



REGIONE DEL VENETO

2017 MOTORE
SANITÀ
sanità domani

**NUOVI APPROCCI
ALL'ANTIBIOTICO-TERAPIA:
dalla gestione clinica
alla sostenibilità
del sistema**

20 aprile 2017 Padova
Caffè Pedrocchi, Sale Egizia e Rossini - Piano Nobile - Via VIII Febbraio 15



Innovazione terapeutica e sostenibilità nel campo della antibiotico-terapia

Giovanna Scroccaro

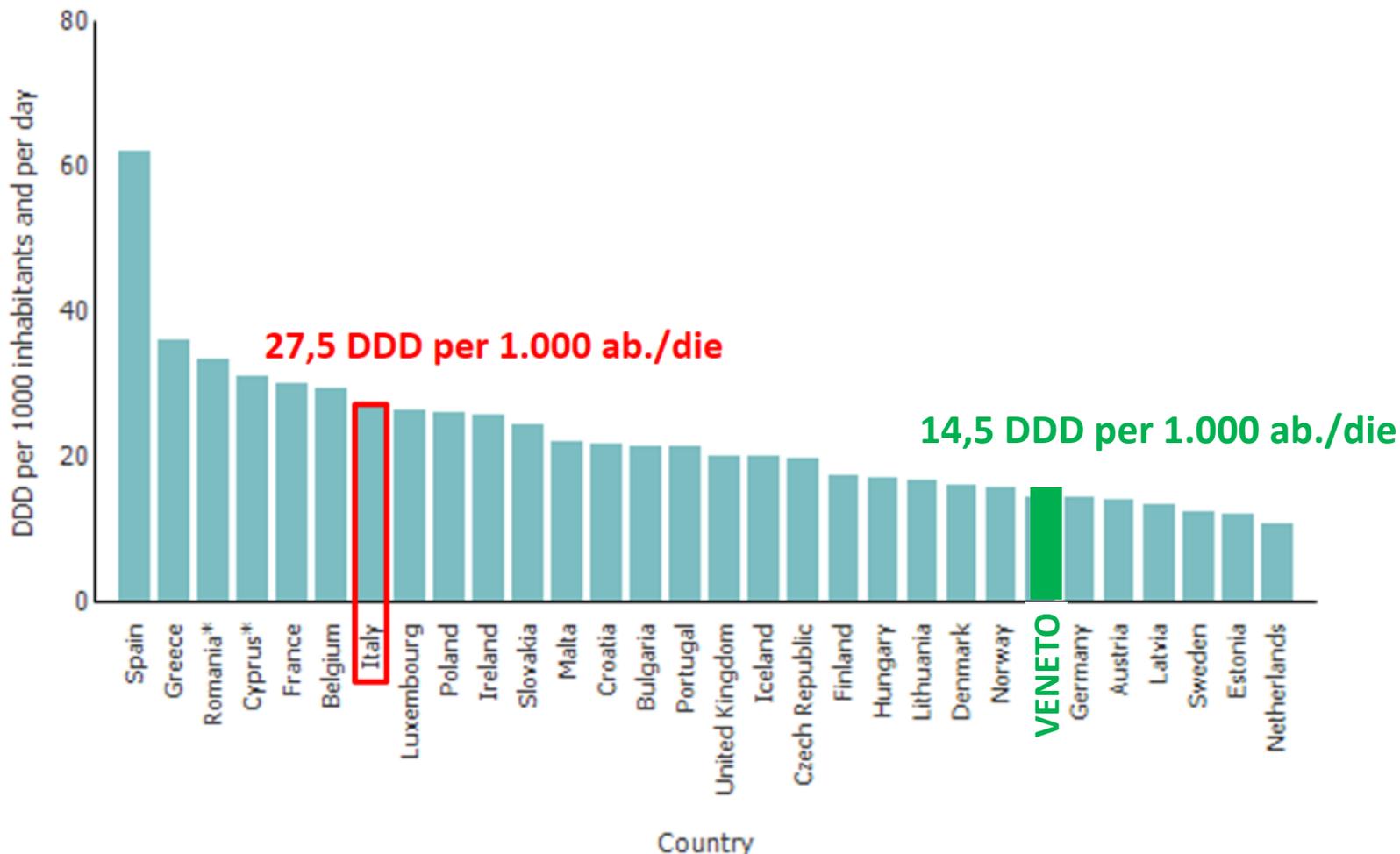
U.O. Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici

Utilizzo di antibiotici e antibiotico-resistenza

- L'uso eccessivo di antibiotici pone a rischio sia la salute individuale che la salute pubblica
- Negli ultimi anni la resistenza agli antibiotici è stata causa di crescenti preoccupazioni a livello europeo e mondiale
- Il fenomeno risulta ancora più preoccupante in quanto si è ridotta la ricerca in questo campo.

Consumo di antibatterici per uso sistemico (J01)

Consumo di antibatterici per uso sistemico (J01) a livello territoriale nel 2015



*Country provided only total care data

Fonte: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (ecdc)

