utilizzo di test di diagnostica rapida, potrebbe consentire di salvare fino a 1,6 milioni di vite umane entro il 2050 nei 33 Paesi inclusi nella sua analisi (2). In particolare, provvedimenti semplici quali la promozione dell'igiene delle mani e l'innalzamento dei livelli di igiene nelle strutture sanitarie potrebbero ridurre di oltre la metà il rischio di morte e alleggerire l'onere dell'AMR in termini di salute e costi sociali.

Di fronte a questo scenario, le Istituzioni UE hanno dedicato una forte attenzione alle iniziative volte a contrastare il fenomeno della resistenza antimicrobica. La Commissione Europea nel 2017 ha presentato l'attuale piano d'azione (4), basato sull'approccio "*One Health*" che integra i settori umano, veterinario e ambientale, e oggetto di una risoluzione del Parlamento Europeo nel 2018 (5). Il Consiglio dell'Unione Europea si è espresso a sua volta nel 2019, attraverso le conclusioni "Prossime tappe per rendere l'UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche nella lotta alla resistenza antimicrobica" (6).

Nel 2017, anche l'Italia si è dotata di un proprio Piano d'azione nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza (PNCAR 2017-2020) che, seguendo l'approccio "*One Health*", propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale (7).

Su scala internazionale, l'industria farmaceutica si è proposta come un partner responsabile e capace di fornire soluzioni concrete per contribuire a risolvere il problema dell'AMR. Nel gennaio 2016, durante il *World Economic Forum* di Davos, oltre 85 aziende biofarmaceutiche e diagnostiche hanno firmato insieme a 9 associazioni industriali (tra cui EFPIA²) una Dichiarazione in cui si impegnano a sollecitare i Governi e il mondo imprenditoriale ad intraprendere un'azione globale di lotta alla resistenza antimicrobica (8).

A settembre dello stesso anno, durante l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite, a supporto della Dichiarazione di Davos, 13 tra le più grandi aziende farmaceutiche hanno rafforzato il loro impegno nella lotta alla resistenza antimicrobica, delineando una *Roadmap* fino al 2020 (9).

Infine, come risposta alla Call to Action lanciata dalle Nazioni Unite, è stata creata un'Alleanza (*AMR Industry Alliance*³) con oltre 100 membri tra industrie biofarmaceutiche e diagnostiche per garantire gli impegni sottoscritti nella Dichiarazione di Davos e nella *Roadmap*, offrendo soluzioni sostenibili per il contrasto alla resistenza antimicrobica.

² *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

³ <https://www.amrindustryalliance.org/>

Per contrastare l'AMR non sono sufficienti azioni isolate, ma è necessario sviluppare una strategia globale integrata e polivalente con azioni specifiche. Tra queste, la formazione costante del personale sanitario, la sensibilizzazione dei cittadini, la riduzione dei rischi ambientali attraverso un adeguato livello di pulizia e igiene, la definizione di politiche di *Risk Management*, la diagnosi tempestiva ed accurata, l'introduzione di tecnologie innovative costo-efficaci, la somministrazione ed assunzione di antimicrobici secondo appropriatezza, la prevenzione dei rischi. Non meno importante e spesso sottovalutata, la vaccinoprofilassi che si pone come fondamentale strumento per la prevenzione dell'insorgenza di nuove resistenze (10).

In armonia con le azioni messe in campo dalle varie organizzazioni internazionali e in accordo con le federazioni internazionali IFPMA⁴ ed EFPIA e *AMR industry alliance*, Farmindustria, per offrire il proprio contributo nella lotta all'antimicrobico-resistenza, ha elaborato e aggiornato una serie di proposte per ognuno delle seguenti tematiche.

1) Uso appropriato degli antibiotici

Tra i principali fattori alla base della selezione e diffusione di microrganismi resistenti si annoverano l'uso inappropriato di antibiotici nella comunità e nelle strutture ospedaliere, e la trasmissione di infezioni da batteri resistenti in ambito assistenziale.

Le infezioni causate da batteri multi-resistenti sono causa dell'aumento della morbilità e mortalità, nonché dei costi e della durata dei ricoveri. Tassi di mortalità elevati, tra il 26 % e il 44 %, sono associati in maniera diretta alla presenza di un'infezione causata da batteri multi-resistenti (11).

