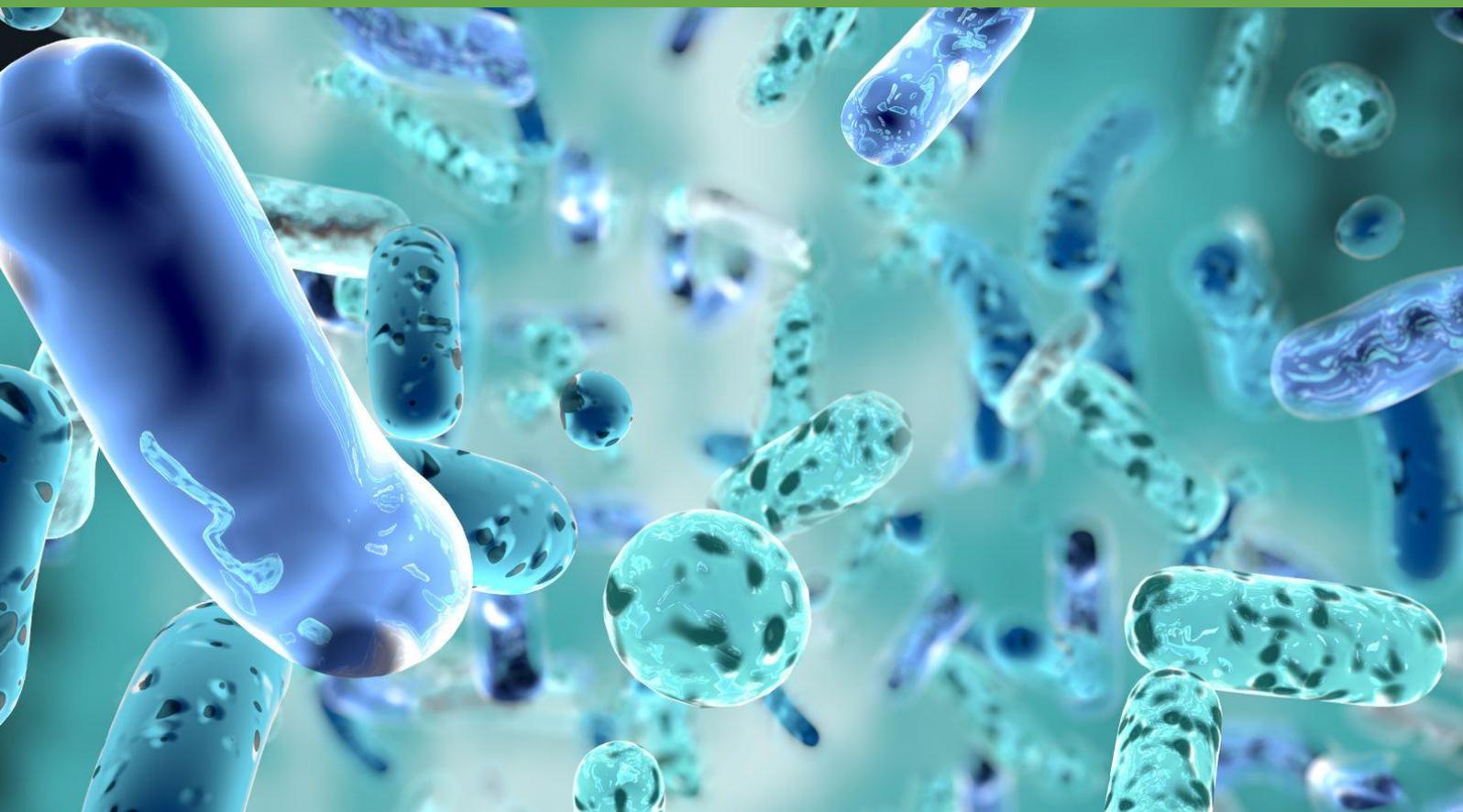


13 SETTEMBRE 2021

RICERCA, PRODUZIONE, PAZIENTE - IL VALORE DELL'INDUSTRIA NEL CONTRASTO ALLA RESISTENZA ANTIMICROBICA IN ITALIA

DOCUMENTO DI SINTESI



INTRODUZIONE DI SCENARIO

Il contrasto all'antimicrobico resistenza è una sfida globale che coinvolge tutti gli attori, dagli operatori sanitari alle istituzioni sanitarie, ai produttori sino ai pazienti, con l'obiettivo di mitigare un fenomeno che ogni anno genera un carico assistenziale e di mortalità ormai superiore a quello di tante condizioni croniche. Ciò è particolarmente vero per il nostro Paese che in Europa registra l'epidemiologia più alta di patogeni multi-resistenti o resistenti a particolari classi di antibiotici, come i carbapenemi. Le armi per combattere questa battaglia passano attraverso la ricerca, lo sviluppo e la produzione di nuovi antibiotici, capaci di contrastare le infezioni sostenute da patogeni resistenti a maggiore criticità, ma anche attraverso la formazione sulle pratiche di controllo del rischio infettivo e di stewardship antimicrobica oltre che sul potenziamento della diagnostica microbiologica. Shionogi, azienda farmaceutica giapponese, presente in Italia dal 2013, con più di 140 anni di storia e basata sulla ricerca di nuove ed innovative molecole, tra cui gli antibiotici, ed ACS Dobfar, azienda Italiana e leader mondiale nella produzioni di antibiotici, hanno siglato una partnership, che vede protagonista il nostro Paese, per la fase finale di produzione di una nuova ed innovativa molecola indirizzata al trattamento delle infezioni ospedaliere causate da patogeni multi-resistenti e/o resistenti ai carbapenemi e con limitate opzioni di cura, per garantirne la fornitura agli ospedali italiani ed ai Paesi Europei dove opera Shionogi EU (UK, Spagna, Francia, Germania ed Austria). Questo incontro ha come obiettivo la presentazione di due realtà aziendali impegnate in una collaborazione virtuosa in termini