Consumo di antibiotici

Uso ospedaliero e territoriale



DDD/1.000 abitanti die

<19,1

19,1 – 23,0

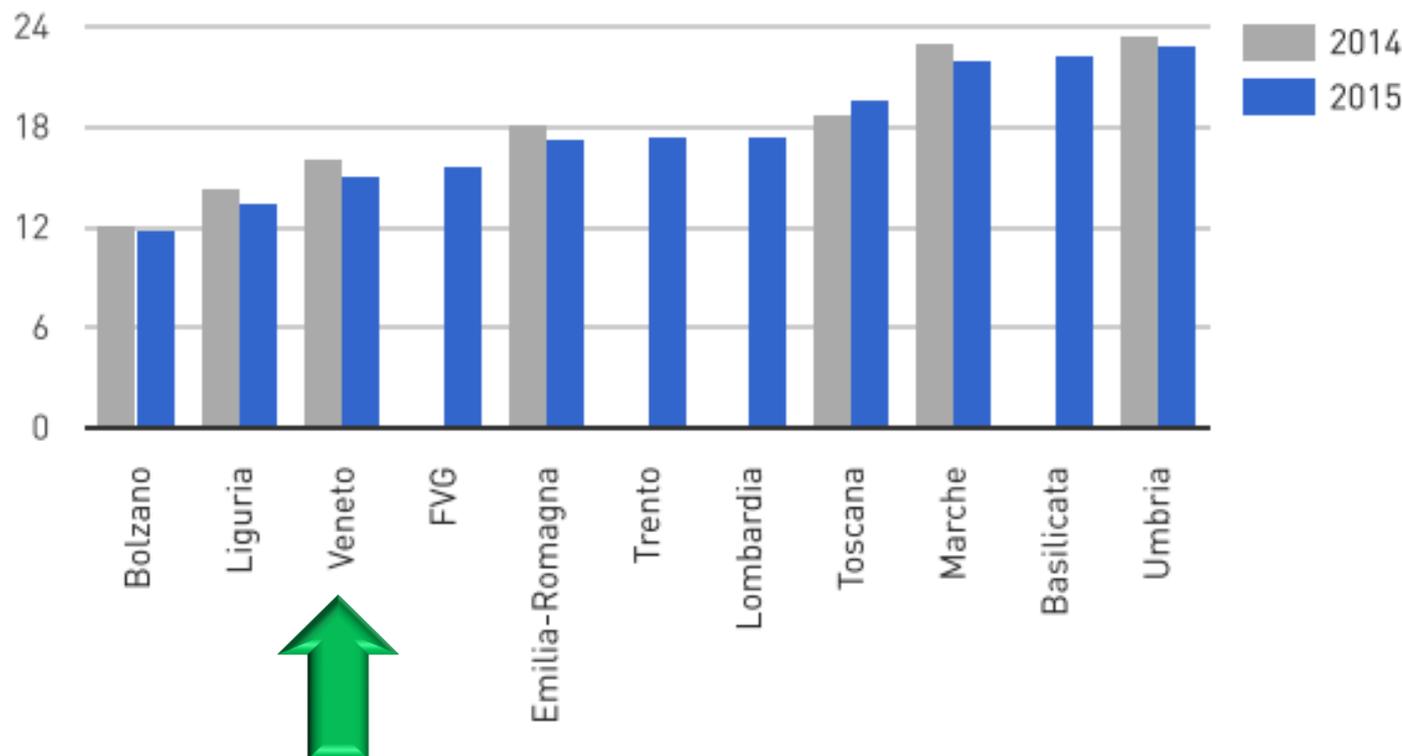
23,0 – 26,4

>26,4

Anno 2015

Fonte: OsMed 2015

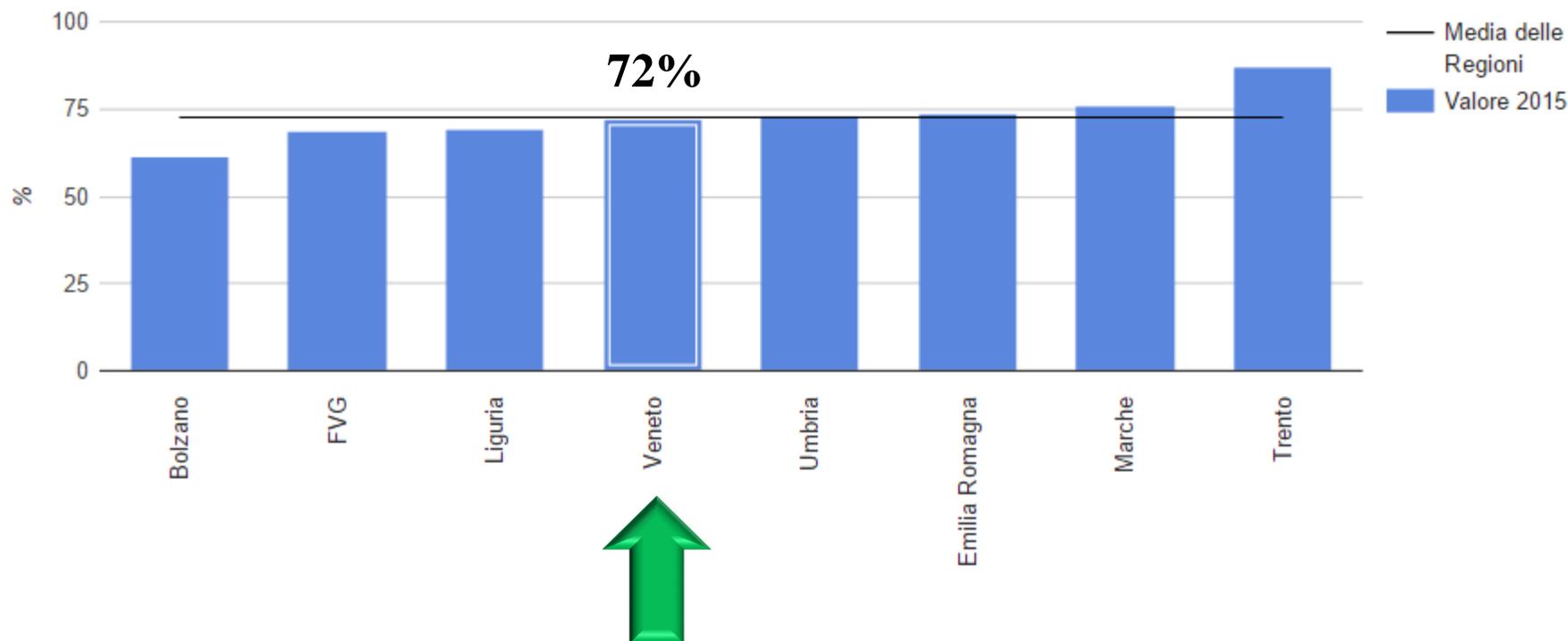
DDD per 1.000ab./die per i farmaci Antibiotici (J01)



Consumo di antibiotici (regime convenzionale, distribuzione diretta e per conto)

