
Tre nuove molecole per la lotta alle infezioni MDR e il contrasto all'antimicrobico-resistenza

Dott. Matteo Casalotti
Direzione Medica Menarini IFR



Dichiaro i seguenti conflitti di interesse in ambito sanitario negli ultimi due anni

- Dipendente Menarini IFR, Area Medical Affairs

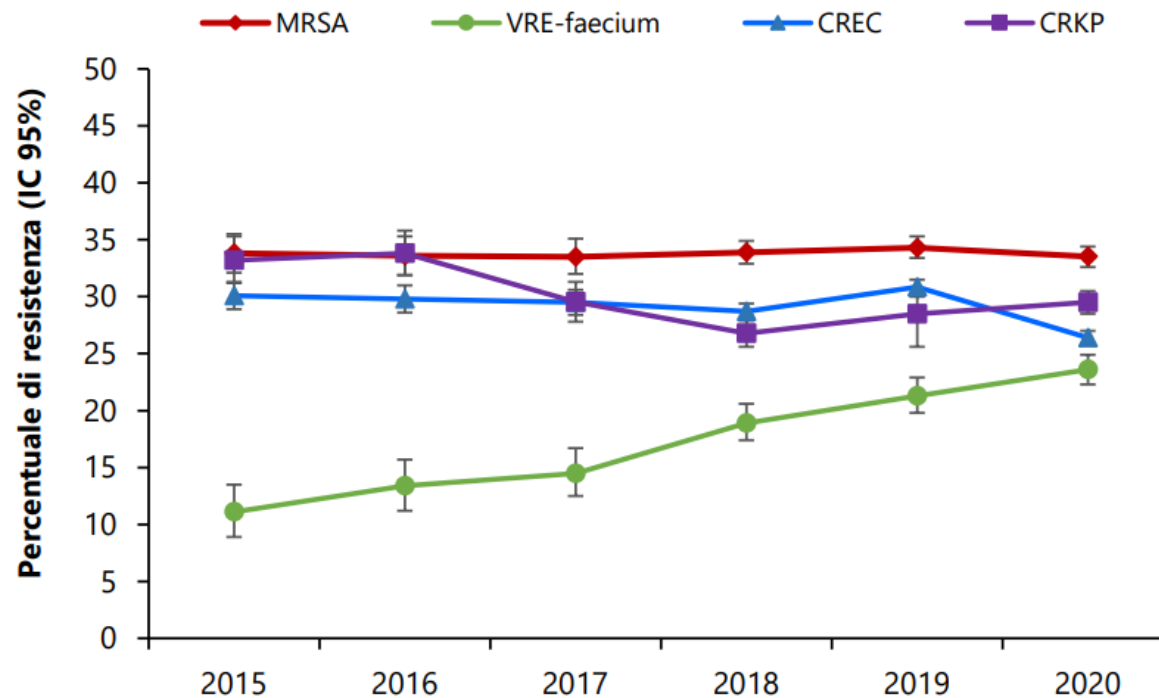


Antibiotico-resistenza un problema globale

- Nel 2019 nel mondo sono stati stimati 4,95 milioni di decessi associati a batteri resistenti
- Sono stati individuati 6 patogeni responsabili di 929.000 decessi direttamente attribuibili all'AMR e 3,57 milioni di decessi associati all'AMR
 - Escherichia coli
 - Staphylococcus aureus
 - Klebsiella pneumoniae
 - Streptococcus pneumoniae
 - Acinetobacter baumannii
 - Pseudomonas aeruginosa

Antibiotico-resistenza: la situazione in Italia

Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico.
Trend dal 2015 al 2020



MRSA *S. aureus* resistente alla meticillina

VRE-faecium *E. faecium* resistente alla vancomicina

CREC *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione

CRKP *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

L'impegno del gruppo Menarini nella lotta alle infezioni MDR e all'AMR

Sviluppo di nuove molecole per la lotta alle infezioni MDR

- Campo attualmente poco esplorato dall'industria
- Partnership con start-up o piccole aziende con una struttura non adeguata allo sviluppo di queste molecole
- Importante riconoscimento di valore alla terapia antibiotica

