

Scheda di valutazione del farmaco

● ● ● **Dalbavancina**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 290

*Aggiornata a Novembre 2016
Determina n. 20635 del 22/12/2016*

*Settembre 2016
Recepito con determina n. 15673 del 07/10/2016*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Dalbavancina

Indicazioni registrate	trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
Posologia	Dose raccomandata e durata del trattamento per gli adulti: Nei pazienti adulti affetti da ABSSSI, la dose raccomandata per la dalbavancina è <i>1.500 mg somministrati come singola infusione da 1.500 mg (non ancora rimborsata SSN vedi G.U.134 del 10/06/2016)</i> oppure 1.000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg .
ATC	J01XA04
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	H OSP. Scheda AIFA cartacea per la prescrizione. La prescrizione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) istituito per legge presso tutti i presidi ospedalieri (Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985).
Registrazione	Procedura Centralizzata EMA
Confezioni disponibili e prezzo	1 flacone 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Prezzo ex factory: 773,48 euro.

Decisione della Commissione

La CRF inserisce dalbavancina nel Prontuario Terapeutico Regionale con Scheda di valutazione del farmaco e scheda di prescrizione regionale. La prescrizione, come stabilito da AIFA, è riservata all' infettivologo o in sua assenza a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO. La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili. La CRF ne raccomanda l'uso nelle infezioni complicate della cute o dei tessuti molli (in particolare nelle infezioni del sito chirurgico o nelle celluliti) con eziologia dimostrata/sospetta da MRSA/MRSE Rifampicino-R, in cui non vi siano alternative terapeutiche o in cui le condizioni cliniche ne consentano una gestione fuori dall'ospedale.

Si fa presente che lo studio registrativo ha arruolato pazienti affetti da cellulite, da ascessi maggiori e da infezione del sito chirurgico.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

Le infezioni di cute e tessuti molli si presentano in forme cliniche differenti a seconda della sede anatomica coinvolta, dell'agente eziologico che le caratterizza, dell'estensione, della rapidità di progressione e della gravità.

Dal 1998, ai fini della conduzione dei trials clinici per la valutazione di antibiotici da utilizzare nel trattamento di queste infezioni, FDA le aveva distinte in:

-**COMPLICATE:** ustioni infette, ulcere infette, infezioni dei tessuti profondi, ascessi peri-rettali, ascessi maggiori;

-**NON COMPLICATE:** impetigine, cellulite foruncolo, erisipela, ascesso semplice.

Dal 2010 tale suddivisione è stata modificata ed è stata introdotta la terminologia "acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI" (infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea).

Rispetto alla precedente suddivisione in complicate e non complicate, le celluliti/erisipole sono state incluse tra le ABSSSI e quindi sono diventate criteri di eleggibilità per l'arruolamento negli studi registrativi degli antibiotici con indicazione nel trattamento di queste infezioni.

EMA e le principali società scientifiche, incluse l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) hanno, invece, mantenuto la dicitura "skin and soft tissue infection" (infezioni della cute e dei tessuti

molli).

Le due agenzie regolatorie si differenziano per la scelta dell'esito primario: FDA nella Linea Guida specifica sulla valutazione degli antibiotici per il trattamento delle ABSSSI richiede di considerare un esito precoce di risposta, valutato a 48-72h dall'inizio della terapia, mentre EMA nella "Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections" richiede la valutazione dell'esito clinico al test of cure (TOC), cioè dopo 7-14 giorni dalla fine della terapia antibiotica. Le infezioni complicate coinvolgono i tessuti molli profondi. I batteri più frequentemente coinvolti sono quelli che colonizzano la cute, in particolare *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Nel caso di infezioni correlate alla assistenza, va considerata la possibilità che siano sostenute da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA) [Vincent et al 2008].

La gestione delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli prevede spesso il ricovero, la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali, una terapia antibiotica infusionale empirica ed eventualmente da modificare sulla base dei risultati batteriologici.