Fonte: Indicatori Sant'Anna di Pisa

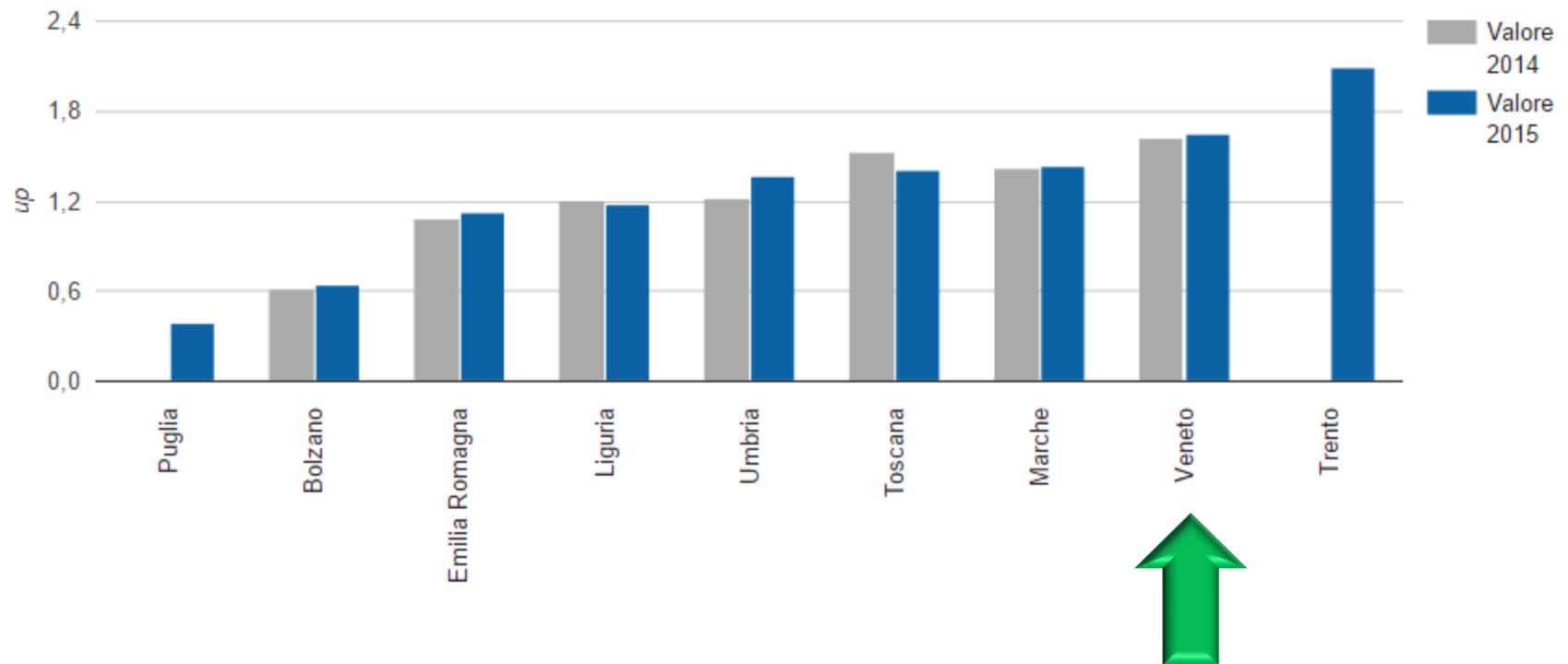
Incidenza degli antibiotici iniettabili nei reparti



Numeratore: N. unità posologiche antibiotici iniettabili erogate x 100
Denominatore: N. unità posologiche antibiotici complessivamente erogate

Fonte: Indicatori Sant'Anna di Pisa

Consumo di antibiotici nei reparti

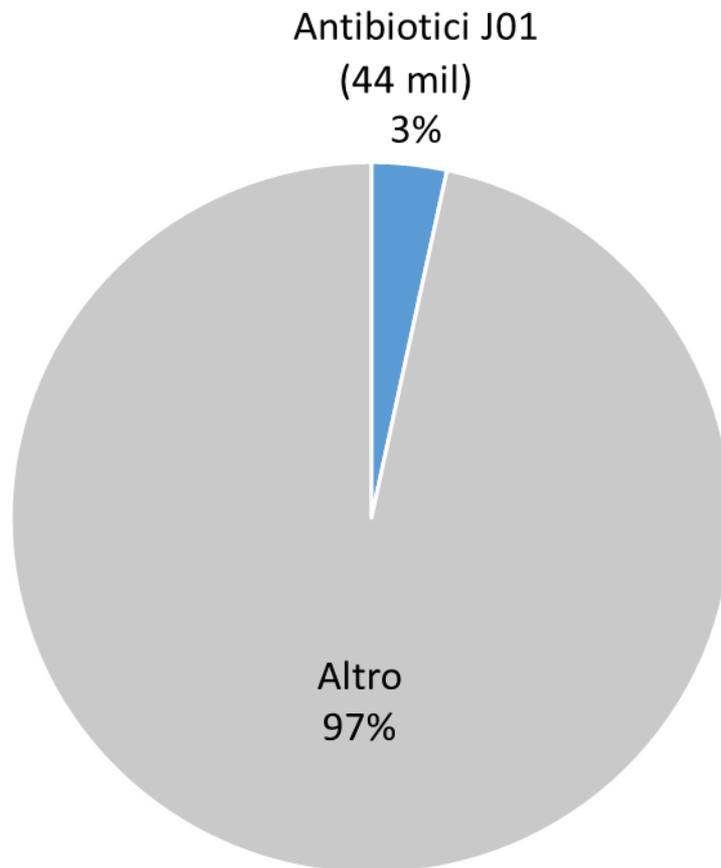


Numeratore: N. unità posologiche di antibiotici erogati nei reparti

Denominatore: N. di giornate di degenza

Fonte: Indicatori Sant'Anna di Pisa

Spesa farmaceutica per farmaci Antibiotici (J01) Veneto 2016



Spesa Totale: 1,47 miliardi

Nota: consumi stimati 2016

Fonte: DWH + CONV

Spesa farmaceutica per farmaci Antibiotici (J01)