In particolare, secondo i dati riportati dallo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (12), l'Italia, è uno dei Paesi europei con maggiore diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti, spesso anche multi-resistenti. Alla luce di questa situazione, a partire dal 18 novembre 2008, l'ECDC promuove ogni anno la Giornata europea degli Antibiotici (13), dedicata alla sensibilizzazione della popolazione generale e degli operatori sanitari sull'uso prudente degli antibiotici e sul problema della resistenza antimicrobica. Questa giornata si inserisce nell'ambito della settimana mondiale sul consapevole utilizzo degli antimicrobici promossa dall'OMS.

Proposte:

- Realizzare interventi formativi a livello nazionale e regionale con lo scopo di disseminare in modo capillare l'informazione sul problema dell'emergenza dell'AMR, rafforzandone la percezione, puntando a migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antimicrobici ed il loro utilizzo da parte dei pazienti, con l'obiettivo di diminuire i tassi di morbilità e mortalità e assicurando inoltre una maggiore *compliance* nella dispensazione di antibiotici non prescritti dal medico. Incentivare, quindi, adeguati

⁴ *The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA)

- comportamenti da parte della popolazione generale e degli operatori sanitari, in particolare negli ambienti ospedalieri, dove la problematica assume aspetti di criticità.
- Promuovere l'istituzione di task-force interdisciplinari all'interno delle aziende ospedaliere e territoriali, con il compito di monitorare il raggiungimento degli obiettivi indicati nel PNCAR in termini di contenimento dell'AMR, introducendo eventualmente anche delle formule premiali.
 - Consolidare l'esperienza del Forum di discussione sul tema AMR, nato nel 2018 in occasione della Giornata europea degli antibiotici e a cui hanno partecipato differenti e numerosi *stakeholder*, e stabilire una maggiore sinergia con il Gruppo Tecnico di Coordinamento della strategia di contrasto dell'AMR del Ministero della Salute.
 - Supportare programmi che possano contribuire allo sviluppo di linee guida per l'utilizzo corretto dei test diagnostici come anche riportato dalla UE sulle linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina umana.
 - Aderire e promuovere, insieme al Ministero della Salute, e in particolare con il supporto del Gruppo di lavoro multidisciplinare sul PNCAR istituito nel 2015, insieme ad altri *stakeholder*, la Giornata europea nazionale degli antibiotici con iniziative mirate, al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari e la popolazione generale sul tema della resistenza antimicrobica.

Per realizzare le proposte di natura formativa, potrebbe essere efficacemente utilizzato il canale della formazione continua, con progetti condivisi tra Ministero della Salute, Farmindustria, Federazione mediche e le Società scientifiche.

2) Prevenzione delle infezioni e della diffusione delle resistenze

La vaccinazione è da considerarsi una delle principali azioni efficaci per limitare l'utilizzo inappropriato degli antibiotici e lo sviluppo di resistenza all'attività di un farmaco antimicrobico (14).

Il ruolo fondamentale della vaccinazione nella prevenzione della resistenza antimicrobica è stato riconosciuto a livello internazionale, in particolare dalla Commissione Europea (4), dal Parlamento Europeo (5) e dal Consiglio dell'Unione Europea (6).

I vaccini possono ridurre l'antibiotico-resistenza attraverso diversi meccanismi come ad esempio:

- (a) proteggendo direttamente l'individuo vaccinato che non contrarrà la malattia batterica e quindi non userà l'antibiotico
- (b) riducendo alcune infezioni virali come influenza e varicella, si limitano le infezioni batteriche secondarie associate, e quindi l'uso inappropriato degli antimicrobici.

Infine, la vaccinazione riduce la possibilità che la malattia si trasmetta nella popolazione non vaccinata (immunità di gregge). E dato che nei pazienti in età pediatrica e/o geriatrica,

l'infezione spesso porta all'ospedalizzazione, controllando l'infezione (sia virale che batterica) si riduce il contagio in ambiente ospedaliero, prevenendo la diffusione di batteri resistenti.

Pertanto, anche in questo contesto, è cruciale diffondere la cultura della vaccinazione nella popolazione generale e negli operatori sanitari, compresi i veterinari.