di contributo alla crescita e allo sviluppo del Paese, sia dal punto di vista della sicurezza di un farmaco di rilievo nel panorama nazionale ed internazionale dal punto di vista industriale, nonché il potenziale ruolo della politica regionale nel promuovere ricerca e innovazione, nell'attrazione degli investimenti e nell'internazionalizzazione.

Il *cost of cure* : antibiotici a confronto con altre terapie

Premessa

Un report dell'OECD (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) ed il ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) ha evidenziato come la resistenza antimicrobica (AMR) rappresenti non solo un rilevante problema epidemiologico, ma anche economico. Da una parte la AMR ha, tra le diverse cause, l'uso non ottimale degli antibiotici disponibili, oltre che l'insufficiente prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere ed in ambito territoriale. In Italia peraltro il consumo di antibiotici, soprattutto in ambito ospedaliero, è più alto rispetto a diversi Paesi Europei ed è più elevata l'incidenza dell'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro. Dall'altra vi è una necessità, proprio per il problema della resistenza, di disporre di nuovi antibiotici, sia come linee di trattamento successive a quelle non più efficaci, sia per target per i quali la disponibilità di antibiotici è più bassa (patogeni multiresistenti). Per quanto si sia assistito ad una certa accelerazione nello sviluppo di antibiotici, una recente analisi prodotta dal WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha evidenziato come le diverse iniziative di incentivo *push* (ovvero prima del processo di sviluppo dei farmaci, come i finanziamenti pubblici alla ricerca e sviluppo) e *pull* (ovvero a valle del processo di sviluppo, come un prezzo più elevato rispetto alle alternative terapeutiche disponibili anche senza evidenze di valore terapeutico aggiunto) non abbiano ad oggi portato i risultati sperati.