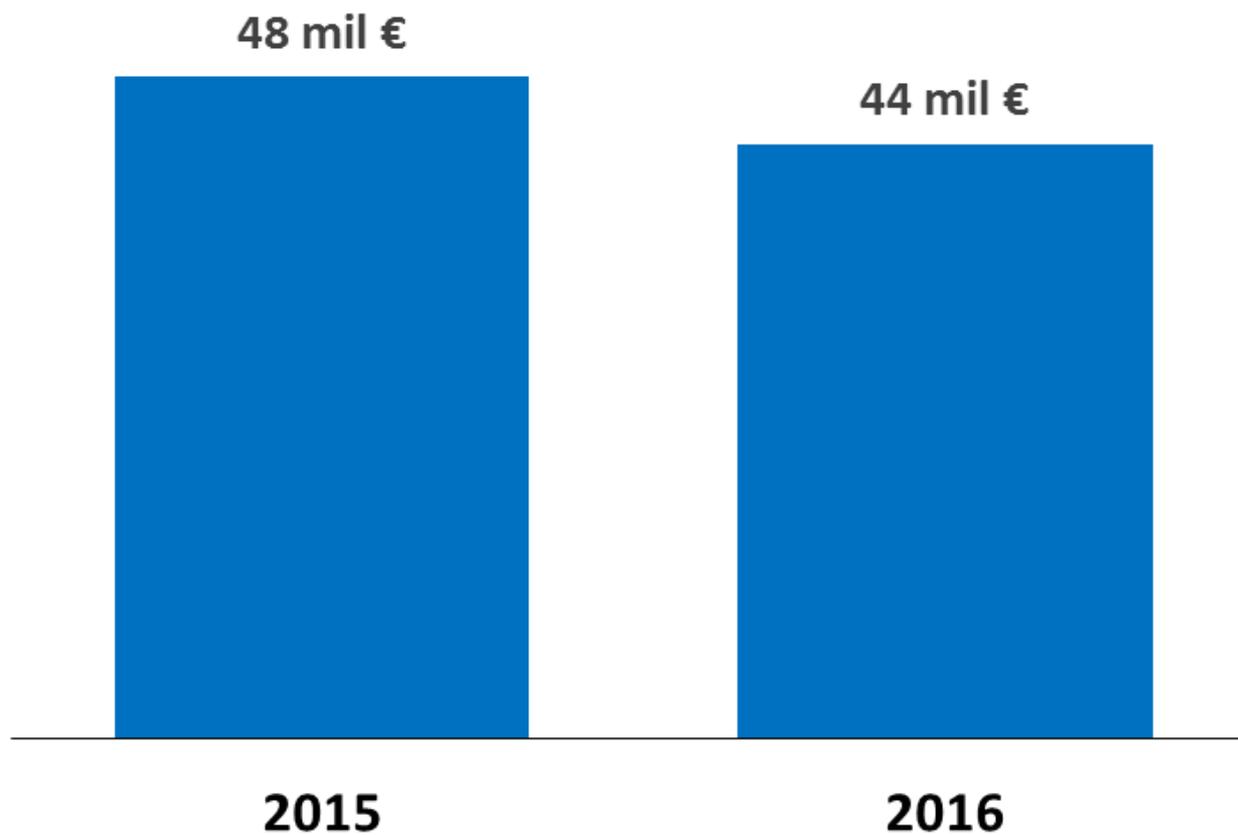
Dettaglio ATC IV - Veneto 2016

ATC Livello 4	Spesa	% Classe ATC J01
J01CR. ASSOCIAZ.DI PENICILLINE, INCL.INIBITORI DELLE BETA-LATTAMASI	9.220.726	21%
J01DD. CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE	5.740.317	13%
J01XX. ALTRI ANTIBATTERICI	5.268.771	12%
J01MA. FLUOROCHINOLONI	5.266.160	12%
J01XA. ANTIBATTERICI GLICOPEPTIDICI	4.229.835	9,7%
J01FA. MACROLIDI	3.860.534	8,9%
J01DH. CARBAPENEMI	3.082.020	7,1%
J01AA. TETRACICLINE	2.302.580	5,3%
J01XB. POLIMIXINE	984.166	2,3%
J01DF. MONOBATTAMI	815.148	1,9%
J01DB. CEFALOSPORINE DI PRIMA GENERAZIONE	660.209	1,5%
J01GB. ALTRI AMINOGLICOSIDI	559.926	1,3%
J01CA. PENICILLINE AD AMPIO SPETTRO	460.033	1,1%
Altro	1.084.797	2,5%
Totale	43.535.221	-

Nota: consumi stimati 2016

Fonte: DWH + CONV

Spesa farmaceutica per farmaci Antibiotici (J01)



Fonte: DWH + CONV

Regione del Veneto

Focus su popolazioni

Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici in Pediatria

Interventi per migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici in Pediatria

- Accordo regionale con la Pediatria di Libera Scelta
- Formazione dei Pediatri di Libera Scelta e Ospedalieri
 - Elaborazione e diffusione di PDTA
 - Coinvolgimento dei genitori

2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015

**Accordo regionale con la
Pediatria di Libera Scelta**

**Definire e condividere i PDTA
relativi alle patologie che
comunemente richiedono
l'utilizzo di antibiotici**

**«Prescrizione di antibiotici in
pediatria: un'opportunità di audit»**

**Aggiornamento dei PDTA e
divulgazione dei dati di prescrizione.
PDTA: Otite media acuta,
broncopolmonite acuta, infezioni vie
urinarie, faringo-tonsillite acuta.
Il progetto è stato finanziato da AIFA.**

**«Antibiotici in pediatria: un
progetto per promuovere
l'alleanza terapeutica con i
genitori»**

**Aggiornamento dei PDTA e
divulgazione dei dati di
prescrizione, coinvolgimento
dei genitori e diffusione di
poster e schede patologia**

Prevalenza % assistiti in trattamento con antibiotici (J01) Classe di età 0-13 anni