Il portfolio Menarini in antibiotico-terapia

Meropenem
Vaborbactam

2021

Delafloxacina

2023

2022

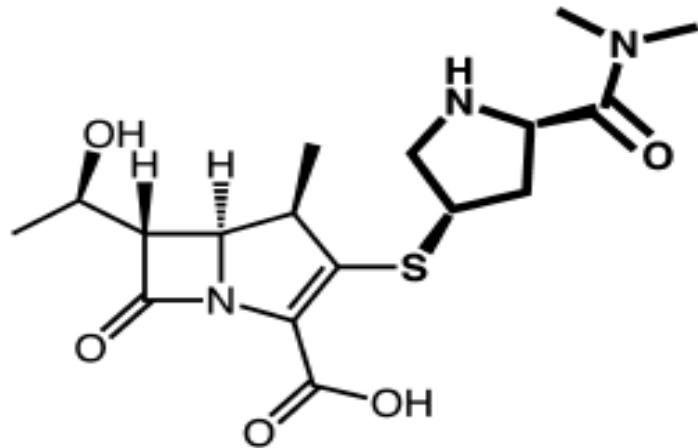
Oritavancina

MEROPENEM - VABORBACTAM

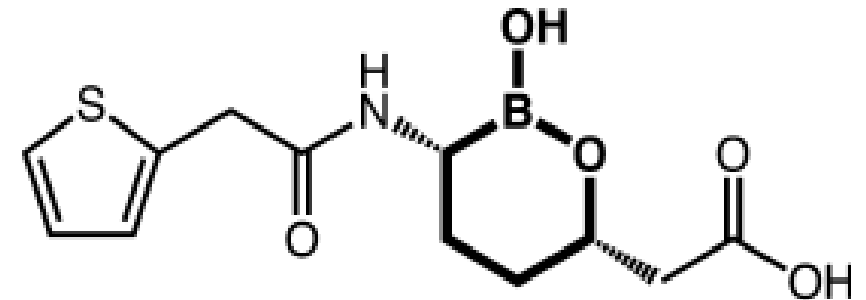
Combinazione Beta-Lattamico/Inibitore delle Beta-lattamasi indicata per il trattamento delle infezioni-severe da **Enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi**

L'associazione è costituita da

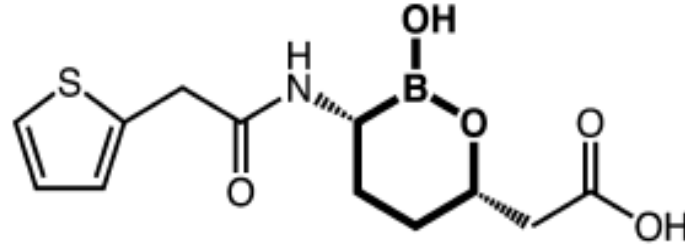
Meropenem



Vaborbactam



Vaborbactam



- Inibitore «first in class» non β -lattamico delle β -lattamasi a struttura boronica ciclica
- Peculiare meccanismo di azione
- Specificamente sviluppato per l'inibizione di KPC

MEROPENEM – VABORBACTAM

Spettro Di Attività

IN VITRO						
	ESBL	CRE KPC	CRE-OXA 48	MBL	MDR P. aeruginosa	MDR A. baumannii
Meropenem Vaborbactam	Active	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive

INFEZIONI GRAVI DA CRE-KPC: IMPORTANTE MEDICAL NEED

Programma di sviluppo clinico di Meropenem-Vaborbactam focalizzato sulle infezioni da CRE-KPC

- Meccanismo di resistenza **endemico** nel nostro paese
- Infezioni spesso severe associate ad **elevata mortalità**

Studio Tango II

- Mer/Vab in **monoterapia** vs la terapia utilizzata comunemente nei centri
- Studio **pathogen driven (infezioni da CRE)**
- Lo studio ha incluso anche pazienti particolarmente critici (CCI ≤ 2 , immunocompromessi)

Table 2 Efficacy endpoints among all patients with confirmed CRE infections (mCRE-MITT)

	M-V (<i>n</i> = 32) <i>n</i> (%)	BAT (<i>n</i> = 15) <i>n</i> (%)	Difference ^a (95% CI)	<i>P</i> value
Efficacy endpoints				
Clinical cure at EOT	21 (65.6)	5 (33.3)	32.3 (3.3–61.3)	0.03
Clinical cure at TOC	19 (59.4)	4 (26.7)	32.7 (4.6–60.8)	0.02
Microbiologic cure ^c at EOT	21 (65.6)	6 (40.0)	25.6 (– 4.1 to 55.4)	0.09
Microbiologic cure ^c at TOC	17 (53.1)	5 (33.3)	19.8 (– 9.7 to 49.3)	0.19
Day-28 mortality	5 (15.6)	5 (33.3)	– 17.7 (– 44.7 to 9.3)	0.20