L'investimento in nuovi antibiotici, oltre a rappresentare prospetticamente una risposta al quadro critico dell' AMR, ha portato a farmaci che si caratterizzano per un rapporto costo-beneficio favorevole rispetto ad altre aree terapeutiche. L'approccio tradizionale di stima di tale rapporto è il differenziale di costo (includendo, a seconda della prospettiva adottata, i costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale o della società nel suo complesso) e di beneficio tra due alternative terapeutiche per la stessa indicazione. Il beneficio è espresso in termini di esito finale per i pazienti, ovvero di anni di vita salvati o anni di vita salvati corretti per la qualità di vita (QALY). L'analisi, di cui si riportano di seguito metodo e risultati, presenta un approccio diverso dall'analisi tradizionale di costo-efficacia, in quanto si confrontano terapie appartenenti a diverse aree terapeutiche. Nello specifico è stato calcolato il costo della terapia farmacologica per evento di cura del paziente (*cost of cure*).

Metodo

Il costo per evento di cura è stato stimato per farmaci e indicazioni in ambito ematologico, anti-infettivo (antibiotici, antimicotici, altri anti-infettivi) e Epatite C. Per "cura" si è inteso la risoluzione di un problema patologico (risoluzione della malattia a seguito della chiusura del trattamento entro un anno) in almeno il 10% della popolazione trattata. Sono stati quindi esclusi trattamenti cronici, patologie tumorali avanzate e trattamenti adiuvanti / neo-adiuvanti. Nello specifico, sono stati utilizzati come indicatori della risoluzione della malattia, la remissione completa o un tasso di risposta completa in ambito onco-ematologico,

l'eradicazione accertata da test microbiologico per i farmaci anti-infettivi e la risposta virologica sostenuta a 12 settimane per i farmaci per l'Epatite C. I farmaci sono stati selezionati tra tutti i prodotti di marca approvati tra gennaio 2010 e marzo 2020 da EMA (Agenzia Europea dei Medicinali). I dati di efficacia sono stati desunti dagli studi pivotali, così come riportati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il costo unitario trattamento è stato stimato sulla base del prezzo da Gazzetta Ufficiale (non sono stati inclusi eventuali sconti confidenziali in quanto non noti). Posologia, dosaggio e durata del trattamento sono stati desunti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il costo per evento di cura è stato calcolato come rapporto tra costo terapia e l'incidenza dei pazienti guariti. A titolo esemplificativo, se il costo terapia è di 10.000 Euro e l'incidenza dei pazienti guariti è del 50%, il costo per cura è di 20.000 Euro.

Risultati

Sono state selezionate, tra le 1.162 valutazioni EMA (incluse nuove molecole e nuove indicazioni di molecole già esistenti), 132 indicazioni riferite a 28 farmaci. Si tratta in prevalenza di terapie ematologiche e antinfettive. I maggiori tassi di guarigione sono stati riscontrati per i farmaci per Epatite C (oltre l'85% di risposta virologica sostenuta a 12 settimane). La durata della terapia è risultata più elevata per i farmaci onco-ematologici (7,92 mesi/cicli in media), con la sola eccezione delle terapie *one-shot* (CAR-T), rispetto a una media di poco più di 12 settimane per i trattamenti per Epatite C e 10 giorni per gli antinfettivi.

Il costo medio per evento di cura per i trattamenti onco-ematologici, antinfettivi e per l'Epatite C ammontano, rispettivamente, a 402.000€, 25.344€ (5.722€ per gli antibiotici) e 84.234€. Gli antibiotici presentano anche un *range* di costo per evento di cura decisamente più basso: 1.403 €-15.060€ contro 28.030€-135.237€ per i farmaci per Epatite C e 103.941€-1.307.248€ per gli onco-ematologici.

Discussioni e Conclusioni

Il costo per evento di cura degli antinfettivi è risultato notevolmente inferiore al costo per altri trattamenti. I fattori che incidono maggiormente sulle differenze per tale indicatore sono la durata del trattamento (maggiore in media, come sopra osservato, per gli onco-ematologici), il prezzo (decisamente più basso per gli antibiotici) ed il tasso di guarigione, che è più elevato per i farmaci per Epatite C (cfr. supra).