Proposta:

- Inserire nel PNCAR ed evidenziare nel Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV), il ruolo fondamentale della vaccinazione nel contrasto alla antimicrobico-resistenza.
- Realizzare campagne di comunicazione, anche sui social media, per sensibilizzare gli operatori sanitari e la popolazione sull'importanza della vaccinazione nella prevenzione delle infezioni e della diffusione delle resistenze, con il coinvolgimento delle principali società scientifiche e federazioni mediche.

3) Ricerca e sviluppo di nuovi antimicrobici

L'industria farmaceutica svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuovi farmaci e vaccini, contribuendo a contrastare il fenomeno dell'AMR. Tuttavia, si trova di fronte numerose criticità di natura scientifica, regolatoria ed economica.

Sviluppare un nuovo antibiotico può richiedere fino a 10 anni ed investimenti economici fino a un miliardo di euro, comportando allo stesso tempo un alto rischio di fallimento: è stato calcolato che, in ambito antiinfettivo, soltanto una molecola su cinque, studiata in fase clinica riesce ad essere autorizzata al commercio (1). Gli ultimi rapporti rilasciati da WHO e dall'AMR Industry Initiative sottolineano fortemente la difficoltà di individuare nuovi meccanismi di azione, insieme alla necessità di nuovi antibiotici da rendere disponibili al letto dei pazienti.

I batteri sono resilienti ed evolvono costantemente. Queste due caratteristiche rendono molto complesso lo sviluppo di nuovi antibiotici: è estremamente difficile bilanciare l'efficacia nell'uccidere i batteri mantenendo contemporaneamente standard di sicurezza e tollerabilità accettabili.

A partire dalla relazione pubblicata nel 2009, "*The bacterial challenge: time to react*"(15), dove è stata evidenziata la lacuna esistente tra i problemi crescenti connessi ai batteri multi-resistenti e la necessità di mettere a punto nuovi antimicrobici, in particolare antibiotici, per rispondere ai fabbisogni medici, è universalmente riconosciuta la necessità di rivedere i modelli di sviluppo di questi farmaci. È necessario investire risorse adeguate, soprattutto a livello internazionale, al fine di sostenere la ricerca e lo sviluppo in base a criteri e modalità adeguati all'elevata richiesta di nuovi antibiotici e a rischi da affrontare nello sviluppo di nuove alternative terapeutiche. In questo contesto, inoltre, si sottolinea l'utilità di mettere a disposizione incentivi, rivolti sia a promuovere la ricerca di base (incentivi *push*), sia a

rendere il mercato più attraente per gli investitori (incentivi *pull*) e per chi svolge attività di ricerca e sviluppo su questi farmaci.

A livello europeo, nell'ambito dell'iniziativa congiunta *IMI (Innovative Medicines Initiative)* (16) tra la Commissione Europea ed EFPIA, a partire da maggio 2012 è stato lanciato un programma di finanziamento chiamato *New Drugs For Bad Bugs, ND4BB* (17) al fine di supportare ed implementare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici.

Proposta:

Supportare la ricerca collaborativa pubblico-privato, anche realizzando nuovi modelli di collaborazione. Partendo dal successo di IMI, si dovrebbe arrivare ad una declinazione italiana di tale modello di *partnership*, al fine di sostenere la ricerca e lo sviluppo di nuove opportunità terapeutiche, nonché di sistemi di diagnostica avanzata, rapidi e sensibili per la sorveglianza e il controllo delle infezioni. I programmi di finanziamento nazionali e regionali dovrebbero prevedere in maniera costante dei bandi dedicati all'antimicrobico-resistenza.

4) Attribuire il giusto valore agli antibiotici

Il prezzo assegnato ai nuovi antibiotici spesso non riflette il loro reale valore in termini degli enormi benefici che essi apportano alla società. I nuovi antibiotici, infatti, come richiesto dalla *European Medicine Agency (EMA)*, sono studiati confrontandosi verso lo *standard of care*, spesso rappresentato da farmaci generici, non valorizzando l'innovatività e l'impegno delle aziende che ricercano nuovi antibiotici, fondamentali per la lotta alla resistenza antimicrobica. Uno dei punti critici legati allo sviluppo clinico di molecole nell'ambito di germi resistenti si riscontra ancora una volta nel disegno di studio, in special modo nella identificazione e selezione del paziente da studiare. L'arruolamento di soggetti che sono gravati da multiple comorbidità ed elevata mortalità risulta estremamente sfidante, rendendo non semplice portare dati solidi di efficacia e sicurezza alla comunità scientifica ed ardua la validazione e la percezione del valore aggiunto/innovatività da parte degli interlocutori coinvolti nelle procedure finali di accesso e pricing.