Meropenem/Vaborbactam
primo antibiotico a cui è stato
attribuito il requisito
dell'**innovatività terapeutica**
da parte di AIFA

MEROPENEM – VABORBACTAM

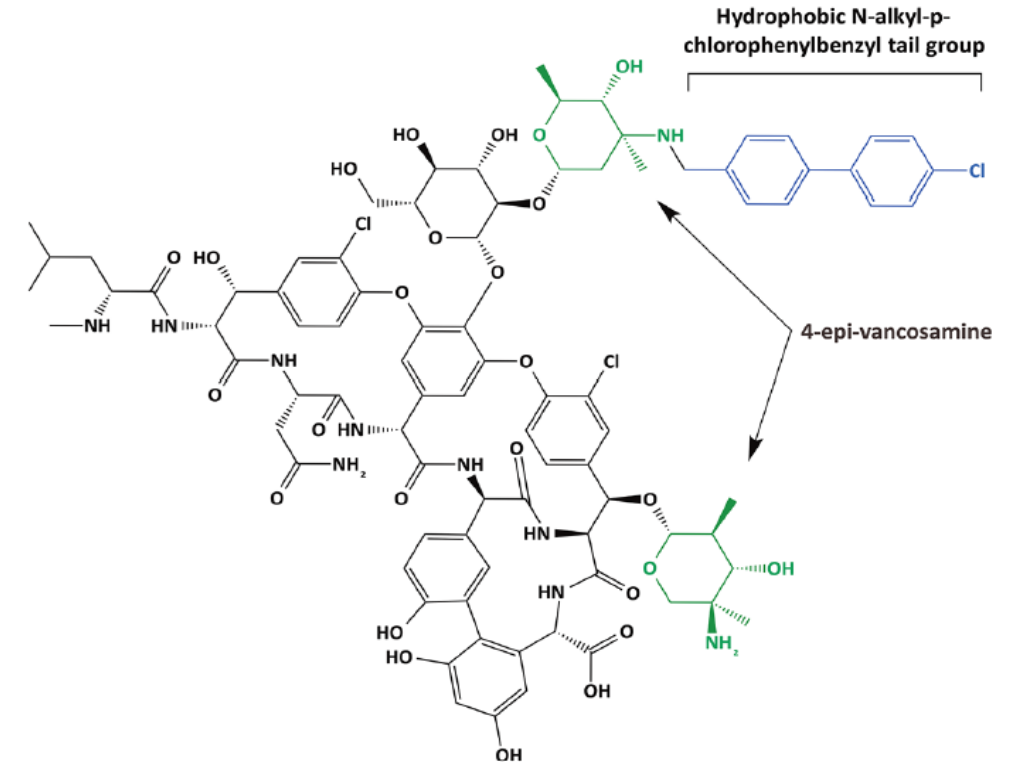
Prospettive future

“Dose-finding, Pharmacokinetics, and Safety of VABOMERE in Pediatric Subjects With Bacterial Infections (TANGOKIDS)”

- Fase I
- Pazienti pediatrici, dalla nascita ai 17 anni di età
- Posologia: 40 mg/kg Meropenem – 40 mg/kg Vaborbactam se peso <50 kg
- Conclusione prevista dello studio: maggio 2023

Oritavancina

- Lipoglicopeptide a lunga durata di azione
- Attività contro patogeni **GRAM +**, inclusi ceppi multiresistenti come **MRSA, VISA, VRSA, S. aureus daptomicina-resistente e VRE (VanA e VanB)**
- Indicato nel trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) in pazienti adulti



Oritavancina

Caratteristiche Principali della Molecola

- Tre differenti meccanismi di azione**
 - ✓ Inibizione transglicosilazione
 - ✓ Inibizione Transpeptidazione
 - ✓ Alterazione dell'integrità della membrana cellulare batterica

- Rapida attività battericida anche vs batteri in fase stazionaria e biofilm**

- Singola somministrazione (one shot)**

- Non inferiore al trattamento standard con Vancomicina in più somministrazioni (1g ogni 12 h) negli studi registrati**

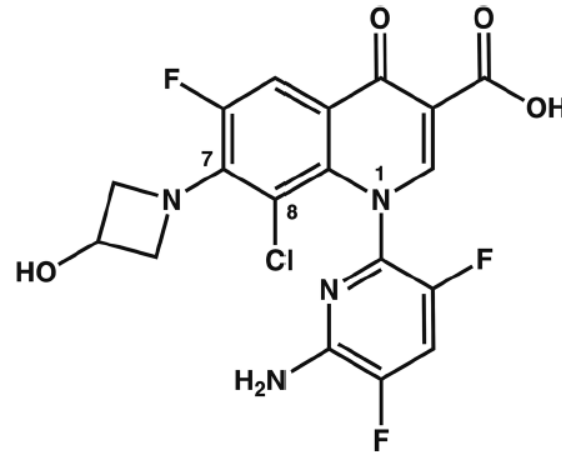
Oritavancina

Sviluppo di una nuova formulazione

- ❑ Infusione della durata di **1h**
- ❑ Singola somministrazione di **1200 mg di Oritavancina + 2400 mg HPβCD**
- ❑ Dopo ricostituzione, diluizione in sacca da **250ml di D5W o Nacl 0.9%**

Delafloxacina

Delafloxacina **fluorochinolone** con attività antibatterica ad ampio spettro contro una varietà di agenti patogeni, **Gram-positivi inclusi MRSA, Gram-negativi, organismi atipici e anaerobici**



Delafloxacina è indicato per:

- **Infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI)**
- **Polmonite acquisita in comunità (CAP)**

negli adulti quando si ritiene inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni

Delafloxacina

Spettro Di Attività

Gram-positive micro-organisms ¹	Gram-negative micro-organisms ¹
<ul style="list-style-type: none">•Staphylococcus aureus (including Methicillin-resistant S.aureus [MRSA])•Staphylococcus haemolyticus•Staphylococcus hominis•Staphylococcus lugdunensis•Streptococcus agalactiae•Streptococcus anginosus group (including Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius, and Streptococcus constellatus)•Streptococcus dysgalactiae•Streptococcus mitis group (including Streptococcus cristatus, Streptococcus gordonii, Streptococcus oralis, Streptococcus mitis, and Streptococcus sanguinis)•Streptococcus pyogenes•Enterococcus faecalis	<ul style="list-style-type: none">•Escherichia coli•Enterobacter cloacae•Klebsiella oxytoca•Klebsiella pneumoniae•Proteus mirabilis•Pseudomonas aeruginosa

Delafloxacina

Caratteristiche principali

- ❑ Potente attività ad ampio spettro, inclusi MRSA e *P. Aeruginosa*
- ❑ Capacità di penetrare all'interno dei biofilm di stafilococco, stabilità e aumentata potenza antibatterica in ambiente acido
- ❑ Inibizione potente ed equilibrata sia della Dna-girasi che della topoisomerasi IV, con riduzione del rischio di selezione di ceppi resistenti
- ❑ Le analisi pubblicate mostrano problemi di safety minori degli altri fluorochinoloni (alterazione del QT, fotosensibilità, alterazioni glicemiche)
- ❑ Basso potenziale di interazione farmaco-farmaco

•Quofenix. Summary of Product Characteristics. 2019.

•Jorgensen SCJ, et al. *Infect Dis Ther.* 2018;7(2):197-217.

•Lemaire S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):649-658.

•Van Bambeke F. *Future Microbiol.* 2015;10(7):1111-1123.

•Remy JM, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2814-2820.

•McCurdy S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00772-17, e00772-17.

•Bauer J, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2726-2737.

•Litwin JS, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3469-3473.

43. Dawe RS, et al. *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17(6):773-780.



Conclusioni

Dal 2016 Menarini è entrata in campo nel complesso e attuale contesto delle infezioni da germi multiresistenti:

- Promuovendo e supportando **iniziative «culturali»** volte alla sensibilizzazione dei clinici e del pubblico al **problema dell'AMR**
- Sviluppando un **portfolio completo** volto a coprire importanti medical need associati ai principali batteri attenzionati dall'ISS (MRSA, CRE-KPC, VRE).