



# caire

costi dell'assistenza e risorse economiche

3|2020

INCONTRI

## Pandemia e infezioni correlate all'assistenza: dall'implementazione dei progetti di stewardship antibiotica agli incentivi per l'innovazione terapeutica

A colloquio con **Maria Paola Trotta**

Coordinatrice Unità di crisi per le attività connesse all'emergenza da COVID-19, AIFA\*

**L'**emergenza scatenata dalla pandemia da Covid-19 si intreccia con quella dell'aumento dei superbatteri resistenti agli antibiotici sotto vari aspetti. Uno di questi è il rischio che ci sia stato, soprattutto nelle prime fasi della pan-

demia, un eccesso nella prescrizione degli antibiotici per tenere sotto controllo l'eventuale sviluppo di infezioni batteriche secondarie anche in pazienti che non hanno manifestato coinfezioni batteriche o fungine. Sono presenti dati in letteratura che abbiano affrontato questo tema?

I dati relativi all'incidenza di co- o sovrainfezioni batteriche in corso di Covid-19 sono ancora limitati. I primi dati sembrano indicare un'incidenza contenuta di infezioni batteriche sovrapposte o secondarie (circa 10%) a Covid, ma verosimilmente questo dato (anche considerando i dati di letteratura relativi ad altre epidemie del passato) rischia di essere sottostimato a causa di

→ a pag 2

\*Le dichiarazioni fornite riflettono unicamente le opinioni e le esperienze dell'autrice e non necessariamente quelle dell'Istituzione di appartenenza.

CARE nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

5

DALLA LETTERATURA

Una panoramica su Covid-19 e sulle criticità e i rischi legati alle infezioni correlate all'assistenza

13

DOSSIER

Covid-19 e resistenza antimicrobica: a colloquio con Massimo Andreoni, Antonio Gaudio e Salvatore Leone

18

PAROLA CHIAVE

Antimicrobial stewardship: lo strumento essenziale per contrastare la resistenza antimicrobica

**1 Incontri**

PANDEMIA E ICA: DALL'IMPLEMENTAZIONE DEI PROGETTI DI STEWARDSHIP ANTIBIOTICA AGLI INCENTIVI PER L'INNOVAZIONE TERAPEUTICA

**5 Dalla letteratura internazionale**

**13 Dossier**

COVID-19 E ANTIMICROBICO-RESISTENZA: DUE EMERGENZE CHE SI INTRECCIANO

**18 Parola chiave**  
ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Tutti gli articoli e le interviste sono disponibili su

[www.careonline.it](http://www.careonline.it)

CARE Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile  
Giovanni Luca De Fiore

Redazione  
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano, Cristina Cenci, Antonio Federici, Guendalina Graffigna, PierLuigi Lopalco, Mara Losi, Walter Ricciardi  
Eugenio Santoro, Federico Spandonaro

Stampa  
Ti Printing srl - Roma

Progetto grafico ed impaginazione  
Doppiosegno snc - Roma

Fotografie  
©2020ThinkstockPhotos.it

Registrazione del Tribunale di Roma  
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999

Abbonamenti 2020  
Individuale: euro 90,00  
Istituzionale: euro 120,00

Periodicità bimestrale.  
Finito di stampare Luglio 2020

Il Pensiero Scientifico Editore  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

E-mail: [info@careonline.it](mailto:info@careonline.it)  
Internet: [www.careonline.it](http://www.careonline.it)

Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli di MSD Italia S.r.l.



*Laureatasi in Medicina e Chirurgia e specializzata in Malattie Infettive, Maria Paola Trotta ha lavorato dal 1999 al 2011 presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma e dal 2011 lavora presso l'Agenzia Italiana del Farmaco nel Settore HTA ed economia del farmaco. Ha svolto numerosi stage di formazione, ha partecipato al corso di Alta Formazione "Valutazioni economiche e modelli decisionali per l'Health technology Assessment" e ha conseguito master universitari di II livello in "Governare clinico ed economico delle strutture sanitarie" e in "Valutazione delle tecnologie sanitarie". È autrice di oltre 80 pubblicazioni (come autore principale o gruppo collaborativo) tra articoli scientifici e capitoli di libri.*

una sostanziale sottosegnalazione per una serie di criticità pratiche ed organizzative proprie del periodo emergenziale. A fronte di un'incidenza di co- o sovrainfezioni batteriche relativamente bassa in corso di Covid-19, si è tuttavia riscontrato un aumento sostanziale del consumo di antibiotici soprattutto in ambito ospedaliero. In Italia i dati dell'ISS aggiornati al 26 giugno 2020 relativi alle cause di decesso riportano una prevalenza di sovrainfezioni pari al 13,8%, mentre il medesimo report dimostra chiaramente come la terapia antibiotica sia stata comunemente utilizzata nel corso del ricovero (86% dei casi). A breve saranno disponibili, in tal senso, anche i dati del monitoraggio OsMed relativi nello specifico all'utilizzo dei farmaci nell'emergenza Covid, che sicuramente aiuteranno a capire l'andamento delle prescrizioni di antibiotici in Italia nel periodo marzo-maggio. I sistemi di monitoraggio delle infezioni batteriche attivi in molte Regioni, anche tra le più colpite dall'epidemia, potranno inoltre darci informazioni essenziali sull'incidenza delle infezioni batteriche secondarie e su eventuali modifiche dei pattern locali di antimicrobico-resistenza durante l'epidemia.

**La pandemia ha comportato un aumento del numero di pazienti fragili ricoverati in ospedale, e quindi più predisposti a contrarre un'infezione secondaria correlata all'assistenza, per la quale è fondamentale intervenire con una terapia antibiotica appropriata. Per poter agire con successo, sono sempre più necessari anche nuovi antibiotici in grado di vincere la resistenza dei superbatteri. Quali strategie si potrebbero adottare per incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici?**

Come è noto, in Italia il problema delle infezioni ospedaliere è particolarmente rilevante in termini epidemiologici con importanti costi sanitari, economici e sociali. Il rischio che la pandemia possa aver contribuito a peggiorare un quadro già critico è quindi rilevante e deve essere

valutato con estrema attenzione. Per far fronte al drammatico problema dell'antibiotico-resistenza, ormai da tempo tutti gli stakeholder, dalla comunità scientifica alle agenzie regolatorie, alle aziende farmaceutiche, sono consapevoli dell'esigenza di investire nella ricerca e nello sviluppo di nuovi antibiotici e sono impegnati nel cercare soluzioni, incentivi e adeguate strategie di accesso al mercato per gli antibiotici diretti al trattamento di patogeni con multi-drug resistance. Accanto a questa operazione strategica di investimento nei nuovi antibiotici, occorre tuttavia richiamare l'attenzione sull'assoluta necessità di garantire l'utilizzo razionale e appropriato degli antibiotici già disponibili, implementando e ottimizzando progetti locali di stewardship antibiotica. Anche in questi mesi di pandemia si sono infatti susseguiti numerosi appelli da parte del mondo scientifico ad attenersi a programmi di stewardship antibiotica per garantire l'appropriatezza d'uso degli antibiotici in un contesto in cui la coesistenza di infezione da SARS-CoV-2, di co-infezioni batteriche, e di antibioticoresistenza rischia di trasformarsi in una triade mortale ("deadly trio in COVID-19").

**Sempre a questo proposito, dal 2017 sono stati approvati per il mercato otto nuovi antibiotici e di questi solo due sono stati ritenuti 'innovativi' dall'OMS. Crede che obiettivi importanti di salute pubblica, come quello del contrasto alla resistenza antimicrobica, rendano necessaria una riconsiderazione del concetto di innovazione terapeutica e richiedano un miglioramento dell'applicazione dei modelli di valutazione del farmaco?**

Secondo i criteri definiti da AIFA, al riconoscimento dell'innovatività terapeutica concorrono la valutazione del bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle evidenze. Tali aspetti, nel cui ambito dovranno necessariamente essere considerate alcune specificità proprie correlate all'uso degli antibiotici e alla loro rilevanza in termini di sanità pubblica,

*In Italia il problema delle infezioni ospedaliere è rilevante e comporta importanti costi sanitari, economici e sociali. Il rischio che la pandemia possa aver contribuito a peggiorare un quadro già critico deve essere valutato con estrema attenzione.*

rimangono in ogni caso fondamentali nella definizione del valore innovativo di un farmaco.

Trovare il modo di bilanciare il valore terapeutico aggiunto di un antibiotico diretto contro patogeni multiresistenti con una giusta remunerazione economica per le aziende produttrici rappresenta una sfida importante per il SSN nell'ottica di realizzare un vero *pricing value-based*. È tuttavia essenziale ricordare che tale sfida non può essere disgiunta da una riorganizzazione globale dell'approccio al problema dell'antibiotico-resistenza nel nostro Paese. La consapevolezza dell'importanza del contrasto alle malattie infettive e di alcune misure essenziali di contenimento della diffusione dei germi che si sono consolidate durante l'epidemia Covid-19 può rappresentare una importante occasione di svolta in questo senso.

**Lei è coordinatrice dell'Unità di crisi per le attività connesse all'emergenza da Covid-19 istituita da AIFA. Vuole descriverci gli obiettivi che vi siete proposti e fare un primo bilancio di questa esperienza?**

L'Unità di crisi in AIFA è stata istituita immediatamente all'indomani della dichiarazione dello stato di emergenza sanitaria e, fin dall'inizio dell'epidemia, l'Agenzia ha intrapreso alcune tempestive azioni volte non solo a favorire l'ac-

cesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da Covid-19, ma anche a garantire, in massima sicurezza, la continuità di cura per i trattamenti cronici in condizioni emergenziali. Si consideri inoltre che, essendo stata di fatto l'Italia il primo Paese occidentale in cui è dilagata la pandemia, queste attività sono state portate avanti non solo in un contesto di emergenza, ma anche di sostanziale incertezza relativamente ad aspetti chiave di tipo epidemiologico, fisio-patogenetico e terapeutico.

Uno dei principali ambiti di intervento ha riguardato l'accesso ai farmaci: dall'entrata in vigore del DL 17/03/2020, l'AIFA e la sua Commissione Tecnico-Scientifica (riunita quotidianamente in seduta telematica permanente per oltre due mesi), congiuntamente con il Comitato Etico dell'INMI "L. Spallanzani", sono state impegnate nella valutazione delle numerose domande di autorizzazione di studi clinici o proposte di studi clinici. In tutto sono state valutate oltre 150 proposte per un totale di 36 sperimentazioni autorizzate ad oggi, relative all'uso di antivirali, antinfiammatori (colchicina), anticoagulanti, e ad anticorpi monoclonali che agiscono sulla cascata citochinica caratteristica della polmonite associata a Covid-19. La centralizzazione del processo decisionale di approvazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica e di autorizzazione da parte di un Comitato Etico unico a livello nazionale ha rappresentato un vantaggio consentendo, da un lato, di semplificare le procedure e, dall'altro, di governare un utilizzo esteso e talvolta caotico di medicinali fuori indicazione, convogliandone l'utilizzo in protocolli clinici su scala nazionale con maggiori garanzie di rigore metodologico e di prescrizione etica per i pazienti.

Un approccio simile è stato applicato anche per le decisioni relative a farmaci utilizzati off-label sulla base di informazioni inizialmente molto preliminari ed incomplete, in un contesto di continuo aggiornamento delle evidenze che di volta in volta si rendevano disponibili. In questo ambito sono state predisposte delle schede informative sui singoli farmaci che rendono espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso corretto e sicuro nell'ambito di Covid-19, riportando in modo chiaro le prove di efficacia e sicurezza disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili. In un momento di grande incertezza, e in un clima di infodemia dilagante, l'Agenzia ha garantito un aggiornamento costante, critico, ed autorevole delle evidenze che si andavano di volta in volta accumulando, e ha





*Dichiarato lo stato di emergenza pandemico, AIFA ha intrapreso alcune azioni volte non solo a favorire l'accesso precoce alle terapie e a facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da Covid-19, ma anche a garantire la continuità di cura per i pazienti cronici.*

sempre aggiornato le sezioni del suo sito ufficiale in modo da sostanziare le decisioni regolatorie con informazioni utili e fruibili sul campo per gli operatori sanitari.

Inoltre, in questo periodo emergenziale, l'Agenzia ha dovuto provvedere a garantire, in massima sicurezza, la continuità di cura per i trattamenti cronici, e la disponibilità anche dei farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento della Covid-19. In tal senso, AIFA ha da subito predisposto la proroga per i Piani terapeutici AIFA e regionali (informatizzati e cartacei) e per la compilazione dei registri di monitoraggio AIFA (con l'eccezione dell'avvio dei nuovi trattamenti e dei farmaci innovativi), al fine di semplificare le procedure in questa situazione di emergenza e di evitare, al contempo, rischi di contagio per i soggetti in trattamento che dovessero recarsi presso i centri di cura solo per la conferma dei piani terapeutici. È importante infine segnalare l'attività portata avanti da AIFA sul fronte del contrasto alle carenze ospedaliere, attraverso la sinergia con le associazioni dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali (Assogenerici e Farindustria). Il coordinamento garantito da AIFA col circuito delle Regioni ha permesso di intervenire tempestivamente fin dall'inizio della crisi, supportando nei tempi di emergenza l'approvvigionamento degli ospedali per quei farmaci di uso prevalentemente rianimatorio (ma non solo), i cui consumi erano improvvisamente esplosi: la condivisione di procedure e attività con Regioni e aziende ha fatto conseguire un'ottimizzazione dell'uso delle risorse, e in parallelo ha permesso di aumentare rapidamente la disponibilità dei medicinali nella rete, attraverso una serie ampia di stru-

menti straordinari – incrementi di produzione, importazioni, donazioni e ulteriori interventi di natura diversa. Altra attività connessa con la gestione delle carenze è rappresentata dall'attività di monitoraggio costante e di previsione aggiornata dei consumi dei medicinali maggiormente utilizzati in ambito Covid-19 al fine di prevenire e gestire opportunamente eventuali fenomeni di carenza dei medicinali.

È opportuno inoltre ricordare che, in ogni fase di gestione dell'emergenza, l'Agenzia ha lavorato in stretta collaborazione non solo con le principali istituzioni sanitarie del Paese (Ministero, Comitato Tecnico-Scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione Civile e ISS), ma anche con l'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA), le altre autorità regolatorie europee e l'Organizzazione Mondiale della Sanità nello scambio di informazioni e nella definizione delle strategie di risposta all'epidemia.

Infine deve essere dato merito all'Agenzia e alle sue Commissioni consultive (Commissione Tecnico-Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso) di aver comunque portato avanti le attività ordinarie normalmente appannaggio dell'Agenzia stessa, assicurando la tenuta del sistema regolatorio e negoziale anche in condizioni di emergenza. Questi risultati sono stati conseguiti grazie ad un lavoro coordinato e straordinario di tutto il personale dell'Agenzia e delle sue Commissioni.

Dovendo trarre un bilancio del lavoro fatto in questi mesi, credo si possa dire che l'Agenzia ha saputo rispondere con tempestività e rigore alle difficili sfide che si sono presentate, dimostrando di saper adattare, in maniera tempestiva ed efficace, i propri processi a condizioni di emergenza e di criticità. ■ ML