I dati scientifici derivanti dagli studi clinici a supporto dello sviluppo di nuovi antimicrobici non vengono recepiti in un'ottica di miglioramento, convenendone soltanto la non inferiorità, tralasciando i vantaggi in termini di elevata barriera alle resistenze – con azione anche sui germi resistenti – aderenza al trattamento facilitata, migliore profilo di sicurezza o nuove formulazioni. Ciò non supporta il riconoscimento dell'innovatività e dell'investimento della ricerca, ed è causa di abbandono dell'area da parte delle aziende.

L'inserimento di nuove molecole nella pratica clinica richiede tempistiche molte lunghe. In Italia si stima che dopo l'approvazione EMA, occorrono circa 15 mesi perché si possa realmente utilizzare un nuovo antibiotico.

Come conseguenza, il costo in termini di vite umane e di risorse ospedaliere è elevatissimo e svincola gli sforzi ed i traguardi raggiunti in altri campi, come quelli dell'emato/oncologia o dei trapianti di organo, influenzandone fortemente i risultati nella pratica clinica.

Un accesso omogeneo che consenta un utilizzo appropriato dei nuovi farmaci nei pazienti più critici con infezioni da germi multi-resistenti, con un corretto posizionamento all'interno di algoritmi terapeutici, anche in prima linea di trattamento quando consono e rispecchiando l'epidemiologia locale, apporterebbe un ulteriore beneficio di efficacia.

Proposte:

- Lavorare insieme agli *stakeholder* (in particolare con AIFA, ISS, Ministero della Salute) per identificare meccanismi di rimborsabilità per questo tipo di prodotti, individuando procedure accelerate di autorizzazione all'immissione in commercio per nuovi antimicrobici a prezzi adeguati all'investimento ed al risultato conseguito, sperimentando e validando modelli pilota di valorizzazione delle nuove molecole, considerando il loro giusto utilizzo nella pratica clinica (vedi modello NHS 2019). Per finalizzare queste misure di valutazione del costo/beneficio dell'utilizzo di nuove opportunità terapeutiche, si rende necessario il monitoraggio costante ed integrato dell'utilizzo delle risorse per il trattamento delle infezioni da germi resistenti.
- Garantire priorità ai nuovi antibiotici, anche attraverso il riconoscimento dell'innovatività (rivedendo il paradigma quando applicato ai farmaci antimicrobici), per assicurare l'accesso rapido da parte degli specialisti a tali farmaci che rappresentano un salvavita per i pazienti più fragili.

Gennaio 2020

Referenze bibliografiche

- (1) Access to Medicine Foundation - Antimicrobial Resistance Benchmark 2018
- (2) Stemming the Superbug Tide: Just A few Dollars More, OECD (2018)
- (3) World Bank, Drug-Resistant Infections, A Threat to Our Economic Future, March 2017.
<http://bit.ly/2vgF7Hb>
- (4) A European One Health Action Plan against AMR (June 2017)
- (5) Risoluzione del Parlamento europeo del 13 settembre 2018 su un piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0354_IT.pdf
- (6) Conclusioni del Consiglio (14 giugno 2019) sulle prossime tappe per fare dell'UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche nella lotta alla resistenza antimicrobica.
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10366-2019-INIT/it/pdf>
- (7) Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020
- (8) Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance.
- (9) Industry Roadmap for Progress on Combating Antimicrobial Resistance – September 2016.
- (10) Clift C., Salisbury DM (2017) Enhancing the role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Vaccine* 35:6591 – 6593
- (11) ECDC, Nota Informativa 2016
- (12) ECDC June 2019 - Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019
- (13) Giornata europea degli antibiotici. <http://ecdc.europa.eu/it/EAAD/Pages/Home.aspx>
- (14) Antimicrobial resistance: global report on surveillance - World Health Organization - 2014
- (15) ECDC/EMA JOINT TECHNICAL REPORT The bacterial challenge: time to react (2009).
- (16) The Innovative Medicines Initiative (IMI). <http://www.imi.europa.eu/>
- (17) New Drugs for Bad Bugs (ND4BB). <http://www.imi.europa.eu/content/nd4bb>