



# **RACCOMANDAZIONI PER UNA STRATEGIA EFFICACE CONTRO LA RESISTENZA ANTIMICROBICA**

**DALLA PREVENZIONE VACCINALE ALLO SVILUPPO  
E UTILIZZO DEI NUOVI ANTIBIOTICI**

**Giugno 2022**

## IL DOCUMENTO È STATO SOTTOSCRITTO DA:

**AIPO** - Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri

**AMCLI** - Associazione Microbiologi Clinici Italiani

**CITTADINANZATTIVA**

**FADOI** - Società Scientifica di Medicina Interna

**FIMMG** - Federazione Italiana Medici di Famiglia

**FIMP** - Federazione Italiana Medici Pediatri

**FOFI** - Federazione Ordini Farmacisti Italiani

**GISA** - Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica

**SIAARTI** - Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva

**SIF** - Società Italiana di Farmacologia

**SIFO** - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici

**SIHTA** - Società Italiana di HTA

**SIM** - Società Italiana di Microbiologia

**SIMG** - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

**SIMIT** - Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

**SIP** - Società Italiana di Pediatria

**SIP** - Società Italiana di Pneumologia

**SITA** - Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina

**SITI** - Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica



iniziativa promossa da



FARMINDUSTRIA

## PREMESSA

Il 2025 segnerà dieci anni dall'adozione del Global Action Plan dell'OMS<sup>1</sup> contro la resistenza antimicrobica (AMR) e nonostante i passi in avanti fatti fino a oggi, è ancora necessario avviare azioni concrete ed efficaci per debellare questo fenomeno.

Farindustria ha voluto promuovere la costituzione di una Task Force multidisciplinare per mettere a fattor comune competenze ed esperienze di esperti in materia, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni su aspetti critici della lotta all'AMR.

Alla Task Force hanno aderito rappresentanti della comunità medica e scientifica, del mondo accademico, delle associazioni civiche e di pazienti, dei farmacisti e dell'industria farmaceutica.

Dal confronto degli esperti è nato il presente documento strutturato in tre capitoli, che riguardano rispettivamente:

- **Il ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica**
- **Il valore, l'accesso e l'innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche**
- **L'appropriatezza d'uso degli antibiotici**

Le tre tematiche sono state discusse in tre sessioni parallele a cui hanno partecipato vari esperti e ulteriori commenti e informazioni sono stati raccolti grazie ad un questionario inviato a tutti i partecipanti.

Per la sua stesura, il documento è stato condiviso nei vari passaggi con tutto il panel di esperti della Task Force.

Nella scrittura del documento si è cercato di focalizzare l'attenzione su problematiche specifiche che richiedono soluzioni sostenibili di lungo periodo e un'efficace programmazione e per le quali fosse possibile formulare una raccomandazione diretta e concreta.

Le raccomandazioni proposte vogliono essere uno strumento complementare a quelle fornite dai tavoli tecnici e istituzionali oggi esistenti.

## **RUOLO DELLA PREVENZIONE VACCINALE COME STRUMENTO DI CONTRASTO ALLA RESISTENZA ANTIMICROBICA**

Il numero di pubblicazioni scientifiche che supportano il ruolo positivo delle vaccinazioni nella prevenzione di fenomeni di resistenza antimicrobica sta crescendo di anno in anno. Un ruolo fondamentale riconosciuto da Commissione Europea, Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione e su cui anche l'OMS ha recentemente assunto una posizione più decisa<sup>2</sup>.