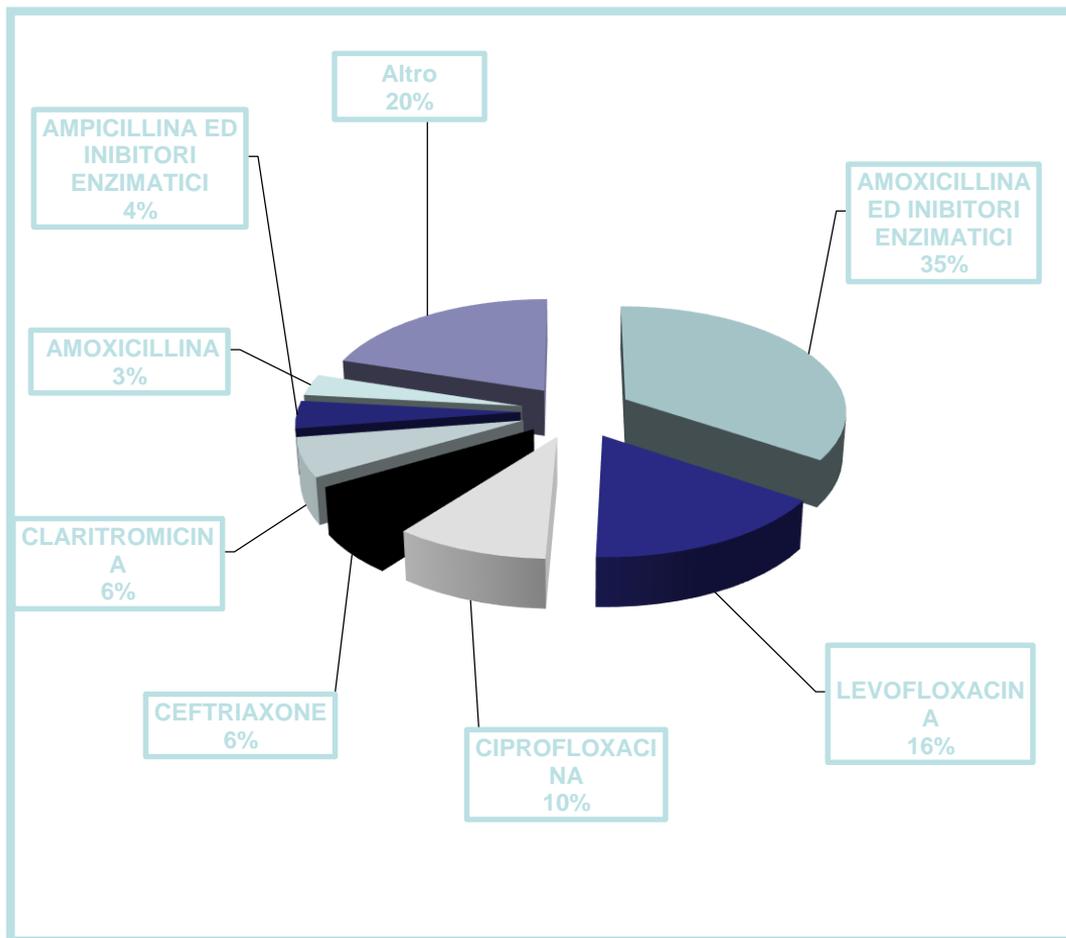


Nota: le aziende ULSS 02 e 09 sono state escluse dall'analisi in quanto non è presente il dato anagrafico in CINECA

Fonte: CINECA

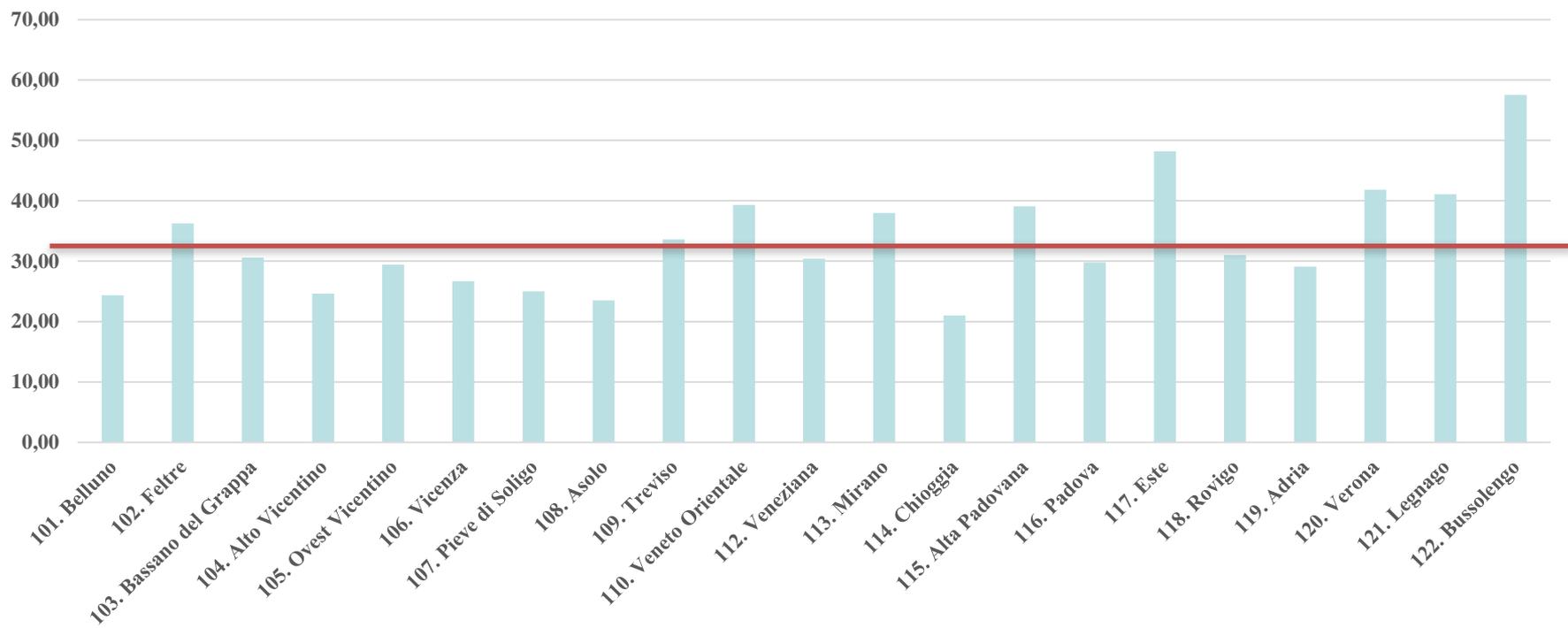
Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici nelle strutture residenziali e semiresidenziali

Consumo antibiotici nelle strutture residenziali e semiresidenziali per principio attivo



Principio Attivo	DDD (2015)
AMOXICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	352.324
LEVOFLOXACINA	164.164
CIPROFLOXACINA	100.642
CEFTRIAXONE	61.951
CLARITROMICINA	61.479
AMPICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	42.931
AMOXICILLINA	33.243
Altro	204.252
Totale	1.020.985

Consumo antibiotici per posto letto



DDD per PL 2015	MAX	Medio	MIN
	57,54	33,35	20,99

La prevalenza di infezioni e dell'uso di antibiotici nelle strutture di lungodegenza per anziani: indagine regionale



Studio di **prevalenza puntuale** con l'obiettivo di un promuovere un protocollo che permetta di descrivere le **Infezioni Correlate all'Assistenza** e il **Consumo di Antibiotici** sistemici nelle **strutture residenziali di lungodegenza per anziani** nonché le azioni messe in atto per la prevenzione e il controllo delle infezioni.

L'indagine verrà effettuata in almeno una struttura di lungodegenza per anziani per ciascuna provincia.



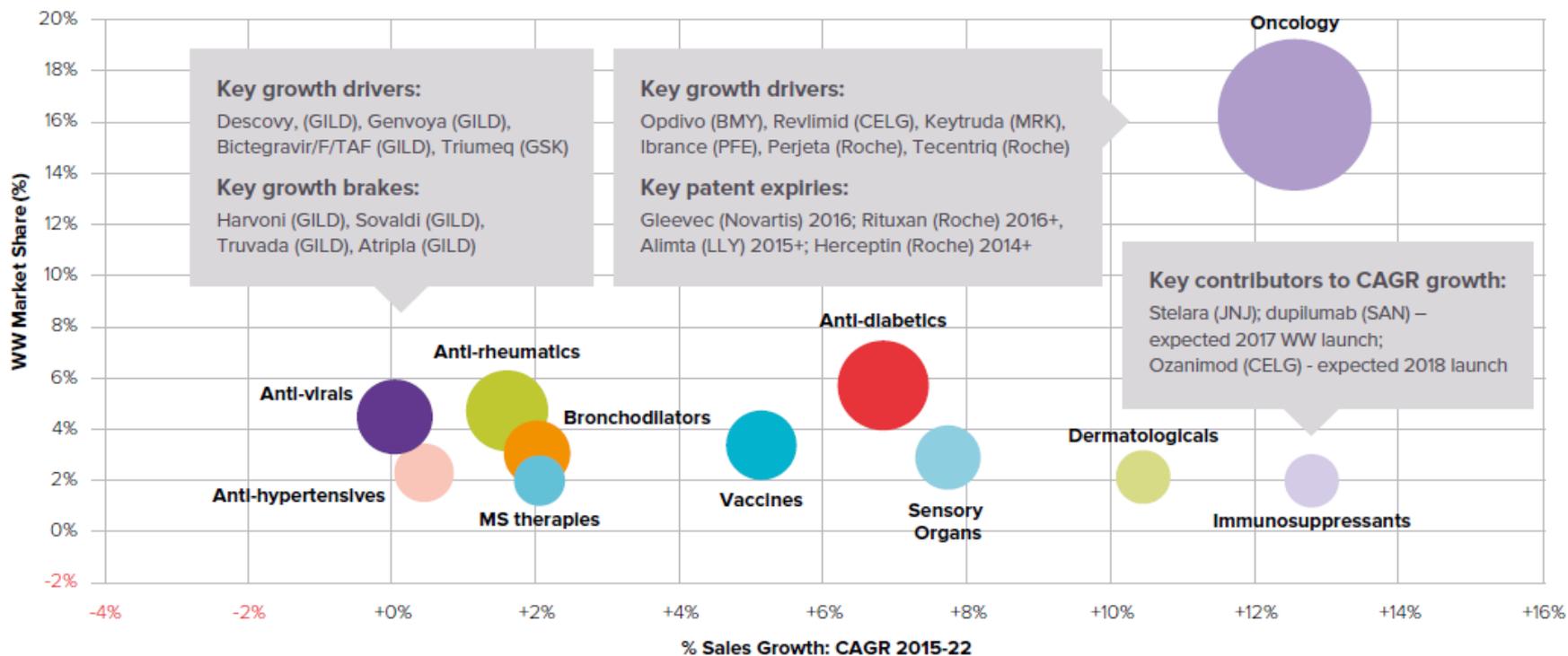
Strumenti di raccolta del dato:

- o Un questionario di struttura.
- o Un questionario ospite.

Previsioni di mercato per aree terapeutiche

Top 10 Therapy Areas in 2022, Market Share & Sales Growth

Source: EvaluatePharma* August 2016



Previsioni di mercato per aree terapeutiche

Rank	Therapy Area	WW Sales (\$bn)			WW Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2015	2022	CAGR % Growth	2015	2022	Chg. (+/-)	
11.	Immunosuppressants	9.5	22.1	+12.8%	1.2%	1.9%	+0.7pp	+6
12.	Anti-coagulants	11.9	20.3	+8.0%	1.5%	1.7%	+0.2pp	+1
13.	Anti-hyperlipidaemics	15.4	18.2	+2.4%	2.0%	1.6%	-0.4pp	-3
→ 14.	Anti-bacterials	12.4	16.9	+4.5%	1.6%	1.4%	-0.2pp	-3
15.	Anti-fibrinolytics	11.1	15.8	+5.2%	1.4%	1.4%	-0.1pp	+0
Top 15		420	636	+6.1%	54.1%	54.6%	+0.5pp	
Other		356	529	+5.8%	45.9%	45.4%	-0.5pp	
Total WW Prescription & OTC Sales		776	1,164	+6.0%	100.0%	100.0%		
Total 'Prescription & OTC Sales' Includes:								
WW Generic Sales		73.1	114.8	+6.7%	9.4%	9.9%	+0.4%	
OTC Pharmaceuticals		34.7	43.5	+3.3%	4.5%	3.7%	-0.7%	