Gli antibiotici per la terapia empirica devono essere scelti tenendo conto delle manifestazioni cliniche, della gravità della natura dell'infezione di tipo extra-ospedaliero o correlata all'assistenza, della epidemiologia locale, di eventuali altre terapie precedenti, di eventuali allergie o intolleranze.

Nelle infezioni gravi non purulente sono considerate di scelta per la terapia empirica le penicilline protette associate a vancomicina; nelle forme gravi purulente, una delle seguenti alternative: vancomicina, linezolid, daptomicina, ceftarolina o televancina (non disponibile in Italia) [IDSA 2014].

Meccanismo d'azione/profilo farmacocinetico di dalbavancina

La dalbavancina è un lipoglicopeptide (glicopeptide semisintetico strutturalmente correlato alla teicoplanina) con effetto battericida. Il suo meccanismo d'azione sui batteri Gram positivi sensibili consiste nell'interruzione della sintesi della parete cellulare, attraverso il legame al terminale D-alanil-D-alanina dell'estremità peptidica nel peptidoglicano della parete cellulare nascente, prevenendo il cross-linking (transpeptidazione e transglicosazione) delle subunità del disaccaride; il risultato è la morte della cellula batterica.

L'emivita è di 372 ore (intervallo da 333 a 405 ore). La dalbavancina si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche umane, principalmente all'albumina. Il

legame alle proteine plasmatiche della dalbavancina è del 93% e non è influenzato dalla sua concentrazione, dalla funzionalità renale o epatica.

Dopo la somministrazione di una singola dose di 1.000 mg in soggetti sani, circa un 30% della dose somministrata di dalbavancina è stata escreta nelle urine e un 20% nelle feci

Test in vitro hanno dimostrato la sensibilità alla dalbavancina dei seguenti patogeni: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *St. agalactiae*, *St. dysgalactiae* e *St. anginosus*. I valori di MIC di break-point per la sensibilità stabiliti da EUCAST sono: $S \leq 0,125$ mg/L per *Staphylococcus spp.*, e Streptococchi beta-emolitici di gruppo A, B, C, G e *St. anginosus*.

Gli studi di sensibilità hanno dimostrato che la potenza di dalbavancina *in vitro* è stata nella maggior parte dei casi uguale o superiore rispetto ai comparatori, inclusa vancomicina, teicoplanina e linezolid. L'attività contro gli Enterococchi è risultata molto variabile con MIC superiori a 4 mg/L per isolati resistenti alla vancomicina, generalmente per la presenza di determinanti VanA.

I dati europei sui principali patogeni sono coerenti con quelli statunitensi, i valori di MIC₉₀ per cocchi aerobi Gram positivi non eccedevano i 0,12 mg/L, eccetto per gli enterococchi resistenti alla vancomicina.

La resistenza alla dalbavancina tra i batteri Gram positivi sembra essere attualmente limitata a certe specie intrinsecamente resistenti ai glicopeptidi e a batteri che esprimono il fenotipo VanA.

Sebbene i dati in vitro rivelino una maggiore attività di dalbavancina rispetto agli altri glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), sembra esista un certo grado di cross-resistenza all'interno di questa classe.

Prove di efficacia

La registrazione si è basata principalmente sui risultati di due RCT di fase III, multicentrici, in doppio cieco, double-dummy in cui dalbavancina (1 g al giorno 1 per infusione ev in 30 minuti e altri 500 mg al giorno 8) è stata confrontata con "terapia standard" (vancomicina 1 g oppure 15 mg/kg in infusione e.v. di 120 minuti ogni 12 ore per almeno 3 giorni con la possibilità di switch a linezolid 600 mg BID per os per completare il ciclo di terapia di 10-14 giorni).