### **I vaccini possono, infatti, ridurre l'antimicrobico-resistenza attraverso diversi meccanismi:**

- a) proteggendo direttamente l'individuo vaccinato che non contrarrà l'infezione batterica e quindi non dovrà usare l'antibiotico;
- b) riducendo le infezioni virali, si limitano le eventuali infezioni batteriche secondarie associate, e anche l'uso non appropriato degli antimicrobici<sup>3,4</sup>;
- c) diminuendo la possibilità che la malattia si trasmetta nella popolazione non vaccinata, si riduce la probabilità di trasmissione del patogeno.  
E dato che nei pazienti in età pediatrica e/o geriatrica in particolare, l'infezione spesso porta all'ospedalizzazione, controllando l'infezione (sia virale che batterica) si riduce la circolazione batterica in ambiente ospedaliero, prevenendo la diffusione di batteri resistenti;
- d) proteggendo anche il microbioma dall'alterazione indotta dagli antibiotici ad ampio spettro e quindi dallo sviluppo di specie batteriche resistenti determinato dall'acquisizione di geni di resistenza da altri organismi presenti nel microbioma stesso.

Potenzialmente tutte le vaccinazioni, incluse quelle nel calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), possono giocare, direttamente o indirettamente, un ruolo importante nel contrasto dell'antimicrobico-resistenza e delle sue conseguenze anche economiche e sociali.

È però importante sostenere anche la ricerca di nuovi vaccini specifici per i microrganismi multi-resistenti, con particolare riferimento a quelli nosocomiali che possono giocare un ruolo clinico rilevante per frequenza, gravità e difficoltà di trattamento.

Per massimizzare il loro impatto è fondamentale da un lato il raggiungimento degli obiettivi di copertura previsti dal PNPV, dall'altro che Ministero della Salute e Società scientifiche evidenzino tale ruolo delle vaccinazioni.

## **RACCOMANDAZIONI**

### **1. Anagrafe Nazionale Vaccini**

Completare velocemente l'Anagrafe Nazionale Vaccini e renderla accessibile su tutto il territorio nazionale. Si tratta infatti di uno strumento fondamentale per la pianificazione delle campagne vaccinali per tutte le malattie prevenibili, la gestione della somministrazione delle vaccinazioni e l'approvvigionamento tempestivo di un numero di vaccini adeguato alla domanda di salute della popolazione.

Sarà inoltre di supporto nella raccolta di dati ed evidenze sul ruolo positivo delle vaccinazioni nel contrasto all'AMR, e alle Regioni ai fini dell'implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico con l'inserimento delle vaccinazioni effettuate.

### **2. Vaccinazioni e percorsi diagnostici terapeutici assistenziali**

Inserire tutte le vaccinazioni, anche quelle previste nel calendario del PNPV, all'interno dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) in maniera uniforme a livello nazionale per proteggere le persone affette da una o più patologie dai rischi di contrarre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione.

### **3. Cultura delle vaccinazioni**

Favorire la formazione degli operatori sanitari sul tema, con particolare riferimento ai meccanismi attraverso i quali i vaccini sono in grado di combattere la diffusione dell'antibiotico-resistenza, promuovere la comunicazione ai cittadini per creare una cultura delle vaccinazioni, anche in una prospettiva di contrasto dell'antimicrobico-resistenza, per il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale previsti nel PNPV.

#### **4. Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico - Resistenza e Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale**

Evidenziare il ruolo fondamentale della vaccinazione nel contrasto all'AMR sia nel nuovo Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) che nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), entrambi in corso di stesura da parte del Ministero della Salute.

#### **5. Posizione condivisa delle società scientifiche**

Elaborare una posizione ufficiale condivisa delle Società scientifiche sul ruolo di contrasto dell'antibiotico-resistenza svolto dalle vaccinazioni previste nel calendario del PNPV per sostenere, attraverso la multidisciplinarietà, il valore delle vaccinazioni.

### **VALORE, ACCESSO E INNOVAZIONE DEI NUOVI ANTIBIOTICI CONTRO LE RESISTENZE BATTERICHE<sup>5</sup>**

La ricerca e la identificazione di antibiotici innovativi che riescano ad aggirare gli attuali meccanismi di resistenza batterica rappresentano un unmet clinical need di estrema rilevanza per poter contrastare efficacemente la morbilità e la mortalità delle infezioni nosocomiali da batteri Gram-negativi multi drug resistant (MDR).