Lo studio presenta alcuni limiti:

- l'uso del prezzo da Gazzetta Ufficiale (al netto degli sconti obbligatori previsti e se applicati): per alcuni farmaci onco-ematologici gli sconti confidenziali negoziati con AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) possono essere anche molto elevati; per i farmaci per Epatite C sono stati applicati degli accordi prezzo-volume che hanno ridotto il costo effettivo trattamento;
- l'uso dell'evento guarigione, il cui valore (ed i costi evitati grazie alla guarigione) dipende dalla gravità della malattia;
- l'uso del solo costo terapia.

Nonostante tali limiti, lo studio ha evidenziato come gli antibiotici abbiano un costo per evento di cura inferiore (che non vuol dire avere un impatto complessivo sulla spesa più basso, impatto che dipende dalla numerosità dei pazienti trattati). Come sopra specificato, questo, unitamente al vantaggio prospettico di avere maggiore disponibilità di terapie antibiotiche, dovrebbe aumentare la sensibilità e gli incentivi allo sviluppo di nuovi farmaci in questa area terapeutica. Data la presenza di diverse terapie antibiotiche a basso costo, l'aspettativa è che anche i nuovi farmaci, pur in presenza di un eventuale valore terapeutico aggiunto, abbiano un costo non elevato. Questo però disincentiverebbe ulteriormente l'investimento in nuove terapie. Poiché la resistenza antimicrobica è una priorità di salute pubblica, un buon passo in avanti sarebbe incorporare il valore dato dal contributo prospettico del farmaco alla resistenza antimicrobica. Certamente il meccanismo *pull* del prezzo non è l'unica soluzione al problema dell'investimento in ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici e diverse politiche state suggerite da altri soggetti (dall'OMS all'UE), ma è comunque uno strumento da tenere in considerazione.

VALUTAZIONE E VALORE DI NUOVI ANTIBIOTICI COME PARTE DELLA LOTTA ALL' AMR

Con l'emergere e la rapida diffusione di batteri resistenti, il mondo è ora rimasto con una quantità ridotta di antibiotici efficaci e per questo i responsabili politici stanno spingendo fortemente per un aumento delle attività di ricerca in questo campo da parte delle aziende di settore. Ma questo comporta una necessità di investimenti importanti e non sempre sufficientemente sostenibili per il comparto industriale farmaceutico mondiale.

A fronte di questo:

- Nel 2013, la ricerca farmaceutica e i produttori americani hanno chiesto alla Food and drug administration (FDA) un approccio più flessibile alla regolamentazione dei nuovi antibiotici (30).
- Nel frattempo, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha allentato le linee guida sugli studi clinici sugli antibiotici
- La Infectious Diseases Society of America ha proposto l'iniziativa 10 x 20, che prevede lo sviluppo di dieci nuovi antibiotici sistemici, sicuri ed efficaci entro il 2020. (31)
- Per facilitare tutto questo e dare priorità alla ricerca e allo sviluppo di nuovi antibiotici, l'OMS ha pubblicato un elenco di agenti patogeni prioritari.
- Attraverso un'azione congiunta con l'iniziativa Drugs for Neglected Diseases chiamata Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP), cerca di catalizzare partenariati pubblico-privato.
- Entro il 2023, questa partnership mira a sviluppare e fornire fino a 4 nuovi trattamenti, attraverso il miglioramento degli antibiotici esistenti e l'accelerazione dell'ingresso di nuovi farmaci antibiotici.