I due studi (DISCOVER 1 e DISCOVER 2), di disegno analogo e pubblicati come unico report, si prefiggevano di dimostrare la non inferiorità di dalbavancina rispetto al comparatore e hanno coinvolto complessivamente 1.321 soggetti [Boucher et al, 2014].

I criteri di inclusione prevedevano: infezioni cutanee complicate causate da celluliti/erisipela, ferite

chirurgiche, ascessi cutanei con un'area della lesione >75 cm². I pazienti adulti richiedevano almeno 3 giorni di terapia endovenosa con antibiotici, con uno o più segni sistemici di infezione entro le 24 ore dalla randomizzazione, inclusa una elevata temperatura corporea (>38°C), numero di globuli bianchi >12.000 cellule/m³. I pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica nei 14 gg prima della randomizzazione erano esclusi.

La popolazione arruolata al baseline aveva una età media di 48,9 e 50,3 anni, rispettivamente nel braccio dalbavancina e "terapia standard"; l'11,8 e il 14,1% dei pazienti rispettivamente aveva una diagnosi di diabete mellito (DM); una superficie mediana infetta di 324 e 367 cm²; una diagnosi di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) era presente nel: 50,9 e nel 51,5%, rispettivamente; nel 53% dei casi era presente cellulite e nel 24,6-26,5% un ascesso maggiore. La maggior parte dei pazienti (80% circa) aveva una mono-infezione e solo il 25% circa presentava ceppi MRSA.

L'esito primario consisteva nella risposta clinica precoce (dopo 48-72 h di terapia) definita come nessun incremento dell'area eritematosa ed una temperatura di 37,6°C o più bassa a 3 rilevazioni consecutive a distanza di 6 ore tra loro. Il margine di non inferiorità predefinito era pari a - 10% sulla differenza assoluta tra i bracci nella percentuale di pazienti che aveva una risposta precoce.

Gli esiti secondari includevano il quadro clinico alla fine della terapia e la risposta clinica alla fine della terapia.

Risultati

Nel DISCOVER 1 una risposta clinica precoce, indicativa di un successo terapeutico, veniva rilevata in 240 pazienti su 288 (83,3%) nel gruppo dalbavancina e 233 su 285 pazienti (81,8%) nel gruppo vancomicina/linezolid. Nel DISCOVER 2 veniva rilevata in 285 pazienti su 371 (76,8%) nel gruppo dalbavancina e 288 su 368 pazienti (78,3%) nel gruppo vancomicina/linezolid.

La dalbavancina è risultata non inferiore all'associazione vancomicina/linezolid nel raggiungimento dell'esito primario, rappresentato dalla risposta clinica precoce a 48/72 ore (differenza assoluta pari a -0,1 nell'analisi raggruppata dei due studi; 95% CI da -4,5 a +4,2).

Il quadro clinico alla fine della terapia è stato valutato per percentuali di pazienti simili tra i due gruppi. Il tasso di risposta clinica alla fine della terapia secondo la valutazione dello sperimentatore è stato numericamente superiore ai valori determinati nel programma, con percentuali di successo simili tra i due gruppi.

In base ai risultati della analisi per sottogruppi pre-specificata nel protocollo degli studi, la risposta clini-

ca è stata simile tra i due gruppi, indipendentemente dalla infezione presente, alla sua gravità, alle malattie preesistenti. La terapia con dalbavancina era associata a successo clinico (definito come riduzione della dimensione della lesione vs baseline, temperatura < o uguale a 37,6°C, assenza di fluttuanza e calore/dolore localizzati, dolore alla palpazione e rigonfiamento/indurimento della lesione classificati come lievi; nei pazienti in cui era presente una infezione della ferita, il drenaggio purulento doveva essersi ridotto e considerato minimo) nell'89,2% dei pazienti con infezione da MRSA e nel 91,5% dei pazienti con infezione da *S. aureus* sensibile alla meticillina.

Studio per la registrazione della somministrazione unica

Lo studio [Dunne W.M et al., IDSA 2015], in doppio cieco, non in cieco per il farmacista, randomizzato, condotto in 60 centri in USA, Est Europa, Russia, Sud Africa, presentava un disegno di non inferiorità (margine assoluto del - 10%).

I criteri di inclusione ed esclusione erano simili a quelli degli studi registrativi.

La popolazione al baseline aveva una età media di 48,9-48,3 aa; con DM: 10,9-12%; circa l'83-81% avevano una temperatura corporea >38 °C, la superficie media infetta era di 296,1-293,3 cm²; SIRS: 42,4-44,4%; nel 47,9-47,6% affetti da celluliti e nel 24,6-25,5% da ascessi maggiori. L'unico sbilanciamento da segnalare tra i due gruppi era la presenza di patogeni al baseline: MRSA 17,1-27,7%.

Il gruppo di pazienti trattati (N=349) ricevevano 1500 mg di dalbavancina con infusione endovenosa in 30 minuti.

Il gruppo di controllo (N=349) assumeva dalbavancina 1000 mg infusa in 30 minuti seguita 1 settimana dopo da una dose da 500 mg ev.

L'esito primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione ≥20% nella dimensione dell'eritema nelle 48-72 ore dopo l'inizio del farmaco e che non avevano ricevuto una terapia di salvataggio con antibiotici. Gli esiti secondari erano lo stato clinico al giorno 14 e 28, gli esiti di sicurezza al giorno 28.

Risultati

La dalbavancina somministrata come dose singola è risultata non inferiore rispetto alla modalità di somministrazione con due dosi (81,4% vs 84,2%; diff: -2,9% [95% CI, da -8,5% a -2,8%]). Anche gli esiti clinici erano simili al giorno 14: 84% vs 84,8%), al giorno 28 (84,5% vs 85,1%), e al giorno 14 in pazienti con MRSA nella cultura al baseline (92,9% vs 95,3%) in dose singola e in due dosi rispettivamente.

Questo studio rappresenta il supporto scientifico alla indicazione alla monosomministrazione che EMA ha

autorizzato e che in AIFA è stata ammessa alla rimborsabilità con G.U. 259 del 5/11/2016.

Dati complessivi di sicurezza

Le ADR che si sono verificate con maggiore frequenza nei pz trattati con la dalbavancina sono state nausea (2,8%), diarrea (2,5%), cefalea (1,5%), aumento delle gamma-gt (1,1%), rash (1,0%) e vomito (1,0%), con gravità giudicata lieve-moderata. Un'attenzione particolare va posta alla possibile comparsa di rash, nefrotossicità e ototossicità. Quest'ultima ADR sembra tuttavia verificarsi con una minore frequenza rispetto alla vancomicina. La lunga emivita del farmaco impone un attento monitoraggio post-marketing al fine di caratterizzarne meglio il profilo di sicurezza. Nello studio con la somministrazione a dose unica, gli eventi avversi correlati al trattamento si verificavano nel 20,1% dei pazienti trattati con una dose singola e nel 19,9% dei pazienti trattati con il regime a due dosi.

E' stato pubblicato anche uno studio [Dunne W.M. et al. Drug.Saf 2015] di valutazione del profilo di sicurezza che, considerando tutti gli studi di fase II e III effettuati sul farmaco, ha concluso che il trattamento con dalbavancina è ben tollerato e che la lunga emivita del farmaco non ha dato luogo a preoccupazioni relative alla sicurezza.

Commenti alle prove di efficacia

Il trattamento con dalbavancina è risultato non inferiore al trattamento con un regime convenzionale di antibiotico due volte al giorno. I pazienti inclusi nello studio richiedevano un trattamento con una terapia endovenosa e un accesso in ospedale, con una alta percentuale di febbre e una superficie mediana infetta piuttosto ampia. In più nel 50% dei casi i pazienti rispondevano ai criteri di SIRS. I pazienti trattati con dalbavancina hanno segnalato meno frequentemente la comparsa di eventi avversi rispetto al gruppo di vancomicina/linezolid. Eventi avversi a sviluppo tardivo, un motivo di preoccupazione per

farmaci con una lunga emivita, sono risultati non frequenti e sono stati osservati in percentuali simili nei due gruppi a confronto.

Tra i limiti degli studi va citata la scelta come esito primario della risposta precoce, come previsto dall'ente regolatorio FDA, mentre il raggiungimento della TOC rappresentava uno degli esiti secondari; tale esito è stato, invece, valutato come primario nello studio inizialmente presentato all'EMA come RCT pilota per la prima domanda di registrazione (VER 001-9, nell'EPAR attualmente pubblicato viene considerato solo di supporto). La domanda fu poi ritirata a seguito delle obiezioni del CHMP sulla validità esterna dello studio (tra i criteri di inclusione non era prevista la presenza di segni e/o sintomi sistemici, pregiudicando così il giudizio sulla gravità della patologia; inoltre, il confronto era avvenuto verso il solo linezolid per os), per poi essere ripresentata successivamente.

Inoltre la maggior parte dei pazienti (80% circa) aveva una mono-infezione e solo il 25% circa presentava ceppi MRSA, di conseguenza i dati favorevoli sui pazienti affetti da infezione da MRSA sono basati su un numero esiguo di pazienti.

Costo della terapia

La posologia attualmente rimborsata da AIFA è di 1000 mg, unica somministrazione e all'8 giorno altri 500 mg per un totale di 1.160 euro, IVA esclusa (tenendo conto degli sconti negoziali il prezzo di cessione ospedaliera al netto dell'IVA è di 386,74 euro per flacone).

Sintesi delle prove di efficacia

La dalbavancina è stata confrontata con vancomicina e.v., eventualmente seguita da linezolid per via orale in due RCT di fase III (DISCOVER 1 e DISCOVER 2), di non inferiorità con disegno identico, che hanno coinvolto complessivamente 1.321 soggetti, con infezioni di cute e tessuti molli (53% dei pazienti con cellulite, 24,6-26,5% con ascesso maggiore) estese superficie mediana infetta di 324-367 cm²); e sintomatologia sistemica in circa la metà dei casi (SIRS: 50,9-51,5%).

La dalbavancina è risultata non inferiore a vancomicina ev seguita da linezolid per os nel raggiungimento dell'esito primario, rappresentato, secondo quanto richiesto da FDA ai fini regolativi, dalla risposta clinica precoce a 48/72 ore dall'inizio della terapia (differenza pari a -0,1 nell'analisi raggruppata dei due studi; 95% CI da -4,5 a +4,2).

Nell'analisi per sottogruppi, la risposta clinica è risultata sovrapponibile indipendentemente dalla tipologia di infezione presente, dalla sua gravità, dalle malattie preesistenti. La terapia con dalbavancina era associata ad un esito clinico di successo nell'89,2% dei pazienti con infezione da MRSA (25% dei pazienti arruolati) e nel 91,5% dei pazienti con infezione da *S. aureus* sensibile alla meticillina.

Le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza con la dalbavancina sono state nausea (2,8% dei pazienti), diarrea (2,5%), cefalea (1,5%), aumento delle gamma-gt (1,1%), rash (1,0%) e vomito (1,0%), con gravità giudicata lieve-moderata.

La lunga emivita del farmaco impone un attento monitoraggio post-marketing al fine di caratterizzare meglio il profilo di sicurezza.

E' stato effettuato anche uno studio di non inferiorità della somministrazione a dose singola di 1500 mg di dalbavancina verso la somministrazione di due dosi a distanza di 8 giorni. I criteri di inclusione ed esclusione erano simili a quelli degli studi regolativi.

La popolazione al baseline era affetta nel 47,9-47,6% da cellulite e nel 24,6-25,5% da ascessi maggiori. L'unico sbilanciamento da segnalare tra i due gruppi era la presenza di patogeni al baseline: MRSA 17,1-27,7%.

La dalbavancina somministrata come dose singola è risultata non inferiore rispetto alla modalità di somministrazione con due dosi (81,4% vs 84,2%; diff: -2,9% [95% CI, da -8,5% a -2,8%]). Anche gli esiti clinici erano simili al giorno 14: 84% vs 84,8%), al giorno 28 (84,5% vs 85,1%), e al giorno 14 in pazienti con MRSA nella cultura al baseline (92,9% vs 95,3%) in dose singola e in due dosi rispettivamente.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Nei due studi registrativi, la dalbavancina è risultata non inferiore al trattamento di confronto nel raggiungere l'esito primario, rappresentato dalla risposta clinica precoce a 48/72 ore (differenza assoluta pari a - 0,1% CI 95% da -4,5 a 4,2 nell'analisi raggruppata dei due studi). Il farmaco ha una lunga emivita e di conseguenza può costituire un vantaggio per il ridotto numero di somministrazioni (2 in totale), nei pazienti in cui sia possibile programmare una dimissione evitando così la permanenza in ospedale quando finalizzata solamente alla somministrazione della terapia antibiotica. La lunga emivita del farmaco impone però un attento monitoraggio post-marketing al fine di caratterizzarne meglio il profilo di sicurezza.

La terapia con dalbavancina era associata ad un esito clinico di successo in 89,2% dei pazienti con infezione da MRSA e nel 91,5% dei pazienti con infezione da *S. aureus* sensibile alla meticillina: la trasferibilità di questi risultati nella pratica clinica è limitata dal numero esiguo di casi isolati al baseline.

La CRF inserisce dalbavancina nel Prontuario Terapeutico Regionale con Scheda di valutazione del farmaco e scheda di prescrizione regionale. La prescrizione, come stabilito da AIFA, è riservata all'infettivologo o in sua assenza a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO. La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili. La CRF ne raccomanda l'uso nelle infezioni complicate della cute o dei tessuti molli (in particolare nelle infezioni del sito chirurgico o nelle celluliti) con eziologia dimostrata/sospetta da MRSA/MRSE Rifampicino-R, in cui non vi siano alternative terapeutiche o in cui le condizioni cliniche ne consentano una gestione fuori dall'ospedale.

Si fa presente che lo studio registrativo ha arruolato pazienti affetti da cellulite, da ascessi maggiori e da infezione del sito chirurgico.

Bibliografia di riferimento

- [EPAR Dalbavancin Xydalba®]
- [RCP Dalbavancina Xydalba®]
- [Vincent K et al 2008] Vincent Ki, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(2):173-184.
- [IDSA 2014] Stevens DL et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2014; 59:e10-e52.
- [Boucher et al, 2014] Boucher et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *NEJM* 2014; 370; 23, 2169-79.
- [Dunne W.M et al. IDSA 2015]. Dunne et al. A randomized clinical trial of single dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *IDSA* 2015; 1-7.
- [Dunne W.M. et al. Drug.Saf 2015]. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug safety* 2015.

Allegato

Tabella 1 DISCOVER-1 e DISCOVER-2 (N=1.312) Boucher et al., NEJM 2014

	<p>2 RCT identici (Discover-1 e Discover-2, N=1.312 pz), in doppio cieco, double-dummy, internazionali, multicentrici, randomizzati condotti dal 2011 al 2012 in 54 e 86 centri, rispettivamente. Studi di NON INFERIORITA' (margine assoluto del - 10%). Randomizzazione 1:1, stratificati per tipo di infezione e presenza/assenza di febbre.</p> <p>La diagnosi di infezione acuta batterica della pelle e della struttura cutanea richiedeva la presenza di cellulite, un ascesso maggiore, infezione della ferita, ciascuna associata ad una superficie di almeno 75 cm² di eritema.</p>
P	<p>Criteri di inclusione: pz adulti che necessitino di almeno 3 gg di terapia ev con antibiotici che hanno uno o più segni sistemici di infezione entro le 24 h dalla randomizzazione, inclusa una elevata T (>38°C), n° di globuli bianchi >12.000 cellule/m³. In aggiunta all'eritema, erano richiesti almeno 2 segni locali: calore, gonfiore o indurimento.</p> <p>Criteri di esclusione: pz che avevano ricevuto una terapia antibiotica nei 14 gg prima della randomizzazione erano esclusi.</p> <p>Popolazione al baseline: età media 48,9 -50,3 aa; circa 64% proveniente da Europa, Sud africa o Asia; 11,8-14,1% con DM; 14,3-16,4% con storia di recente o attuale uso di farmaci ev, circa l'85% avevano una T>38 °C, la superficie mediana infetta era di 324-367 cm²; SIRS: 50,9-51,5%. Infezione presente: 53% celluliti, 24,6-26,5% ascessi maggiori.</p>
I	<p>Dalbavancina (N= 652 paz) Schema – giorno 1: 1 g ev; - giorno 8: 500 mg ev (infusione in 30 min).</p>
C	<p>Vancomicina-Linezolid (N= 651 paz) Schema: - vancomicina 1 g (o 15 mg/Kg) ev ogni 12 h per almeno 3 gg (infusione di 120 min), con l'opzione di switch alla formulazione os di linezolid (600 mg ogni 12 h) per completare la terapia di 10-14 gg.</p>
O	<p>Esito 1rio: risposta clinica precoce (dopo 48-72 h di terapia) definita come nessun incremento dell'area eritematosa ed una temperatura di 37,6 °C o più bassa a 3 rilevazioni consecutive.</p> <p>Esiti 2ri: stato clinico alla fine della terapia, sicurezza</p>
T	<p>Durata terapia: 10-14 gg</p>

Tabella 1 a. Risultati_ Esito primario e secondario

	Dalbavancina	Vancomicina-Linezolid	Differenza assoluta (95% CI)
Esito primario	N 652	N 651	
Discover 1	240/288 (83,3%)	233/285 (81,8%)	1,5 (-4,6 a 7,9)
Discover 2	285/371 (76,8%)	288/368 (78,3%)	- 1,5 (-7,4 a 4,6)
Entrambi RCT	525/659 (79,7%)	521/653 (79,8%)	-0,1 (-4,5 a 4,2)
Analisi di sensibilità			-
Discover 1	259/288 (89,9%)	259/285 (90,9%)	-1,0 (-5,7 a 4,0)
Discover 2	325/371 (87,6%)	316/368 (85,9%)	1,7 (-3,2 a 6,7)
Entrambi RCT	584/659 (88,6%)	575/653 (88,1%)	0,6 (-2,9 a 4,1)
Esiti 2rio			
Stato clinico	517/570 (90,7%)	502/545 (92,1%)	-1,5 (-4,8 a 1,9)

Tabella 2 a. Risultati_ Risposta clinica alla visita End of treatment

ME pop, N	Discover 1		Discover 2	
	Dalbavancina N 101	Vancomicina- Linezolid N 109	Dalbavancina N 156	Vancomicina- Linezolid N 131
Risposta clinica (Successo) alla visita EOT				
Staphylococcus aureus	89 (88,1%)	99 (90,8%)	112 (94,9%)	99 (95,2%)
MRSA	31 (88,6%)	30 (96,8%)	42 (97,7%)	24 (100%)
MSSA	58 (87,9%)	68 (88,3%)	70 (93,3%)	75 (93,8%)
Streptococcus pyogenes	11 (100%)	10 (83,3%)	22 (100%)	19 (95,0%)
Streptococcus anginosus spp	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	1 (100%)