L'industria farmaceutica ha avuto un ruolo fondamentale nel campo dello sviluppo degli antimicrobici, e seppur di recente la ricerca abbia ripreso lentamente a crescere, esistono ancora diverse barriere agli investimenti in quest'area terapeutica.

Anche se nell'ultimo decennio questo problema ha ricevuto un'attenzione significativa da parte di importanti organizzazioni internazionali, come ad esempio l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Banca Mondiale, i Governi nazionali hanno fatto pochi passi in avanti per favorire lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici ed in particolare di nuovi antibiotici, fatta salva qualche esperienza pilota avviata negli ultimi anni in alcuni Paesi. Anche la Commissione Europea ha voluto richiamare l'attenzione sulla mancanza di misure capaci di attrarre grandi investimenti in questa area, un tema evidenziato nella Strategia farmaceutica per l'Europa<sup>6</sup>.

In questo contesto, pur mantenendo vive le azioni a sostegno della ricerca esplorativa grazie agli investimenti pubblici, e auspicabilmente implementandole grazie alle opportunità contenute nel PNRR, è necessario altresì creare un ambiente favorevole, in grado di attrarre quelli dell'industria farmaceutica e di altri investitori, specialmente per supportare economicamente le fasi più avanzate dello sviluppo clinico.

Per raggiungere questo obiettivo, alcuni Paesi hanno iniziato a sperimentare nuove misure, cosiddette Pull<sup>7,8</sup>, sia singolarmente che in combinazione tra loro, come ad esempio nuove metodologie di valutazione che analizzano anche aspetti diversi dal beneficio terapeutico per il paziente trattato oppure schemi di rimborsabilità ad hoc (ad es. il subscription model sperimentato nel Regno Unito). La maggior parte dei sistemi di Health Technology Assessment (HTA), infatti, oggi si concentra principalmente sulla valutazione dei benefici terapeutici ed economici nella sola ottica del SSN (miglioramento della salute dei pazienti e impatto in termini di costi diretti sanitari).

Diverse organizzazioni, però, anche a livello internazionale hanno evidenziato la necessità di definire un value framework specifico per i nuovi antimicrobici contro i ceppi resistenti, che prenda in considerazione anche gli effetti sociali ed ecologici (impatto in termini di costi indiretti e previdenziali).

## RACCOMANDAZIONI

### **1. Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti**

Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, considerando il loro ruolo salvavita, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.

### **2. Criteri per il conferimento dello status di farmaco "innovativo" ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti**

Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione a supporto della richiesta

di innovatività (bisogno terapeutico sulla base degli indicatori pubblicati annualmente dall'ECDC sui patogeni resistenti agli antibiotici, valore terapeutico aggiunto su patogeni resistenti agli antibiotici disponibili e robustezza delle prove scientifiche modulando la metodologia GRADE a seconda delle specificità dei nuovi antibiotici tenendo conto anche della capacità di contrastare efficacemente con meccanismi innovativi i principali meccanismi di resistenza batterica).

### **3. Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche**

Visto che la stewardship antimicrobica fornisce indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate dai ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso<sup>9</sup> che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.

## **APPROPRIATEZZA D'USO DEGLI ANTIBIOTICI**

L'appropriatezza d'uso è considerata uno dei principali strumenti per contrastare la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti nella comunità e nelle strutture sanitarie e, di conseguenza, la trasmissione di infezioni da batteri resistenti.

Il Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR), declinando gli obiettivi di breve termine in merito all'uso appropriato dei nuovi antibiotici e alla formazione, sottolinea l'importanza di promuovere interventi di formazione del personale sanitario sull'appropriatezza d'uso di tutti gli antibiotici, sulla prevenzione e sul controllo delle infezioni, comprese le infezioni correlate all'assistenza (ICA), coinvolgendo tutti gli attori, in un approccio olistico.

Il PNCAR, inoltre, prevede di assicurare meccanismi di governo di questi farmaci al momento della loro introduzione sul mercato.

Oggi questi obiettivi sono stati raggiunti solo in parte ed è quindi necessario aumentare gli investimenti nei programmi di stewardship antimicrobica andando a colmare le lacune ancora esistenti.

In particolare, nei casi di emergenza/urgenza (ad es. sepsi in terapia

intensiva, infezioni gravi in ambito onco-ematologico) per i quali è necessario ricorrere a un accesso tempestivo alla terapia antibiotica, non sempre si dispone immediatamente della consulenza infettivologica, oggi di esclusiva competenza dell'infettivologo o di un altro specialista, con specifiche competenze, identificato dal Comitato per le infezioni ospedaliere (CIO).

Inoltre, le schede AIFA relative ai nuovi antibiotici rappresentano un oggettivo impedimento all'utilizzo in emergenza di questi farmaci potenzialmente salvavita. Infatti, tali schede sono compilate in accordo alle indicazioni registrative che definiscono gli ambiti di utilizzo e la posologia e che si riferiscono prevalentemente a quadri sindromici (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, infezioni addominali) e non eziologici, costringendo quindi l'infettivologo ad un utilizzo off-label quando prescrive empiricamente o su base eziologica documentata o presuntiva.

Infine, l'uso empirico da parte di altri specialisti in pazienti critici, con fattori di rischio, setting epidemiologico, colonizzazione, non è al momento previsto né consentito.

Sebbene la diagnostica molecolare rapida sia ritenuta fondamentale nel ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici e di conseguenza nel controllo delle infezioni resistenti, oggi non si è raggiunta la piena integrazione dei programmi di stewardship antimicrobica con quelli di stewardship diagnostica.

## **RACCOMANDAZIONI**

### **1. Strutture sanitarie**

Utilizzare le risorse previste per la Missione "Salute" del PNRR, per colmare le carenze strutturali, tecnologiche e organizzative che fino a oggi hanno rappresentato delle barriere per la completa attuazione delle azioni contenute nel PNCAR.

### **2. Formazione degli operatori sanitari**

Garantire che i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla stewardship antimicrobica e sul controllo delle infezioni.

### **3. Team multidisciplinari**

Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di stewardship e la loro applicazione.

### **4. Governo dei nuovi antibiotici**

Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica.

Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una finestra di accesso libero e regolamentato che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario nelle prime decisive ore.

### **5. Integrazione tra stewardship antibiotica e stewardship diagnostica**

Sviluppare programmi di stewardship antibiotica fortemente integrata con la stewardship diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale, con il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari ed in particolare della medicina territoriale.

Potenziare, inoltre, l'utilizzo degli strumenti di diagnostica di primo livello (ad es. tampone faringeo per SBEGA, dosaggio PCR, strisce reattive per i test delle urine, otoscopia pneumatica, ecc.) che, nell'ambito delle cure primarie, permette una maggiore precisione diagnostica e una conseguente maggiore appropriatezza prescrittiva.

### **6. Informazione ai cittadini**

Promuovere campagne di comunicazione rivolte alla popolazione sull'uso appropriato e consapevole di antibiotici, puntando ad accrescere il livello di consapevolezza del cittadino.

## PANEL DI ESPERTI CHE HANNO PARTECIPATO AI LAVORI DELLA TASK FORCE AMR

### Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

Coordinatore dei lavori:

**Gaetano Privitera** (Società Italiana di Igiene - SITI)

**Elena Bozzola** (Società Italiana di Pediatria - SIP)

**Mauro Carone** (Presidente Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO)

**Fortunato D'Ancona** (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Paola Faverio** (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO)

**Tommasa Maio** (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

**Domenico Martinelli** (Università di Foggia, ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Gianni Rezza** (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Alessia Squillace** (Cittadinanzattiva)

### Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche

Coordinatore dei lavori:

**Francesco Mennini** (Presidente Società Italiana di HTA - SIHTA)

**Matteo Bassetti** (Presidente Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina - SITA)

**Arturo Cavaliere** (Presidente Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici - SIFO)

**Americo Cicchetti** (Alta Scuola di Economia e Management in Sanità - ALTEMS, ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Annamaria De Luca** (Società Italiana di Farmacologia - SIF)

**Ignazio Grattagliano** (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG)

**Giorgio Racagni** (Presidente Società Italiana di Farmacologia - SIF)

**Stefania Stefani** (Presidente Società Italiana di Microbiologia - SIM)

**Stefano Vella** (Università Cattolica del Sacro Cuore, ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

### Appropriatezza d'uso degli antibiotici

Coordinatore dei lavori:

**Francesco Menichetti** (Presidente Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica - GISA)

**Pierangelo Clerici** (Presidente Associazione Microbiologi Clinici Italiani - AMCLI)

**Claudio Cricelli** (Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG)

**Antonio D'Avino** (Presidente Nazionale Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP)

**Mattia Doria** (Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP)

**Antonello Giarratano** (Presidente Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva - SIAARTI)

**Francesco Luzzaro** (Associazione Microbiologi Clinici Italiani - AMCLI)

**Dario Manfredotto** (Presidente Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

**Walter Marrocco** (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

**Claudio Mastroianni** (Presidente Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)

**Maurizio Pace** (Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani - FOFI)

**Angelo Pan** (ASST di Cremona, ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Federico Pea** (Società Italiana di Farmacologia - SIF)

**Nicola Petrosillo** (Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

**Luca Richeldi** (Società Italiana di Pneumologia - SIP)

**Claudio Santini** (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

**Marcello Tavio** (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)

A una delle riunioni della Task Force relativamente al tema “Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche” ha preso parte anche un rappresentante di AIFA (dr.ssa **Maria Paola Trotta**).

Ai lavori della Task Force e alla stesura del documento ha contribuito, inoltre, il Gruppo di Lavoro Farmaindustria sulla resistenza antimicrobica composto da **Andrea Pitrelli** (coordinatore del Gruppo), **Loredana Bergamini**, **Marzena Bochenska**, **Giovanni Checcucci Lisi**, **Tiziana Di Paolantonio**, **Monica Gori**, **Federico Marchetti**, **Marina Panfilo**, **Maria Adelaide Bottaro** e **Mauro Racaniello**.

## Note

- 1 *OMS Global Action Plan (2015)*  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>.
- 2 *Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework – Clinical Infectious Diseases 2021*  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493317/>.
- 3 Klein EY, et al. *The frequency of influenza and bacterial co-infection: a systematic review and meta-analysis. Influenza and Other Respiratory Viruses. Early View June 24, 2016.*
- 4 Madhi SA, Klugman KP, the Vaccine Trialist Group. *A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. Nature Medicine 2004; 10: 811 – 813.*
- 5 *Ceppi batterici resistenti identificati dalla sorveglianza nazionale dell'antibiotico -resistenza AR-ISS coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Dai dati 2019 risultano sotto sorveglianza i seguenti 8 patogeni: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Entecoccus faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter species*
- 6 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>
- 7 *Antimicrobial Resistance: Tackling the Gap in R&D Resources with Pull Incentives - in collaboration with Wellcome Trust | World Economic Forum (weforum.org).*
- 8 Cama, J., et al.. *To Push or To Pull? In a Post-COVID World, Supporting and Incentivizing Antimicrobial Drug Development Must Become a Governmental Priority. ACS infectious diseases, (2021) https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00681.*
- 9 Dutescu, I. A., & Hillier, S. A. (2021). *Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. Infection and drug resistance, 14, 415–434. https://doi.org/10.2147/IDR.S287792.*