10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² Daniel K. Benjamin Jr,^{3,4} John Bradley,^{5,6} Robert J. Gidycz,⁷ Ronald N. Jones,^{8,9} Barbara E. Murray,¹⁰ Robert A. Bonomo,^{11,12,13,14} and David Gilbert,^{15,16} for the Infectious Diseases Society of America^a

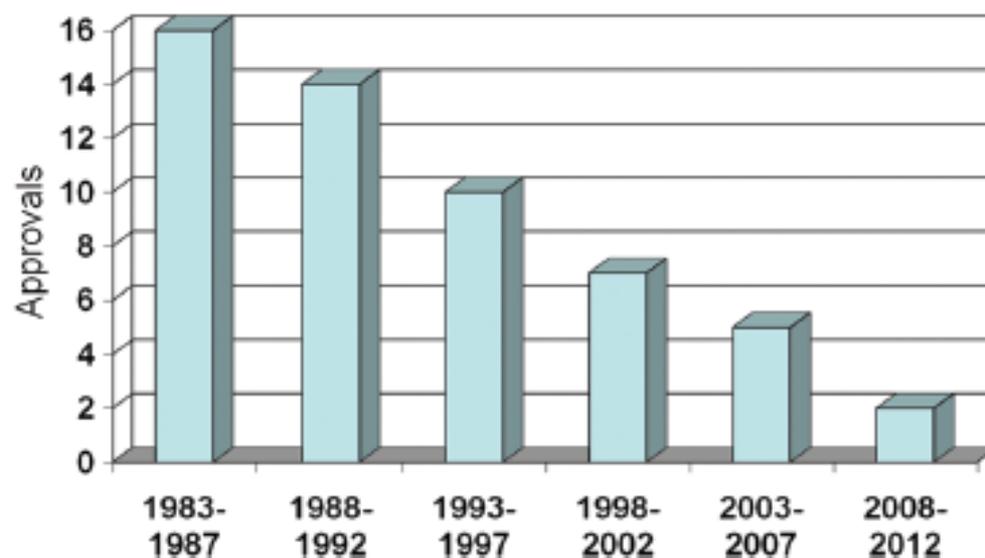


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

Table 1. Systemic Antibacterial Drug Approvals Since 1998^a

Antibacterial	Year Approved	Novel Mechanism?
Rifapentine ^b	1998	No
Quinupristin/dalfopristin ^c	1999	No
Moxifloxacin	1999	No
Gatifloxacin ^d	1999	No
Linezolid	2000	Yes
Cefditoren pivoxil	2001	No
Ertapenem	2001	No
Gemifloxacin ^d	2003	No
Daptomycin	2003	Yes
Telithromycin ^d	2004	No
Tigecycline ^e	2005	Yes
Doripenem	2007	No
Telavancin	2009	Yes
Ceftaroline fosamil	2010	No

EMA: ultimi antibiotici approvati



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Authorisation	Active Substance	Atc code	Indication
24/06/2016	ceftazidime / avibactam	J01	Complicated intra-abdominal Infection (cIAI); Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis. Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP). Infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options.
18/09/2015	ceftolozane sulfate / tazobactam	J01	Complicated intra-abdominal infections; Acute pyelonephritis; Complicated urinary tract infections.
23/03/2015	tedizolid phosphate	J01	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults.
19/03/2015	oritavancin diphosphate	J01XA05	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults.
19/02/2015	dalbavancin hcl	J01XA04	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults.
23/08/2012	ceftaroline fosamil	J01DI02	Treatment of the following infections in adults and children from the age of 2 months. Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI); Community-acquired pneumonia (CAP).
02/09/2011	telavancin	J01XA03	Treatment of adults with nosocomial pneumonia including ventilator-associated pneumonia, known or suspected to be caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). It should be used only in situations where it is known or suspected that other alternatives are not suitable.
24/04/2006	tigecycline	J01AA12	Adults and in children from the age of eight years for the treatment of the following infections: Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI), excluding diabetic foot infections Complicated intra-abdominal infections (cIAI). Tygacil should be used only in situations where other alternative antibiotics are not suitable.
19/01/2006	daptomycin	J01XX09	Adult and paediatric (1 to 17 years of age) patients with complicated skin and soft-tissue infections (cSSTI). Adult patients with right-sided infective endocarditis (RIE) due to Staphylococcus aureus. It is recommended that the decision to use daptomycin should take into account the antibacterial susceptibility of the organism and should be based on expert advice. Adult patients with Staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) when associated with RIE or with cSSTI.
18/04/2002	ertapenem sodium	J01DH03	Treatment of the following infections when caused by bacteria known or very likely to be susceptible to ertapenem and when parenteral therapy is required: intra-abdominal infections; community-acquired pneumonia; acute gynaecological infections; diabetic foot infections of the skin and soft tissue. In adults for the prophylaxis of surgical site infection following elective colorectal surgery.
09/07/2001	telithromycin	J01FA15	In patients of 18 years and older: community-acquired pneumonia, mild or moderate. when treating infections caused by known or suspected beta-lactam- and / or macrolide-resistant strains covered by the antibacterial spectrum of telithromycin: acute exacerbation of chronic bronchitis; acute sinusitis; In patients of 12 years and older: tonsillitis / pharyngitis caused by Streptococcus pyogenes, as an alternative when beta-lactam antibiotics are not appropriate in countries/regions with a significant prevalence of macrolide-resistant S. pyogenes, when mediated by ermTR or mefA.

Antibiotici di recente approvazione EMA per il trattamento delle ABSSSI negli adulti: meccanismo d'azione e posologia

Farmaco	Dalbavancina	Oritavancina	Tedizolid
Disponibilità in Italia	Sì (GU n. 108 del 10/05/2016)	No	No
Categoria	Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA04 .	Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA05 .	Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Altri antibatterici, codice ATC: J01XX11
Meccanismo d'azione	Dalbavancina è un lipoglicopeptide battericida che inibisce la sintesi della parete cellulare crescente, impedendo la formazione dei legami crociati di parete [legame al terminale D-alanil-D-alanina del peptidoglicano]	Inibizione dello stadio di transglicosilazione della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica dei precursori del peptidoglicano; inibizione dello stadio di transpeptidazione della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; e interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.	Tedizolid fosfato è un profarmaco di ossazolidinone fosfato. L'attività antibatterica di tedizolid è mediata dal legame con la subunità 50S del ribosoma batterico che determina un'inibizione della sintesi proteica.
Posologia	1.500 mg ev in singola infusione oppure 1.000 mg ev (prima infusione), seguiti da 500 mg dopo una settimana [questa è quella da PT AIFA]	1.200 mg somministrati come singola dose mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore.	Il dosaggio raccomandato è 200 mg una volta al giorno per 6 giorni. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare alla formulazione orale se clinicamente indicato.

Antibiotici di recente approvazione EMA per il trattamento delle ABSSSI negli adulti: evidenze di letteratura

Dalbavancina	Oritavancina	Tedizolid
<p>Dalbavancina** è non-inferiore (margine 10%) vs vancomicina/linezolid* in termini di % di successo della terapia a 48-72 ore dall'inizio della cura – ECE popolazione ITT [arresto eritema e riduzione febbre, $T \leq 37,6^\circ \text{C}$], endpoint primario dello studio [Boucher et al. NEJM] e richiesto da FDA:</p> <p>DISCOVER 1: 83,3% vs 81,8%; DISCOVER 2: 76,8% vs 78,3%</p> <p>Analisi combinata: 79,7% vs 79,8%.</p> <p>**Dalbavancina 1.000 mg (prima infusione), seguiti da 500 mg dopo una settimana *Vancomicina 1g q12h (≥ 3 gg), poi eventuale switch a linezolid 600 mg q12h fino a un max di 10-14 gg di terapia)</p> <p>Il successo clinico alla fine della terapia - EOT nella popolazione CE (endpoint secondario dello studio; endpoint primario secondo EMA) è risultato sovrapponibile tra i due bracci:</p> <p>DISCOVER 1: 87% vs 91,4% DISCOVER 2: 93,5% vs 92,7%</p>	<p>Oritavancina** è non-inferiore (margine 10%) vs vancomicina* in termini di % di successo della terapia a 48-72 ore dall'inizio della cura - ECE [endpoint composito: arresto della diffusione o riduzione di dimensioni delle lesioni iniziali, assenza di febbre e nessun uso di antibiotici di salvataggio]:</p> <p>SOLO 1: 82,3% vs 78,9%; SOLO 2: 80,1% vs 82,9%</p> <p>**Oritavancina 1.200 mg ev *Vancomicina 1g o 15 mg/kg ev q12, 7-10 gg di terapia)</p> <p>Il successo clinico alla valutazione post-terapia – PTE (7-14 gg dopo la fine della terapia) [endpoint secondario per studio e per EMA] è risultato sovrapponibile tra i due bracci:</p> <p>SOLO 1: 79,6% VS 80.0%; SOLO 2: 82,7% vs 80,5%.</p> <p>% di successo della terapia [riduzione $\geq 20\%$ delle lesioni iniziali] a 48-72 ore dall'inizio della cura – ECE [endpoint secondario per studio e per EMA]:</p> <p>SOLO 1: 86,9% vs 82,9%; SOLO 2: 85,9% vs 85,3%</p>	<p>Tedizolid** orale è non-inferiore vs linezolid* orale (margine 10%) in termini di % di successo della terapia a 48-72 ore dall'inizio della cura – ECE [arresto della diffusione delle lesioni iniziali e riduzione febbre, $T \leq 37,6^\circ \text{C}$] endpoint primario dello studio [Prokocimer, et al. JAMA] e secondario per EMA.</p> <p>ESTABLISH 1: 79,5% vs 79,4%</p> <p>Endpoint primario per EMA: % di successo clinico alla valutazione post-terapia - PTE (7-14 gg dopo la fine della terapia): 85,5% vs 86,0% popolazione ITT e 94,6% vs 95,4% popolazione CE .</p> <p>**Tedizolid 200 mg QD os per 6 giorni *Linezolid 600 mg BID os per 10 giorni</p> <p>Tedizolid** è non-inferiore vs linezolid* entrambi inizio con somministrazione ev con possibilità a switch orale (margine 10%) in termini di % di successo della terapia a 48-72 ore dall'inizio della cura – ECE [riduzione $\geq 20\%$ delle lesioni iniziali] endpoint primario dello studio [Moran, et al. Lancet Infect Dis] e secondario per EMA.</p> <p>ESTABLISH 2: 85% vs 83%</p> <p>Endpoint primario per EMA: % di successo clinico alla valutazione post-terapia - PTE (7-14 gg dopo la fine della terapia): 88.0% vs 87,7% popolazione ITT e 92,4% vs 96,1% popolazione CE.</p>

Conclusioni

- I consumi destano preoccupazioni per l'insorgenza di resistenze
- Necessario un focus sulle popolazioni fragili
- Scarsa l'attività di sviluppo e ricerca, limitati i risultati



REGIONE DEL VENETO

2017 MOTORE
SANITÀ
sanità domani

**NUOVI APPROCCI
ALL'ANTIBIOTICO-TERAPIA:
dalla gestione clinica
alla sostenibilità
del sistema**

20 aprile 2017 Padova
Caffè Pedrocchi, Sale Egizia e Rossini - Piano Nobile - Via VIII Febbraio 15



Innovazione terapeutica e sostenibilità nel campo della antibiotico-terapia

Giovanna Scroccaro

U.O. Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici