

infettivologia: what's news?

Ahimsa Carissimi,^{1,7} Lorenzo Gambitta,^{2,7} Roberta Marra,³ Chiara Parati,^{4,7} Vincenzo Picerno,^{4,7}
Filippo Urso,^{6,7} Francesca Vivaldi^{1,8}

¹Azienda USL Toscana Nord Ovest

²ASST Sette Laghi, Lombardia

³ASL1 Napoli, Campania

⁴ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Lombardia

⁵Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Puglia

⁶AO Cosenza, Calabria

⁷Componente ASC Infettivologia

⁸Coordinatore ASC Infettivologia

Focus on: Oritavancina

Oritavancina è un antibiotico lipoglicopeptidico, appartenente al gruppo di glicopeptidi e impiegato nelle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti.¹

Nome Commerciale: Tenkasi (EMA/H/C/003785/ IAIN/0034).

ATC: J01XA05 (J01 "Antibiotici per uso sistemico") J01XA Glycopeptide antibacterials.²

Stato autorizzativo EU/ITALIA- Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale per uso umano Tenkasi® ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Unione Europea tramite procedura centralizzata:

- parere positivo del CHMP del 22 gennaio 2015;
- autorizzazione europea all'immissione in commercio del 19 marzo 2015;
- data dell'ultimo rinnovo 13 gennaio 2020
- autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale delibera n. 7 del 25 gennaio 2022 del consiglio di amministrazione dell'AIFA; Il medicinale per uso umano Tenkasi® ha ricevuto la classificazione di Prezzo e di Rimborsabilità con Determinazione AIFA 189/2022, pubblicata in GU n 66 del 19/03/2022, con classificazione in fascia di rimborsabilità H-OSP. La prescrizione, ai fini della rimborsabilità, è soggetta a compilazione della scheda di prescrizione cartacea AIFA da parte dello specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) istituito per legge presso tutti i presidi ospedalieri (Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985).

INDICAZIONI AUTORIZZATE

È indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI)³ negli adulti causate da batteri sensibili tra cui *Staphylococcus aureus*, diverse specie di *Streptococcus* ed *Enterococcus faecalis*.

FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione. Ogni flaconcino contiene oritavancina fosfato pari a 400 mg di oritavancina.

POSOLOGIA

1.200 mg somministrati come singola dose mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore. Per la popolazione anziana, pazienti con compromissione renale lieve o moderata, pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose, anche se occorre tener conto del fatto che la farmacocinetica di oritavancina nei pazienti con compromissione renale e epatica severa non è stata valutata per cui è necessaria particolare attenzione.

PRINCIPIO ATTIVO/MECCANISMO D'AZIONE

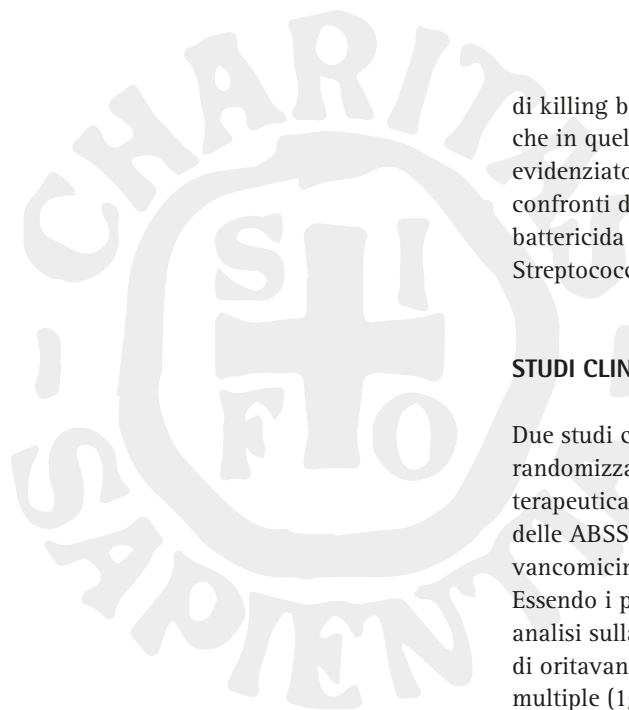
L'oritavancina, antibiotico lipoglicopeptidico, ha tre meccanismi d'azione: 1) inibizione dello stadio di transglicosilazione (polimerizzazione) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica (peptide stem) dei precursori del peptidoglicano; 2) inibizione dello stadio di transpeptidazione (crosslinking) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; 3) interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.

CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

Le ABSSSI rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica, soprattutto a causa della crescente antibiotico resistenza. Una recente consensus di un gruppo italiano ha ribadito come le ABSSSI rappresentino una infezione molto frequente come diagnosi di accesso al pronto soccorso comportando una maggiore durata della degenza e complicanze severe, soprattutto nei pazienti immunocompromessi.

Le ABSSSI hanno una gestione particolarmente complessa, trattandosi di pazienti con un quadro clinico sempre più complicato per diversi fattori: resistenza multipla agli antibiotici, lunga durata dei trattamenti attualmente in uso, effetti collaterali anche gravi nonché la possibilità e/o necessità di un trattamento chirurgico associato che potrebbe comportare un incremento della durata dell'ospedalizzazione nonché il rischio di reinfezione e mortalità. Uno studio europeo condotto tra il 2011 e il 2012 dall'ECDC ha evidenziato che circa il 6% dei pazienti ospedalizzati ha contratto durante il periodo di degenza un'altra infezione causata da *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*, *Clostridium difficile* o *Pseudomonas aeruginosa*. In Italia preoccupa l'elevato numero dei casi MRSA riscontrati e la resistenza ad antibiotici come l'ampicillina, gli aminoglicosidi e la vancomicina riscontrata nell' *Enterococcus faecium*, che in condizioni particolari può causare infezioni anche molto severe.

L'aumento della resistenza agli antibiotici in Italia ha richiesto necessariamente l'introduzione di valide alternative terapeutiche per il trattamento delle ABSSSI. I nuovi antibiotici long-acting lipoglicopeptidici, inclusa oritavancina,⁴ rappresentano una valida alternativa terapeutica che possa incrementare l'aderenza del paziente al trattamento e anche ridurre la durata della sua degenza. L'oritavancina agisce inibendo la sintesi della parete cellulare batterica agendo attraverso tre meccanismi d'azione: inibizione della transglicosilazione, inibizione della transpeptidazione e distruzione della membrana cellulare. Attraverso questi tre meccanismi la oritavancina risulta attiva nei confronti dei microrganismi gram positivi sia vancomicina-sensibili che vancomicina-resistenti con un'azione



di killing batterico molto rapida sia sui microrganismi in fase di crescita attiva che in quelli in fase stazionaria o produttori di biofilm. Studi in vitro hanno evidenziato che l'oritavancina presenta una potente attività battericida nei confronti dei ceppi *Staphylococcus aureus* soprattutto MRSA, potente attività battericida nei confronti degli *Enterococcus faecem* e forte attività nei confronti di *Streptococcus pyogenes*.

STUDI CLINICI

Due studi clinici registrativi di fase tre (SOLO I e SOLO II) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza terapeutica di una singola somministrazione di oritavancina nel trattamento delle ABSSSI non inferiore a quella di somministrazioni giornaliere multiple di vancomicina.

Essendo i protocolli degli studi di fase tre molto simili, sono state eseguite analisi sulla efficacia e tollerabilità della somministrazione in dose singola di oritavancina (single-shot 1200 mg) in confronto con vancomicina a dosi multiple (1gr o 15gr/kg ogni 12 ore per 7-10 giorni), in pazienti con infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente(MRSA).

Studio SOLO I, studio clinico di fase tre, di non inferiorità, multicentrico, internazionale, randomizzato in doppio cieco per gruppi paralleli verso trattamento attivo (vancomicina). Terapia in studio: oritavancina 1200 mg, dose singola somministrata in 3 ore di infusione verso comparator: vancomicina 1 gr o 15 mg/kg di peso somministrazione EV ogni 12 ore per 7-10 giorni.⁵

La durata del trattamento media nei due bracci è stata simile, compresa tra 7 e 10 giorni. I pazienti trattati con oritavancina, dopo la somministrazione della singola dose del farmaco, hanno ricevuto un placebo per i giorni rimanenti.

Sono stati arruolati 968 pazienti adulti ITT (Intention to Treat) con diagnosi di ABSSSI (infezione della ferita, ascesso maggiore, cellulite, erisipela) causata (causa sospetta/confermata) da batteri Gram-positivi, randomizzati 1:1, di cui 483 assegnati al gruppo oritavancina e 485 assegnati al gruppo vancomicina.

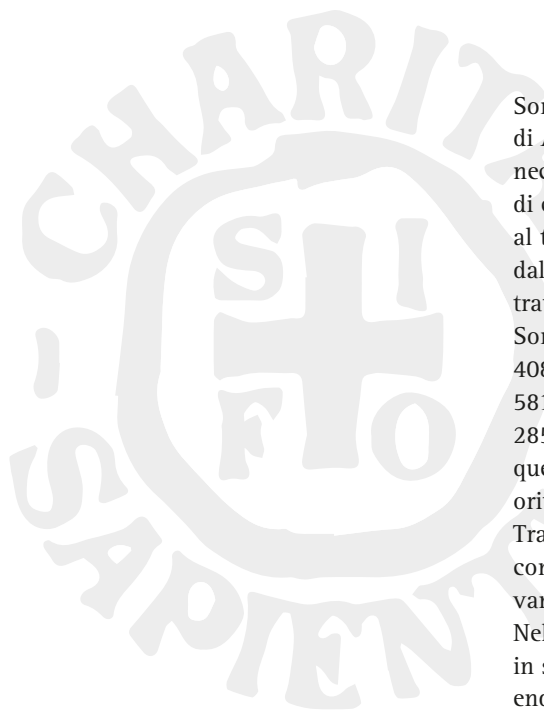
14 pazienti sono stati, poi, esclusi dall'analisi, quindi la popolazione ITT era corretta a 954 pazienti di cui 473 valutabili con oritavancina e 481 valutabili con vancomicina. Successivamente sono risultati clinicamente valutabili 394 pazienti nel gruppo oritavancina e 397 nel gruppo vancomicina.

486 pazienti erano stati inizialmente inclusi nella valutazione microbiologica, 244 nel braccio di oritavancina e 242 in quello di vancomicina. Di questi, 402 sono risultati valutabili, 201 pazienti per braccio terapeutico. Tra i pazienti valutabili microbiologicamente sono stati identificati 201 con infezione da MRSA e trattati 100 con oritavancina 1200 mg e 101 con vancomicina 1 gr (o 15mg/kg).

Lo studio SOLO I ha dimostrato la non inferiorità di oritavancina in singola dose nei confronti di somministrazioni multiple di vancomicina in pazienti affetti da infezioni batteriche acute della pelle della struttura cutanea (ABSSSI), anche quando causate da *Staphylococcus aureus* meticillino resistenti (MRSA)

Studio SOLO II, studio clinico di fase tre di non inferiorità, multicentrico, globale, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli verso trattamento attivo (vancomicina). Terapia in studio: oritavancina 1200 mg, dose singola somministrata in 3 ore di infusione verso comparator: vancomicina 1 gr o 15 mg/kg di peso somministrazione EV ogni 12 ore per 7-10 giorni.⁶

La durata del trattamento media nei due bracci è stata simile, compresa tra 7 e 10 giorni punto i pazienti trattati con oritavancina, dopo la somministrazione della singola dose del farmaco, hanno ricevuto un placebo per i giorni rimanenti.



Sono stati arruolati 1019 pazienti adulti ITT (Intention to Treat) con diagnosi di ABSSSI causata (causa sospetta/confermata) da batteri Gram-positivi e che necessitavano di terapia endovenosa per almeno 7 giorni, randomizzati 1:1, di cui 509 assegnati al trattamento con oritavancina 1200 mg e 510 assegnati al trattamento vancomicina. Successivamente, 14 pazienti sono stati esclusi dall'analisi. Quindi la popolazione ITT era costituita da 1005 soggetti di cui 503 trattati con oritavancina e 502 con vancomicina.

Sono risultati valutabili clinicamente 427 pazienti del gruppo di oritavancina e 408 pazienti del gruppo di vancomicina.

581 pazienti erano stati inizialmente inclusi nella valutazione microbiologica, 285 nel braccio di oritavancina e 296 in quello di vancomicina appunto tra questi, sono risultati microbiologicamente valutabili 493 per cui 246 trattati con oritavancina e 247 con vancomicina.

Tra i pazienti valutabili microbiologicamente sono stati identificati 201 con infezione da MRSA e trattati 100 con oritavancina 1200 mg e 101 con vancomicina 1 gr (o 15mg/kg).

Nello studio SOLO II la somministrazione endovena di oritavancina 1200 mg in singola dose è risultata non inferiore a vancomicina somministrata per via endovenosa due volte al giorno per 7-10 giorni nella cura delle ABSSSI, sia per la popolazione generale sia per i pazienti con isolamento di MRSA.

I risultati di entrambi gli studi di fase tre hanno evidenziato l'efficacia simile di oritavancina rispetto a vancomicina per i due endpoints di efficacia: l'endpoint primario per EMA ha evidenziato risoluzione dei segni e sintomi clinici in trattamento e/o non necessitante di ulteriore antibiotico terapia, l'endpoint composito primario per FDA, ha evidenziato arresto della progressione della lesione o sua riduzione dopo 48/72 ore dall'inizio del trattamento, assenza di febbre e non necessita di ulteriore antibiotico terapia. un endpoint secondario sia per EMA sia per FDA valutava una riduzione della lesione almeno del 20% rispetto alla baseline.

In conclusione entrambi gli studi hanno dimostrato che la somministrazione di oritavancina 1200 mg EV in dose singola induce una risposta clinica positiva rapida e persistente riducendo rispetto alla terapia classica con vancomicina per 7- 10 giorni le complicazioni della somministrazione EV multipla, miglioramento dell'aderenza al trattamento, miglioramento della qualità di vita e non per ultimo riduzione del consumo di risorse sanitarie e economiche.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://drugbank.com/drugs>
2. WHOCC-ATC/DDD index.
3. Garau et al. BMC Infectious Diseases (2015).
4. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. (2016). Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. Infectious Diseases and Therapy 2016;1:1-15.
5. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections. N Engl J Med 2014 Jun 5;370(23):2180-90.
6. Corey GR, Good S, Jiang H, et al. Single-dose Oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. Clin Infect Dis 2015 Jan 15;60(2):254-62.