

CONVEGNO
GRATUITO
ECM

Antimicrobico-resistenza: cure e ambiente #5

Strategia e sostenibilità nel contrasto all'antibiotico-resistenza

MERCOLEDÌ 22 GIUGNO 2022
ore 9.30-16.30
crediti ECM: 5,2

Auditorium di Sant'Apollonia
via S. Gallo, 25a - Firenze

LA ROAD MAP PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI

Marco Tuccori

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana



Una strada [ancora] in salita

“Negli ultimi 15 anni, le aziende farmaceutiche hanno rinunciato in massa allo sviluppo degli antibiotici, lamentando gli alti costi della ricerca, lo scarso ritorno economico e gli eccessivi oneri regolatori – scrive Hester Plumridge in un recente articolo pubblicato su “The Wall Street Journal Europe” dal titolo “[Drug Makers Return to Antibiotics](#)” [2014]

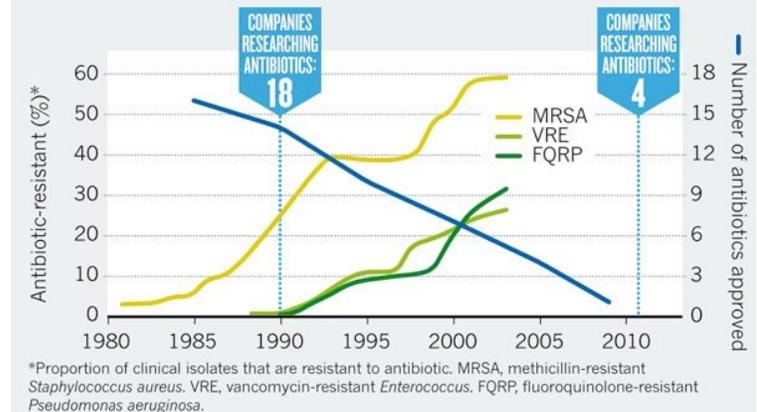
<https://www.aifa.gov.it/-/strategie-avanzate-per-lo-sviluppo-di-antibiotici-innovativi>

Ma l'ostacolo principale per la ricerca e lo sviluppo di antibiotici rimane **finanziario**. Beyer ha affermato che le aziende farmaceutiche, secondo le stime dell'OMS, spendono circa 250 milioni di dollari per guidare un nuovo antibiotico attraverso studi clinici. Ma ha continuato spiegando che la maggior parte dei nuovi antibiotici si rivolge a **piccole popolazioni di pazienti** con specifiche infezioni resistenti ai farmaci e che quasi tutti i nuovi antibiotici che saranno approvati nei prossimi anni saranno classificati dall'OMS come **antibiotici di riserva**, agenti che dovrebbero essere usati come **ultima risorsa** per il trattamento delle infezioni senza altre opzioni di trattamento. [2021]

<https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2021/04/who-report-highlights-shortage-new-antibiotics>

A PERFECT STORM

As bacterial infections grow more resistant to antibiotics, companies are pulling out of antibiotics research and fewer new antibiotics are being approved.



Antibiotici innovativi

Criteri OMS per definire un antibiotico "innovativo"

- Assenza di resistenze crociate note
- Nuovo bersaglio terapeutico
- Nuovo meccanismo di azione
- Nuova classe

Altri criteri di "prioritizzazione" OMS

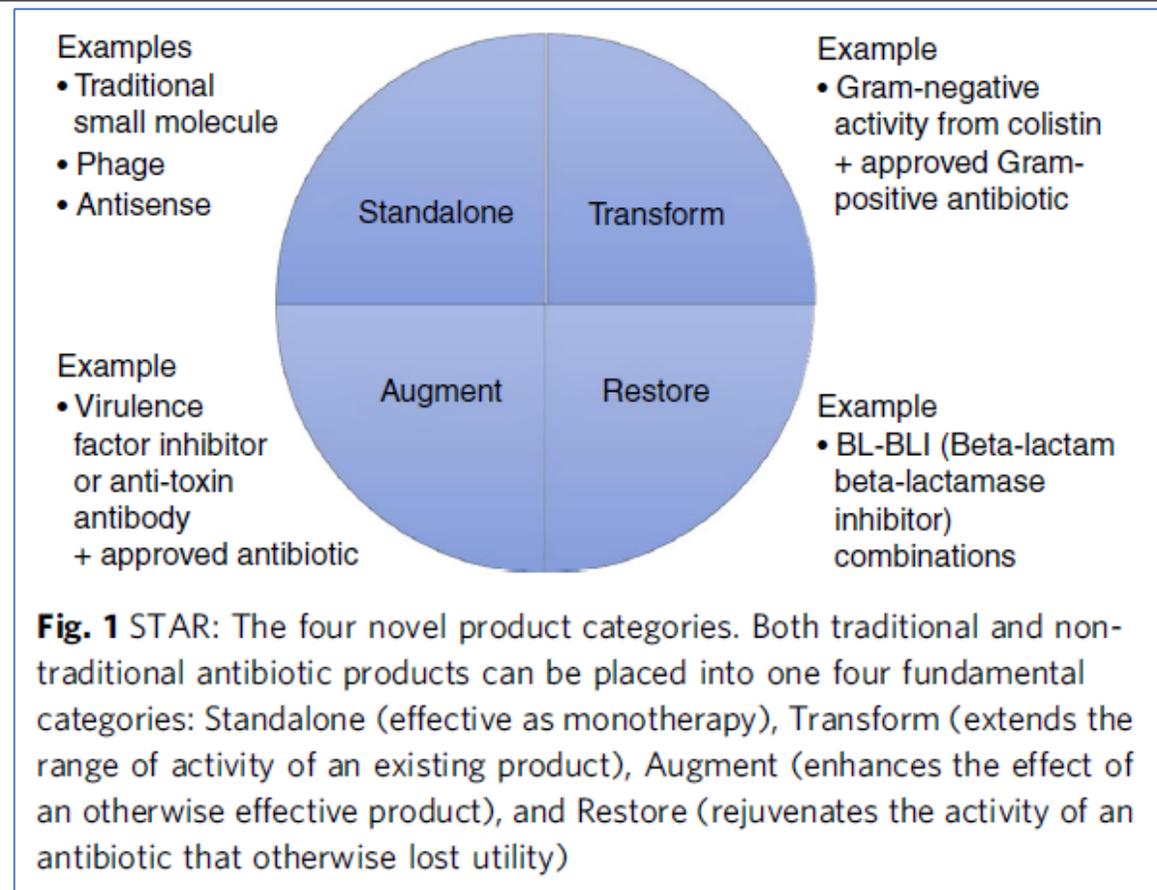
- Attività contro patogeni considerati "critici"
- Approccio tradizionale o non tradizionale



Antibiotici tradizionali e non tradizionali

- L'approccio antibiotico tradizionale nel trattamento delle infezioni da batteri Gram-positivi o Gram-negativi consiste nell'identificazione di piccole molecole che inibiscono la crescita o uccidono o entrambe (antibiotici ad ampio spettro).
- Gli approcci non tradizionali esplorano modi diversi per influenzare la malattia oltre all'inibizione o all'uccisione di patogeni e devono considerarsi una integrazione e non una alternativa agli approcci tradizionali.

Table 2 Two categories of traditional (T) vs. non-traditional (NT)		
	Traditional (T)	Non-traditional (NT)
Structure	Typical small molecule	Bacteriophage, lysins, (monoclonal) antibodies, charcoal, and oligonucleotides
Development goal	Treatment or prevention of a standard infection	Other goals, such as prevention of development/acquisition of resistance, improving/restoring microbiome status, and slowing the spread and resistance in the population at large



Antibiotici non tradizionali

PERSPECTIVE

NATURE COMMUNICATIONS | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11303-9>

Table 1 The wide range of non-traditional antimicrobial agents		
Category	Essential mechanism (breadth of effect)^a	Examples of approved^b products
Antibiotic-sequestering products or antibiotic-degrading enzymes	Physical binding or destruction of antibiotic molecules that reach the large bowel, thereby limiting damage to the microbiome and reducing risk of <i>Clostridium difficile</i> -related diarrhea (Broad) and the spread of antibiotic residue in the environment	No approved examples
Antibodies	Inactivation of a pathogen, a virulence factor, or a toxin (Narrow)	Antisera to the toxins that produce the clinical syndromes of anthrax, diphtheria, botulism, and tetanus.
Bacteriophage (both wild-type and engineered)	Direct lysis of target bacteria (Narrow)	No approved examples
Host immune response modifiers (stimulating and immunosuppressive)	Augmenting or suppressing host immune response to modify course of infection (Broad)	Interferon-gamma, G-CSF
Lysins	Direct lysis of target bacteria (Narrow)	No approved examples
Metal chelation	Inactivation of key bacterial enzymes by chelation of zinc, manganese, or iron from the bacterial enzyme (Broad)	No approved examples
Microbiome and probiotics	Modification of microbiome to eliminate or prevent carriage of resistant or pathogenic bacteria (Narrow to broad)	No approved examples
Nucleic acids, antibacterial (CRISPR and related)	Anti-sense or target destruction used to interfere with bacterial DNA (Narrow)	No approved examples
Nucleic acids, anti-resistance	Direct killing of bacteria by nucleic acids (Narrow)	No approved examples
Peptides, antibiofilm	Peptides based on innate defense peptides (defensins) or other sources may exhibit direct antibacterial effects (Broad)	No approved examples
Peptides, antimicrobial		
Peptides, innate host defense		
Toxin sequestration or removal	Removal of bacterial toxins may modify the course of infection (might be Broad or Narrow)	No approved examples
Vaccines	Prevention of infection by induction of an antibody response that interferes with bacterial pathogenesis (Narrow)	Many examples (e.g., vaccines for <i>S. pneumoniae</i>)

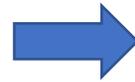
^aBreadth of effect: Narrow = activity is usually limited to a single species of bacteria and hence likely to require targeting via a diagnostic; Broad = breadth of activity might be sufficiently broad to permit empiric use against the typical range of bacteria causing a given syndrome. ^bApproved in the US or EU. (Categories adapted from refs. 5 and 3)

Antibiotici non tradizionali

Anti fattori di virulenza

Anticorpi anti-tossina

Bezlotoxumab
(Gennaio 2017)



Tossina B di *C. difficile*

Prevenzione infezioni ricorrenti
in adulti con fattori di rischio

Sucratoxumab
(fase 3)



Prevenzione
VAP

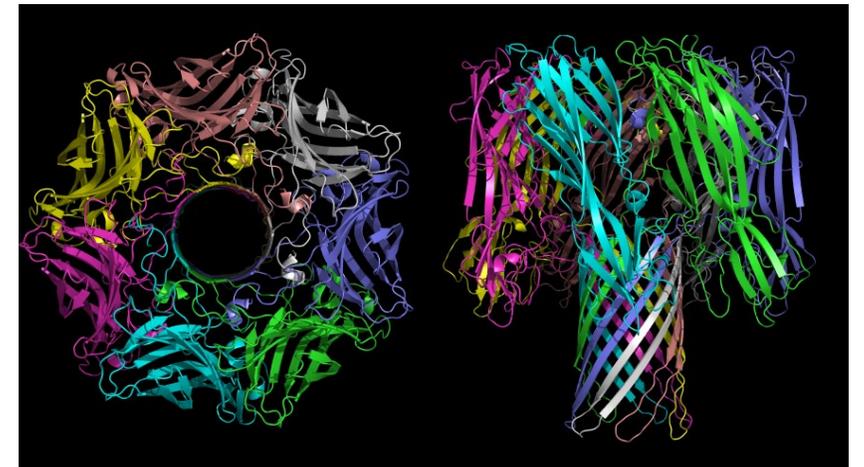
Alfa-tossina di *S. Aureus*

Tosatoxumab
(2012 – orphan drug)



Trattamento
polmonite da
S. Aureus

Toxin B disturb signal transduction mechanisms, which leads to dysfunctioning of actin cytoskeleton, cell-cell junction, and apoptosis



Low concentrations of toxin bind to specific, but unidentified, cell surface receptors and form the heptameric pores. This pore allows the exchange of monovalent ions, resulting in DNA fragmentation and eventually apoptosis

Antibiotici non tradizionali

Anti fattori di virulenza

Secrezione di fattori di virulenza

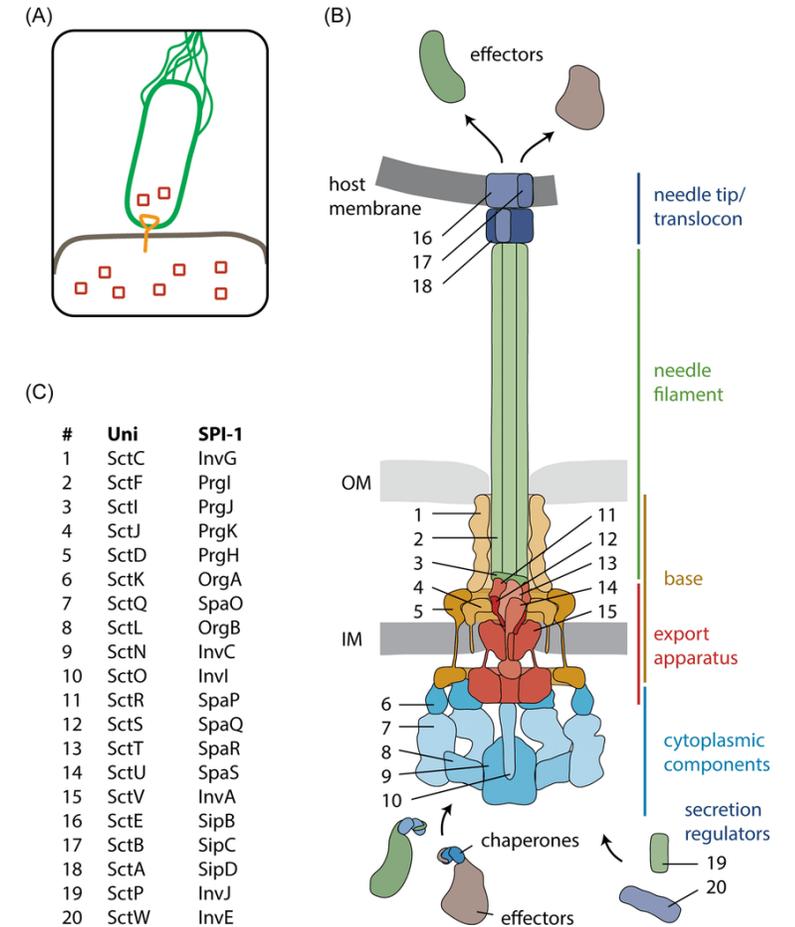
I sistemi di secrezione di tipo III (T3SS) sono strutture complesse incorporate nelle membrane batteriche interne ed esterne di molti batteri Gram-negativi utilizzati per liberare proteine effettrici di virulenza nelle cellule ospiti e facilitare l'insediamento e la diffusione delle infezioni

ESEMPIO: **MEDI3902** (anticorpo attivo su T3SS di *P. aeruginosa*) (fase 2 completata)

Adesione e formazione di biofilm

P. aeruginosa produce alginato, polisaccaride di superficie, in risposta alle condizioni ambientali. Migliora l'adesione, formazione di biofilm e resistenza all'uccisione dei leucociti umani; questo è più evidente nell'ambiente del polmone dei pazienti con fibrosi cistica (FC).

ESEMPIO: **AR-105** (anticorpo anti-alginato) (fase 2 ini pazienti ventilati meccanicamente con VAP causata da *P. aeruginosa*)



Antibiotici non tradizionali

Anti fattori di virulenza

Comunicazione batterica e quorum sensing

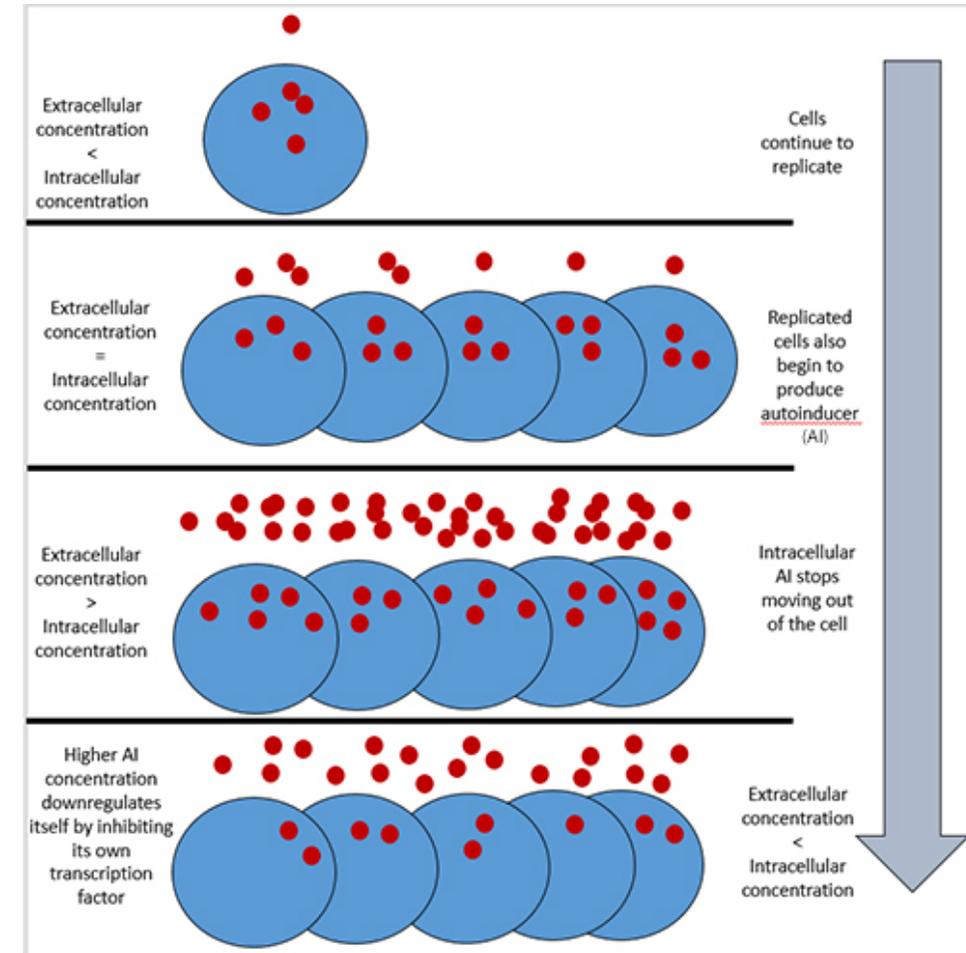
- QS è un sistema di comunicazione molecolare per sincronizzare l'espressione di alcuni geni che influenzano un cambiamento globale nell'espressione genica e fisiologia cellulare
- Sono stati descritti vari agenti che interferiscono con il QS (chiamati quorum quenchers) inclusi composti naturali e sintetici, enzimi e anticorpi che prendono di mira ogni fase del percorso QS.

ESEMPIO: **M64** inibitore di MvfR (small molecules su *P. aeruginosa*) (fase preclinica)

Contrastare evasione immunitaria

- Molti batteri mettono in campo fattori che prevengono la rilevazione del sistema immunitario o che consentono di sfuggire alla risposta immunitaria. Anticorpi che bersagliano epitopi di superficie coinvolti in questi meccanismi potrebbero avere applicazioni interessanti.

ESEMPIO: **514G3** (neutralizza la proteina A di *S. aureus*, responsabile di resistenza a fagocitosi e induzione di apoptosi nelle cellule B) (terminata fase 2)



Antibiotici non tradizionali

Anti fattori di virulenza

Table 2. Translational Challenges of Anti-virulence Strategies

Challenge	Factor Influencing Translation
Selection of target	Selection of the most relevant anti-virulence target according to their distribution and contribution to disease
Coverage	VFs are not expressed uniformly in all strains. May differ geographically and gene not present in all strains (genetic variation)
Effectiveness	May be effective only in specific disease states (e.g., chronic, dormant), a specific time point in the infectious process, at a specific infection site, or in specific patient groups (e.g., immunocompetent)
Diagnostics	Diagnostics beyond species identification may be necessary to guide use
Dose finding	Predictive models to support decisions to find the optimum dose are mostly lacking
Predictive models of efficacy	For most approaches there are no validated models that predict clinical outcome and preclinical studies may not be a meaningful guide to clinical development
Resistance	Resistance development has been shown for some anti-virulence approaches. It is not known how to predict the likelihood of developing anti-virulence drug resistance and any relevance in patients
Activity in patients	For some approaches, it is not known if the selected approach has sufficient clinically relevant impact on the disease in humans
Clinical development	For adjunctive therapies, non-inferiority studies will not prove that the therapy works in patients. Superiority studies are essential to show that the adjunctive therapy provides a benefit to patients. Superiority studies (and preventive studies) are very difficult to do.

Antibiotici non tradizionali - Terapie modificanti il microbioma

Table 3. Current Approaches to Manipulate the Microbiome

Approach	Indication	Comments
Transfer of human intestinal microbiota	Prevention of recurrent CDI	FMT: Transfer of stool suspension from a donor via colonoscopy, enema, nasogastric routes or pills (Finch, Open Biome)
		Fecal microbiota suspension: standardized number of live bacteria from stool suspension from donors via enema or capsules, GMP produced (Rebiotix (Ferring))
		Rationally selected microbiota: Well-characterized selection of bacterial strains via capsules (Seres, Finch Therapeutics, Vedanta)
		Spore suspension: Spores, fractionated from stool specimens from donors via capsules (Seres)
Synthetic microbiota	Intestinal, dermatological (e.g., atopic dermatitis), lung conditions (e.g., CF)	Selected live bacteria producing specific metabolites or cocktail of secondary metabolites
		Selected live bacteria from skin microbiota (MatriSys Bio)
		Selected live bacteria for balancing the lung microbiota
Manipulating the metabolism of microbiota	-	Manipulating the metabolic balance through specific bacterial nutrients, e.g., Glycans (Kaleido)
Competition	Prevention of recurrent CDI, catheter-associated UTI	Non-toxinogenic <i>C. difficile</i> that is assumed to outcompete the toxic strain (Microbiotica)
		Apathogenic <i>E. coli</i> introduced into the bladder via catheter coating (Atterx)
Engineering probiotics to deliver antibacterial proteins	Various indications (Bäumler and Sperandio, 2016)	Engineered <i>Lactobacillus</i> to express bacteriocin against <i>P. aeruginosa</i> (inhaled, CF) and <i>C. difficile</i> (SciBac)
		Engineered <i>Lactobacillus</i> to express SagA protein that promotes tolerance to enteric infections including <i>C. difficile</i> infection (Rise Therapeutics)
		R-type bacteriocins against <i>C. difficile</i>
Prevention of disbalance of microbiome due to antibiotic therapy	Prevention of recurrent CDI	Hydrolyzing specific beta-lactam antibiotics in the gut (beta-lactamase, Synthetic Biologics, DaVolterra)
Decolonization of MDR Gram-negative pathogens in high-risk patients	Various indications	Decolonization of asymptomatic carriers with live bacteria (e.g., carriers of <i>C. difficile</i> , MDR Gram-negative pathogens in high-risk patients, <i>Salmonella</i> Typhi)

Antibiotici non tradizionali - Fagi

Terapia con fagi

Non infettano le cellule dei mammiferi (cocktail di più di 10 fagi)

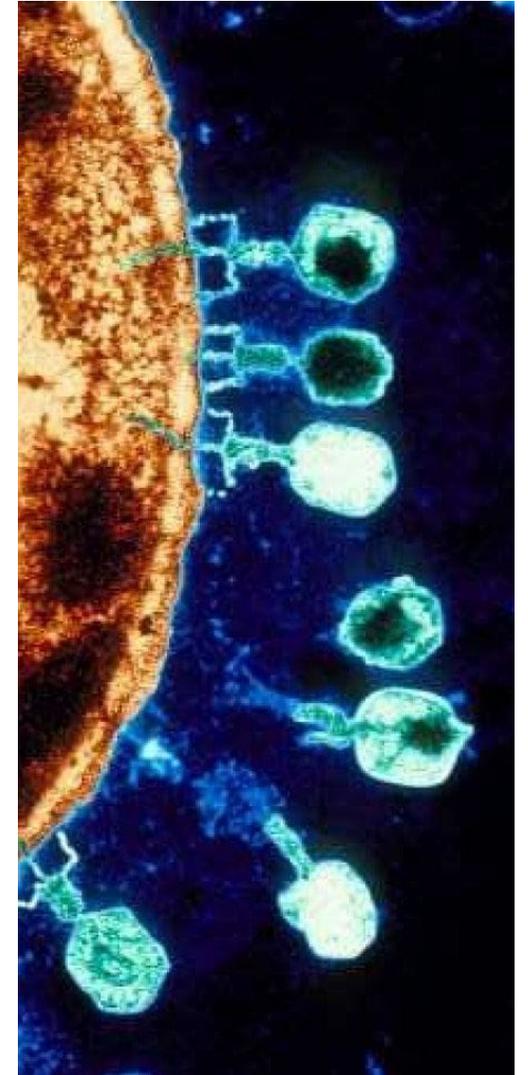
Limitazioni

- Selezione appropriata dei fagi
- Qualità della produzione
- Caratteristiche dinamiche e cinetiche diverse rendono difficile la dose finding
- Molto grandi, possono non raggiungere il tessuto bersaglio
- Immunogenicità
- Necessaria diagnostica

Usati da soli o in combinazione con antibiotici tradizionali

Fagi come carriers (modificare espressione genetica del batterio bersaglio): non si replicano e quindi servono alte dosi

Prodotti derivati dai fagi: endolisine (batteriolitiche) (no restintenza tipica dell'approccio tradizionale) Tonabacase (fase 2) e Exabacase (fase 3) (*S. aureus*)



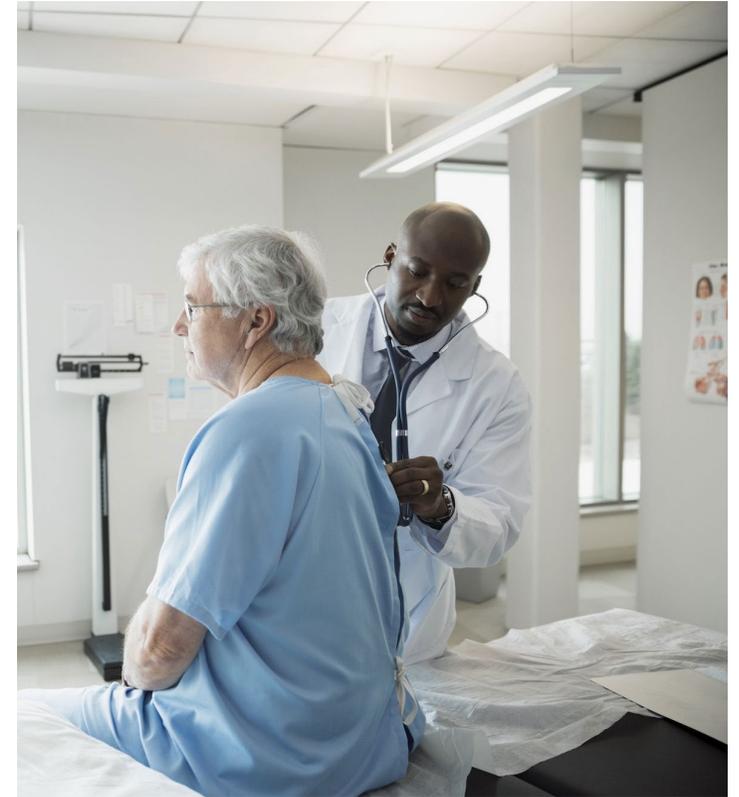
RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

FASE CLINICA

L'attuale **pipeline clinica** antibatterica contiene 77 antibiotici e/o combinazioni che includono almeno una nuova entità terapeutica. Di questi, 45 sono agenti antibatterici tradizionali e 32 non tradizionali. Inoltre, ci sono altri 3 antibiotici che si trovano nella fase di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.

- Dei 45 antibiotici tradizionali, 27 (60%) risultano essere attivi contro batteri classificati come prioritari da OMS, 13 (28%) contro *M. tuberculosis* e cinque (11%) contro *C. difficile*.
- Analisi dei 27 antibiotici in fase di sviluppo contro i patogeni batterici prioritari dell'OMS trovato che:
 - sei soddisfano almeno uno dei **criteri di innovazione** dell'OMS;
 - di questi sei “composti innovativi”, solo due sono attivi contro almeno un batterio Gram-negativo multifarmaco-resistente classificato come “critico”; e oltre il 40% (13/27) sono combinazioni di β -lattamici e inibitori della β -lattamasi, con divari notevoli nell'attività contro i produttori di metallo- β -lattamasi.



RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

FASE CLINICA

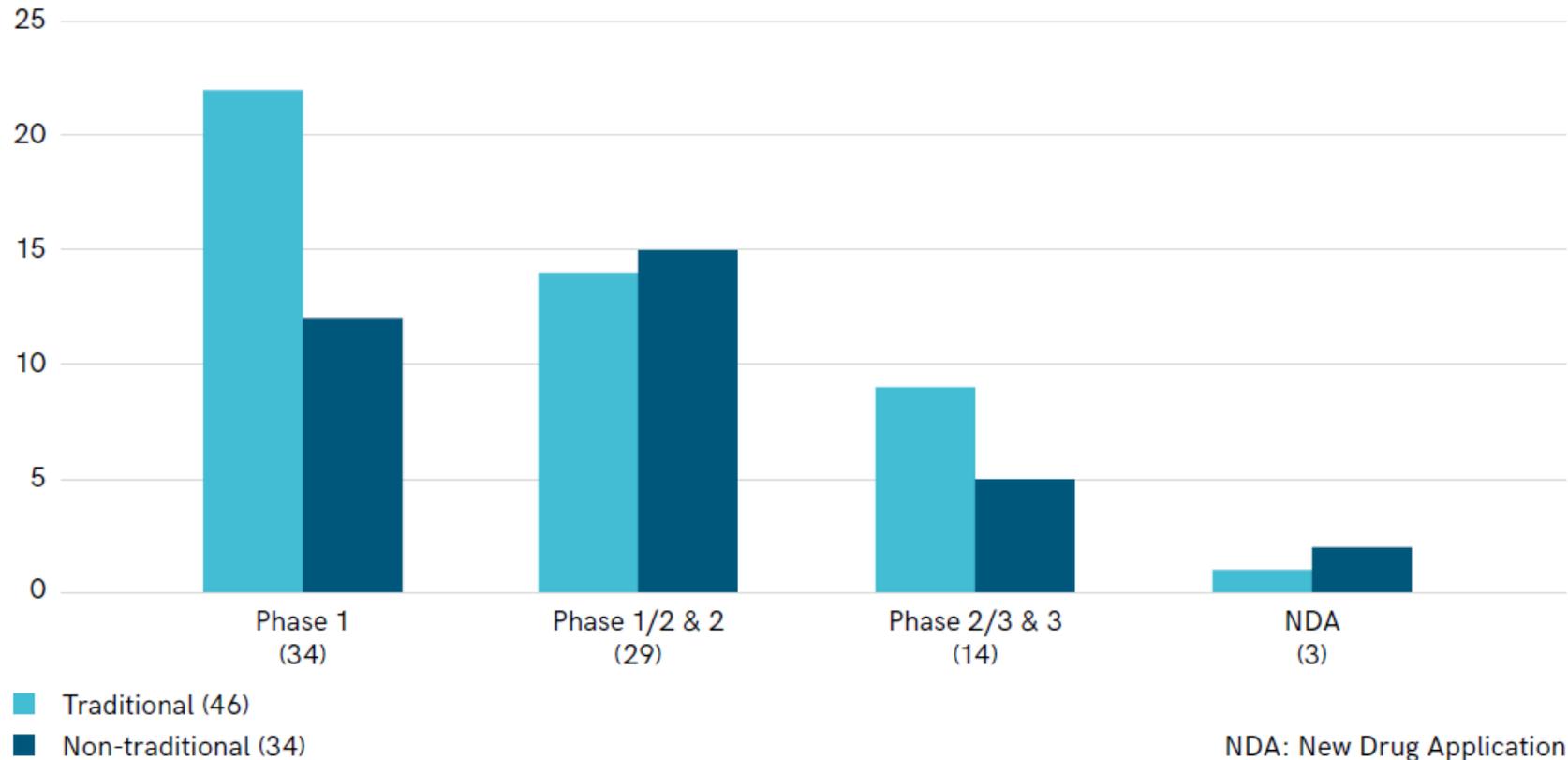
- Dei 45 antibatterici tradizionali, sette nuovi prodotti sono entrati nella pipeline clinica da l'ultimo rapporto e sei sono stati sospesi o non erano disponibili informazioni recenti su di loro
- L'analisi dei 32 antibatterici non tradizionali mostra che:
 - sei di questi antibatterici sono anticorpi, nove sono batteriofagi o enzimi derivati da fagi, 10 sono agenti modulatori del microbioma, uno è un agente immunomodulatori e sei sono classificati come agenti vari.



RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

Fig. 1. Traditional and non-traditional antibacterials by clinical development phase (Phases 1-3 and NDAs)



RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

APPROVATI (2017-2021)

- 12 nuovi antibiotici sono stati approvati dalla FDA o da EMA o entrambe dal 1° luglio 2017.
- Con alcune eccezioni, tutti i nuovi agenti approvati hanno benefici clinici limitati rispetto ai trattamenti esistenti
- Oltre l'80% (10/12) degli antibiotici appena approvati appartiene a classi di antibiotici esistenti per le quali sono noti meccanismi di resistenza.
- Solo 2 hanno un criterio di innovazione (nuova classe chimica (lefamulin e vaborbactam/meropenem)
- Dall'ultimo rapporto, è stato approvato un nuovo antibatterico, il cefiderocol, che è efficace contro tutti e tre i batteri Gram-negativi critici

Nel complesso, la pipeline clinica e gli agenti antibatterici recentemente approvati sono insufficienti ad affrontare la sfida della crescente emergenza e diffusione della resistenza antimicrobica

Farmaco	Indicazione
Delafloxacin	acute bacterial skin and skin structure infection community-acquired pneumonia
Vaborbactam + meropenem	complicated urinary tract infection Hospital acquired pneumonia Ventilator acquired pneumonia
Plazomicin	complicated urinary tract infection
Eravacycline	Complicated intra abdominal infections
Omadacycline	acute bacterial skin and skin structure infection, community-acquired pneumonia
Relebactam + imipenem	complicated urinary tract infection complicated urinary tract infection Hospital acquired pneumonia Ventilator acquired pneumonia
Lefamulin	community-acquired pneumonia
Pretomanid	extensively drug-resistant TB
Lascufloxacin	community-acquired pneumonia, Otorhinolaryngological
Cefiderocol	complicated urinary tract infection Hospital acquired pneumonia Ventilator acquired pneumonia (aerobic G-)
Levonadifloxacin	acute bacterial skin and skin structure infection
Contezolid	complicated skin and soft tissue infection

RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

FASE PRE-CLINICA

217 agenti o programmi antibatterici si trovano nella **fase preclinica** (121 sviluppatori commerciali e non commerciali)

- Ogni anno un terzo dei programmi di sviluppo viene sospeso.
- Nella pipeline preclinica contro i patogeni critici dell'OMS, molti farmaci dimostrano attività contro più agenti patogeni. Un totale di 69 farmaci (31,8%) ha attività contro *Pseudomonas aeruginosa* e 50 agenti (23%) hanno attività contro *Acinetobacter baumannii*. Inoltre, circa il 28% degli agenti ha come target gli Enterobacterales considerati chiave.
- Un totale di 95 agenti (43,8%) sono stati classificati dagli sviluppatori del prodotto come specie specifici. Di questi, 44 agenti prendono di mira i batteri Gram-negativi critici dell'OMS: 21 mirano a *P. aeruginosa*, otto *A. baumannii* e 15 le Enterobacterales. Inoltre, 19 farmaci specie-specifici sono diretti contro *Staphylococcus aureus* e 20 contro *M. tuberculosis*



RAPPORTO OMS 2022

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT: overview and analysis

FASE PRE-CLINICA

La pipeline preclinica contiene 90 (41,5%) piccole molecole ad azione diretta, 33 antimicrobici peptidi (15,2%) e 92 (42,4%) prodotti non tradizionali, inclusi batteriofagi (n = 28;12,9%), anticorpi (n = 8; 3,7%) e composti immunomodulatori (n = 7; 3,2%)

- Un totale di 152 agenti (70%) sono stati sviluppati come agenti singoli, mentre 39 composti(18%) erano in fase di sviluppo in combinazione con un secondo agente.
- In termini di meccanismo di azione degli agenti in fase di sviluppo preclinico, 56 (25,8%) agiscono direttamente sulla membrana cellulare, 37 (17,1%) bersagliano la sintesi della parete cellulare, 24 (11,1%) fattori di virulenza, 18 (8,3%) sintesi proteica e 10 (4,6%) agiscono attraverso l'immunomodulazione.
- La maggior parte (50,4%) dei progetti di ricerca sullo sviluppo preclinico viene condotta in Europa, seguita dal 37,2% dalle Americhe (principalmente USA e Canada), 9,3% nella regione del Pacifico occidentale e 4,1% nella regione del sud-est asiatico.
- La pipeline preclinica continua ad essere dominata dalle aziende (n = 103; 85,1%). e un numero significativo della proporzione di tutte le aziende ha < 50 dipendenti.



La strada da percorrere

 <p>1. Work to reduce the development of antimicrobial resistance</p>	 <p>2. Invest in R&D that meets global public health needs with new innovative diagnostics and treatments</p>	 <p>3. Improve access to high-quality antibiotics and ensuring that new ones are available to all</p>
 <p>Support appropriate use and improved stewardship</p>	 <p>Invest in innovative antibiotics, vaccines, alternative technologies, and diagnostics</p>	 <p>Ensure affordable access to new and existing antibiotics</p>
 <p>Encourage infection control</p>	 <p>Support research in academia and Small and Medium Enterprises on new and re-purposed antibiotics</p>	 <p>Support programs to improve global access</p>
 <p>Support the one health approach and responsible use</p>	 <p>Support open collaboration between industry and public researchers</p>	
	 <p>Develop new valuation mechanisms and commercial models with payers and policy makers</p>	