Considerare la rilevanza sociale e l'emergenza in termini di salute del problema permetterà rapido ed uniforme accesso ai nuovi antibiotici, con linee di indirizzo regionali dedicate. Alcune indicazioni del panel sono:

- Considerare innovativi antibiotici che superino l'antibiotico resistenza anche se compresi nelle famiglie farmacologiche esistenti
- Superare il concetto silos budget e adottare il Value Based come strumento fondamentale anche per favorire la ricerca di nuovi antibiotici.
- Valorizzare il concetto di reale impatto economico ed assistenziale considerando i costi derivati da infezioni antibiotico resistenti tenendo conto dei costi evitabili nell'introduzione di nuovi antibiotici
- Creare team multidisciplinari a livello ospedaliero e/o ASL per un uso corretto ed appropriato anche dell'innovazione
- Obiettivi ai Direttori Generali di corretto impiego degli antibiotici, rapido accesso ed uso appropriato innovativi
- Implementazione della diagnostica rapida per un uso mirato, in particolare nelle infezioni severe

CONTRASTO ALL' AMR IN ITALIA LO STATO DELL'ARTE

Nella classifica europea della AMR e in particolare dell'impatto della resistenza antimicrobica a livello ospedaliero l'Italia è il primo paese in Europa come numero di infezioni e numero di morti.

Il numero di morti in Italia per germi resistenti equivale a circa un terzo dei morti in tutta l'Unione Europea. L'Italia è sicuramente un Paese che ha bisogno di ripensare profondamente la politica degli antibiotici. Il Covid paradossalmente ha enfatizzato il problema della resistenza antimicrobica.

Le infezioni da germi multi resistenti sono infatti in crescita e durante il Covid sono risultate responsabili di una parte consistente dei decessi di pazienti con Covid assistiti per lungo tempo in terapia intensiva. Esistono due direttrici fondamentali nella lotta alla resistenza antimicrobica: prevenire le infezioni rendendo gli ospedali dei luoghi più sicuri per i pazienti e riducendo il rischio di contrarre infezioni nosocomiali da germi resistenti. Indispensabile disporre di nuove e più efficaci armi, come nel caso di questo nuovo antibiotico, frutto della R&S di Shionogi, caratterizzato da un nuovo meccanismo di azione peculiare e da uno spettro di attività antimicrobica in vitro superiore a qualunque altra molecola che abbiamo oggi a nostra disposizione. Sarà ora responsabilità degli specialisti approfondire la conoscenza nella pratica clinica, sapere come gestirlo correttamente per preservare la sua attività in ambito ospedaliero e con regole di accesso che permettano a pazienti fragili gravi in ospedale di poter ricevere questo presidio salvavita.

CONCLUSIONI

La resistenza antimicrobica è un dramma per lo stato di salute dell'intera umanità che ha anche ricadute economiche importanti. La Regione Veneto ha da tempo iniziato il percorso per la gestione di questa problematica sanitaria, ma le aree da implementare sono ancora molteplici e richiedono attenzione da parte delle istituzioni. È necessario per il sistema sanitario regionale avere una capacità di monitoraggio a 360° sia sulle strutture che sulle metodologie e sui pazienti, implementando tutto quanto indicato nel PNCAR. Solo in questo modo si potrà avere un quadro completo e chiaro della situazione che permetta di focalizzarsi sulle criticità regionali. Perché le ICA non possono essere combattute reparto per reparto o paziente per paziente, ma bisogna agire su intere aree del SSN. Inoltre, seppure la prevenzione e l'uso appropriato degli antibiotici siano cruciali per arginare efficacemente questa situazione, la dichiarazione recente dei vertici dell'OMS, ha indicato come sia fondamentale concentrare gli investimenti pubblici e privati sullo sviluppo di antibiotici nuovi, perché si stanno esaurendo tutte le opzioni utili. Questa affermazione, oltre ad avere un enorme impatto in termini di sanità pubblica, pone rilevanti problemi in termini di costi (la banca mondiale ha calcolato che l'antimicrobico-resistenza costerà all'Italia 13 miliardi di dollari da qui al 2050). Sarà necessario incentivare la ricerca farmaceutica di nuovi antibiotici ed è auspicabile che si apra un dialogo fra Aziende produttrici ed Agenzie regolatorie per stabilire nuovi percorsi dedicati alla cura dei pazienti ospedalizzati, in linea con le azioni intraprese a livello mondiale. Per questo già oggi l'iter di approvazione dell'EMA è stato reso sufficientemente rapido per gli antibiotici. Al medico utilizzatore spetterà posizionare nel modo corretto ed appropriato il nuovo antibiotico da utilizzare, evitando così l'aumento delle resistenze batteriche.

IL PANEL CONDIVIDE

- Soltanto un intervento globale e multidisciplinare potrà portare benefici nella lotta alle ICA.
- Nel processo di revisione in atto è importante articolare il Piano nazionale in maniera efficiente sulle singole realtà ospedaliere.
- Le nuove tecnologie consentono un'ottimizzazione ulteriore della diagnostica delle infezioni, soprattutto se inserite in un circolo virtuoso di stewardship.
- Nel contesto di una valorizzazione di tutte le figure professionali interessate al tema della lotta alla ICA (clinici, microbiologi, farmacisti, infermieri, ecc.), deve essere riconosciuta formalmente la figura fondamentale dell'infermiere addetto al controllo delle infezioni. Una figura che risponderebbe a tutta una serie di interrogativi necessari alla lotta alle ICA e allo stesso tempo una figura che faccia da ponte tra i vari stakeholder nel processo di lotta alle infezioni.
- Investire nel contrasto alle ICA può generare dei risparmi per il SSN.
- Grazie alla pandemia Covid sono stati sbloccati molti concorsi e assunzioni. Bisogna quindi sfruttare questo momento per ripensare come l'infettivologo svolga attualmente il suo lavoro e come invece potrebbe essere svolto al meglio, a fronte di una possibile redistribuzione delle risorse che dia maggiore importanza al contrasto all'antibiotico-resistenza.
- Bisogna sensibilizzare maggiormente la governance sanitaria nei confronti del contrasto alle ICA.

CALL TO ACTION:

- È fondamentale creare indicatori di esito e di processo, condivisi su tutto il territorio regionale, accompagnati da modelli di audit che verifichino che tutti i processi vengano eseguiti nella maniera appropriata.
- Fare la prima emocoltura del paziente già in fase di pronto soccorso è fondamentale per il monitoraggio ed il controllo delle ICA.
- Bisogna identificare una figura altamente specializzata che si prenda in carico all'interno di un ospedale la lotta alle ICA e alle antimicrobico-resistenze.
- I vaccini possono prevenire le infezioni e la diffusione dell'antibiotico-resistenza.
- Bisogna creare un piano di azioni e di investimenti nel medio-lungo periodo.

Sono intervenuti nel corso dell'evento (i nomi riportati sono in ordine alfabetico):

Matteo Bassetti, Direttore UO Clinica Malattie Infettive Ospedale Policlinico "San Martino", Genova
Annamaria Cattelan, Direttore SC Malattie Infettive AULSS 18 Padova
Luca Carboni, Funzionario Settore Farmaceutico, Regione Piemonte
Simona Falciai, General Manager Shionogi Italia
Marco Falciani, Presidente ACS Dobfar
Claudio Jommi, Professor of Practice di Health Policy, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi
Francesco Menichetti, Professore Ordinario Malattie Infettive Università di Pisa -Direttore UO Malattie Infettive AOU Pisana - Presidente GISA
Hiroshi OE, Ambasciatore del Giappone in Italia
Daniela Pasero, Componente SIAARTI
Federico Sboarina, Sindaco di Verona
Massimo Scaccabarozzi, Presidente Farmaindustria
Giovanna Scroccaro, Direttore Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici della Regione Veneto
Stefania Stefani, Presidente Società Italiana di Microbiologia
Ugo Trama, Direttore UOD 08, Politica del Farmaco e Dispositivi, Regione Campania
Umberto Vattani, Presidente Fondazione Italia Giappone
Pierluigi Viale, Direttore Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna
Michela Vuga, Giornalista scientifica
Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità
Marco Zibellini, Direttore Direzione Tecnico Scientifica Farmaindustria

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità** con il patrocinio di **Regione del Veneto, Comune di Verona, Università di Verona, Ospedale Policlinico San Martino, Policlinico di Sant'Orsola, Fondazione Italia Giappone***

Con il contributo incondizionato di:

