



## (21404) TENKASI, A. Menarini GmbH

### Erweiterung der Limitierung von TENKASI per 1. Dezember 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

TENKASI wurde von Swissmedic per 7. April 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeinfektion (ABSSSI) bei Erwachsenen. Dies schliesst folgende Infektionsarten ein: Cellulitis/Erysipel, Wundinfektion oder grösserer kutaner Abszess, deren Erythem  $\geq 75\text{cm}^2$  beträgt und  $\geq 2$  Zeichen einer systemischen Infektion vorliegen. Die Behandlung mit TENKASI ist nur dann angezeigt, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden und wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) verursacht ist. Die all-gemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Die Indikationsstellung und die Verordnung von TENKASI darf nur im Spital unter Anleitung eines Infektiologen erfolgen.“*

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

*„TENKASI ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen **und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten** mit akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeinfektion (ABSSSI) wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch empfindliche Bakterien verursacht ist. TENKASI darf für die Behandlung von ABSSSI nur angewendet werden, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Es wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit TENKASI im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z.B. eines Infektiologen, erfolgen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

Oritavancin ist ein Antibiotikum der Gruppe der Glykopeptide. Folgender Wirkmechanismus liegt seiner Wirkung zugrunde (Fachinformation, Stand August 2023):

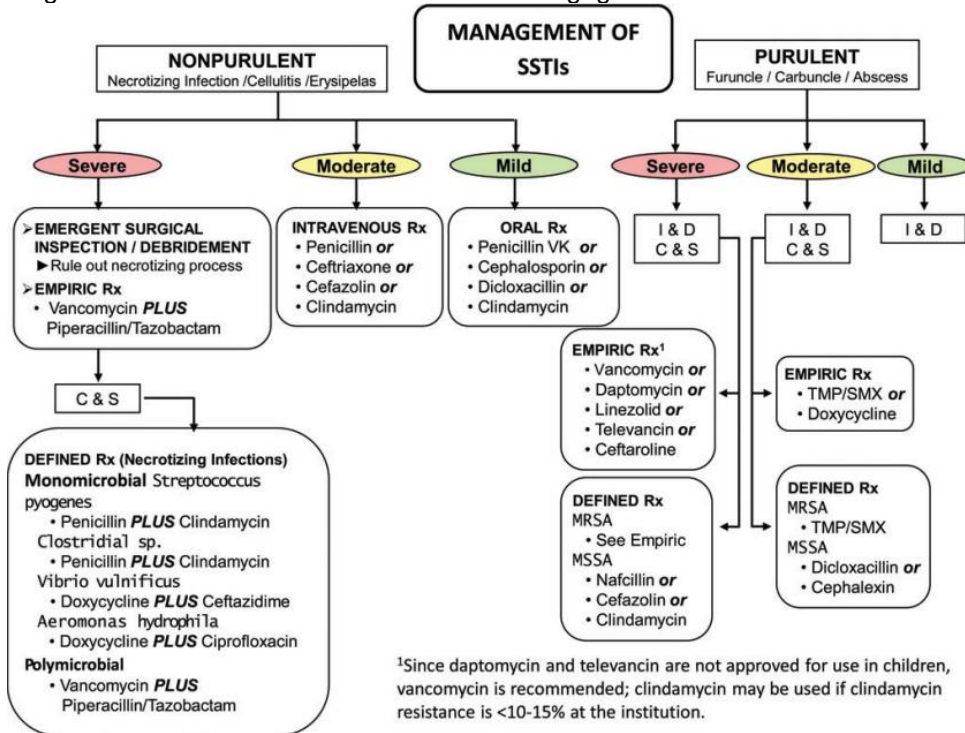
*«Oritavancin hat drei Wirkungsmechanismen: (i) Hemmung des Transglycosylierungs-(Polymerisati-*

<sup>1</sup> Fachinformation TENKASI (Stand August 2023)

ons-) Schrittes der Zellwandbiosynthese durch Bindung an das Stammpeptid der Peptidoglykan-Vorläufer; (ii) Hemmung des Transpeptidierungs-(Vernetzungs-)Schrittes der Zellwandbiosynthese durch Bindung an die Peptid-überbrückenden Segmente der Zellwand und (iii) Störung der Integrität der bakteriellen Membran, was zu Depolarisierung, Permeabilisierung und raschem Zelltod führt.»

## Standard of Care

Die meisten Antibiotika sind mit der allgemeinen Indikation 'Haut- und Weichteilinfektionen' zugelassen. Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) hat folgende Empfehlungen für die Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen herausgegeben:<sup>2</sup>



Disease Entity	Antibiotic	Dosage, Adults	Dosage, Children <sup>a</sup>	Comment
Non-purulent SSTI (cellulitis)	Adult dosage	Pediatric dosage	antimicrobial agents for patients with severe penicillin hypersensitivity	N/A
Streptococcal skin infections	Penicillin 2-4 million units every 4-6 h IV Clindamycin 600-900 mg every 8 h IV Nafcillin 1-2 g every 4-6 h IV Cefazolin 1 g every 8 h IV Penicillin VK 250-500 mg every 6 h po Cephalexin 500 mg every 6 h po	Penicillin 60-100 000 units/kg <sup>b</sup> dose every 6 h 10-13 mg/kg dose every 8 h IV 50 mg/kg/dose every 6 h 33 mg/kg/dose every 8 h IV	Clindamycin, vancomycin, linezolid, daptomycin, or telavancin. Clindamycin resistance is <1% but may be increasing in Asia	N/A

Abbreviations: bid, twice daily; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; N/A, not applicable; po, by mouth; qid, 4 times daily; SSTI, skin and soft tissue infection; tid, 3 times daily.

<sup>a</sup> Doses listed are not appropriate for neonates. Refer to the report by the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics [24b], for neonatal doses.

<sup>b</sup> Infection due to *Staphylococcus* and *Streptococcus* species. Duration of therapy is 7 days, depending on the clinical response.

<sup>c</sup> Adult dosage of erythromycin ethylsuccinate is 400 mg 4 times/d po.

<sup>d</sup> See [24b] for alternatives in children.

<sup>2</sup> Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, E. Patchen Dellinger, Ellie J. C. Goldstein, Sherwood L. Gorbach, Jan V. Hirschmann, Sheldon L. Kaplan, Jose G. Montoya, James C. Wade, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 2, 15 July 2014, Pages e10-e52, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

Folgende Antibiotika sind für die Behandlung von ABSSSI zugelassen <sup>3</sup>:

**Table 2. Summary of Recently Approved Antibiotics for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Structure Infection [8–12]**

Product Characteristics	Dalbavancin	Oritavancin	Tedizolid	Delafloxacin
Indications	ABSSSI caused by susceptible strains of gram-positive microorganisms	ABSSSI caused by susceptible strains of gram-positive microorganisms	ABSSSI caused by susceptible strains of gram-positive microorganisms	ABSSSI caused by susceptible strains of gram-positive and gram-negative microorganisms
Microbiology	In vitro and clinical activity against the following aerobic and facultative gram-positive bacteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> (including MRSA)</li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Staphylococcus dysgalactiae</i></li> <li>• <i>Staphylococcus anginosus</i> group (including <i>Staphylococcus anginosus</i>, <i>Staphylococcus intermedius</i>, <i>Staphylococcus constellatus</i>)</li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates only)</li> </ul>	In vitro and clinical activity against: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i>, (including MRSA)</li> <li>• <i>S. pyogenes</i></li> <li>• <i>S. agalactiae</i></li> <li>• <i>S. anginosus</i> group (including <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i>, <i>S. constellatus</i>)</li> <li>• <i>E. faecalis</i></li> </ul>	In vitro and clinical activity against gram-positive bacteria including: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i> (including MRSA)</li> <li>• <i>S. agalactiae</i></li> <li>• <i>S. anginosus</i> group (including <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i>, <i>S. constellatus</i>)</li> <li>• <i>S. dysgalactiae</i></li> <li>• <i>S. pyogenes</i></li> <li>• <i>E. faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates only)</li> </ul>	In vitro and clinical activity against the following aerobic gram-positive and gram-negative bacteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i> (including MRSA)</li> <li>• <i>Staphylococcus haemolyticus</i></li> <li>• <i>Staphylococcus lugdunensis</i></li> <li>• <i>S. pyogenes</i></li> <li>• <i>S. agalactiae</i></li> <li>• <i>S. dysgalactiae</i></li> <li>• <i>S. anginosus</i> group (including <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i>, <i>S. constellatus</i>)</li> <li>• <i>E. faecalis</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Enterobacter cloacae</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>
Formulations	IV	IV	IV/oral	IV/oral
Dosing	Single-dose regimen: 1500 mg IV over 30 min Two-dose regimen: 1000 mg IV over 30 min followed 1 week later by 500 mg IV over 30 min	Single-dose regimen: 1200 mg IV over 3 hours	200 mg IV/oral tablet daily for 6 days; IV infusion over 1 hour	300 mg IV over 60 min every 12 hours for 5–14 days OR 450 mg oral tablet every 12 hours for 5–14 days

Abbreviations: ABSSSI, acute bacterial skin and skin-structure infection; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Für die pädiatrische Therapie geben einige Schweizer Spitäler Empfehlungen zur Behandlung ab. Diese Empfehlungen weisen gewisse Unterschiede bei den Antibiotikaempfehlungen auf. Die folgenden Wirkstoffe werden mehrheitlich übereinstimmend für Cellulitis/Erysipel, Wundinfektionen und grössere Hautabszesse empfohlen (Inselspital Bern<sup>4</sup>, Luzerner Kantonsspital<sup>5</sup>):

- Cefazolin
- Cefuroxim
- Vancomycin
- Amoxicillin-Clavulansäure

### Studienlage

Die Zulassungsinhaberin hat eine noch laufende offene, multizentrische Phase-1-Studie zur Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit einer intravenösen (i.v.) Infusion von Oritavancin bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter Infektion mit grampositiven Bakterien, die mit der Standard-Antibiotikatherapie behandelt wurden oder bei Patienten, die eine perioperative Antibiotikaphylaxe erhalten haben, vorgelegt, auf deren Grundlage die Zulassung erteilt wurde.

### Studie 1 – TMC-ORI-11-01 (ORKIDS): An open-label, dose-finding, pharmacokinetics, safety, and tolerability study of Oritavancin single dose infusion in pediatric subjects less than 18 years of age with suspected or confirmed bacterial infections ("ongoing").

Swissmedic Studiennummer TMC-ORI-11-01 (nicht publiziert)

#### Design

Offene, multizentrische (nur in den USA), sequenzielle Phase-1-Studie

#### Intervention & Studienpopulation

Insgesamt wurden minderjährige 46 Probanden in den Kohorten 1-4 (einschließlich Kohorte 3b) an 8 Prüfzentren in die Studie aufgenommen. Von den 46 Probanden, die in die Studie aufgenommen wurden, wurde 38 Probanden mind. eine Dosis verabreicht.

Tabelle 1: Anzahl der behandelten Personen

<sup>3</sup> Yoav Golan, Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 68, Issue Supplement\_3, 1 April 2019, Pages S206–S212, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz004>

<sup>4</sup> [Insel Antibiotika](#) (Stand 22. Mai 2024)

<sup>5</sup> [Kispi-Wiki | Haut- und Weichteilinfektionen](#)

Cohort	Age Range	Number Dosed	Dosing Regimen
1	12 to <18 years	8	15 mg/kg
2	6 to <12 years	8	15 mg/kg
3	2 to <6 years	8	15 mg/kg
3b	2 to <6 years	7	20 mg/kg
4	3 months to <2 years	7	15 mg/kg

Acht Probanden waren für die Aufnahme in die Kohorte 3b bzw 4 vorgesehen, aber die Aufnahme wurde nach sieben Probanden gestoppt, da bei ihnen Nebenwirkungen auftraten, die mit dem Red Man Syndrom in Einklang standen (Kohorte 3b) bzw. aufgrund der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Fähigkeit der Standorte zur Untersuchung/Registrierung (Kohorte 4).

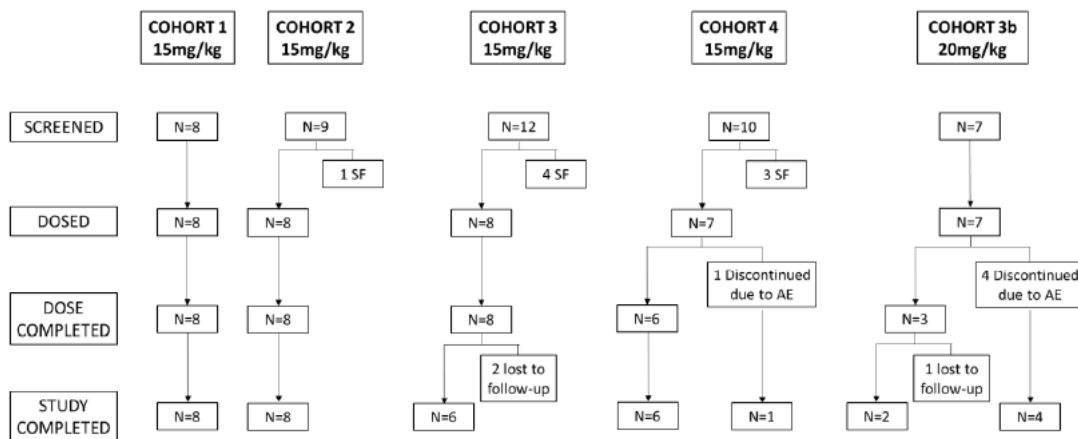


Figure 1: Einteilung der Probanden

Alle 38 Probanden, die das Studienmedikament erhielten (auch diejenigen, die nicht die gesamte Dosis erhielten), wurden in die Sicherheits- und PK-Populationen aufgenommen.

Tabelle 2: Demographische Daten der Probanden (Safety Population)

n (%)	15 mg/kg				20 mg/kg
	Cohort 1 12 to <18 years N=8	Cohort 2 6 to <12 years N=8	Cohort 3 2 to <6 years N=8	Cohort 4 3 months to <2 years N=7	Cohort 3b 2 to <6 years N=7
<b>Age (months)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	189.5 (17.92)	114.9 (18.95)	32.0 (6.09)	14.6 (6.60)	48.6 (12.71)
Median	192.0	111.0	32.0	14.0	47.0
Q1, Q3	187.0, 198.0	99.0, 134.5	26.5, 37.0	9.0, 21.0	35.0, 61.0
Min, Max	150, 212	91, 139	25, 40	5, 22	34, 66
<b>Sex</b>					
Male	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (71.4)	4 (57.1)
Female	4 (50.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)
<b>Race n (%)</b>					
White	6 (75.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	6 (85.7)	6 (85.7)
Black or African American	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	1 (14.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (83.3)	0
<b>Ethnic group</b>					
Hispanic or Latino	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (28.6)	5 (71.4)
Not Hispanic or Latino	6 (75.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (71.4)	2 (28.6)
<b>Weight (kg)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	69.3 (31.22)	41.5 (13.93)	14.0 (2.39)	11.6 (2.44)	17.4 (3.15)
Median	64.5	37.9	13.2	11.7	18.8
Q1, Q3	57.1, 70.7	32.6, 52.2	12.0, 16.1	10.3, 13.6	13.4, 20.3
Min, Max	30, 139	24, 63	12, 18	8, 15	13, 20

<b>Height (cm)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	167.1 (15.28)	141.4 (13.63)	92.7 (9.27)	79.8 (8.57)	102.4 (5.86)
Median	167.9	139.1	91.3	84.0	103.0
Q1, Q3	155.0, 176.5	129.3, 153.2	85.3, 101.9	71.1, 87.0	96.5, 105.4
Min, Max	146, 192	125, 163	81, 104	66, 88	94, 112
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	23.9 (6.64)	20.3 (3.82)	16.3 (1.64)	18.1 (1.69)	16.5 (1.72)
Median	22.5	19.5	16.7	17.8	16.7
Q1, Q3	21.6, 25.4	17.7, 23.1	14.9, 17.8	17.0, 20.3	15.2, 17.8
Min, Max	14, 38	15, 27	14, 18	16, 20	14, 19
<b>BMI-for-age (z-score)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	0.564 (1.369)	1.015 (0.879)	-0.028 (1.310)	1.167 (1.051)	0.465 (1.488)
Median	0.628	1.059	0.237	0.547	0.710
Q1, Q3	0.275, 1.177	0.301, 1.850	-0.801, 0.984	0.400, 2.118	-0.815, 1.609
Min, Max	-2.25, 2.60	-0.33, 2.03	-2.53, 1.47	0.22, 2.95	-2.17, 2.17

Source: Section 14, Table 2.1

Die meisten Probanden in allen Kohorten waren weiß. In Kohorte 2 war der Anteil der Frauen (75 %) höher als der der Männer (25 %) und in Kohorte 4 der Anteil der Männer (71,4 %) höher als der der Frauen (28,6 %). In den anderen Alterskohorten war der Anteil der Männer und Frauen gleich hoch.

#### Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter <18 Jahre, Neugeborene mind. 34 Wochen alt
- Verdacht auf oder Diagnose einer grampositiven bakteriellen Infektion, für die die Versuchsperson eine Standard-Antibiotikatherapie erhielt, oder Versuchspersonen, die eine perioperative prophylaktische Verwendung von Antibiotika benötigten

#### Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Septischer Schock oder akute hämodynamische Instabilität
- Immunbedingte Überempfindlichkeitsreaktion auf Glykopeptide
- Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die nicht bereit waren, während des gesamten Studienzeitraums Enthaltsamkeit zu üben oder eine akzeptable Verhütungsmethoden anzuwenden
- Probanden, die Heparin oder Warfarin einnahmen und/oder eine gerinnungshemmende Überwachung benötigten
- Aktive zytotoxische Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin

#### Infektionen bei Studienbeginn

Die meisten Probanden in den Kohorten 1-3 hatten bei Studienbeginn eine einzige Infektion, die meisten Probanden in Kohorte 3b und Kohorte 4 hatten bei Studienbeginn zwei Infektionen. Zwei Probanden in Kohorte 3, ein Proband in Kohorte 4 und ein Proband in Kohorte 3b) hatten eine MRSA-Infektion.

Tabelle 3: Infektionen bei Studienbeginn (Sicherheitspopulation)

n (%)	15 mg/kg				20 mg/kg
	Cohort 1 12 to <18 years N=8	Cohort 2 6 to <12 years N=8	Cohort 3 2 to <6 years N=8	Cohort 4 3 months to <2 years N=7	Cohort 3b 2 to <6 years N=7
Subjects with number of infections					
1	5 (62.5)	8 (100.0)	7 (87.5)	3 (42.9)	3 (42.9)
2	3 (37.5)	0	0	3 (42.9)	4 (57.1)
≥3	0	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0
Days from the last infection onset to treatment start					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	4.0 (2.98)	5.6 (2.62)	5.5 (3.63)	5.4 (4.69)	6.1 (4.30)
Median	3.0	6.5	4.5	4.0	6.0
Q1, Q3	2.5, 5.0	3.0, 7.5	3.0, 7.0	2.0, 8.0	2.0, 10.0
Min, Max	1, 10	2, 9	2, 13	2, 15	1, 12

Pathogens identified from infection(s)					
Other	1/8 (12.5)	0	2/8 (25.0)	2/7 (28.6)	0
<i>Staphylococcus</i> coagulase negative (Gram +)	1/8 (12.5)	0	0	0	0
<i>Staphylococcus</i> coagulase positive (Gram +)	1/8 (12.5)	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram +)	0	0	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant) (Gram +)	0	0	2/8 (25.0)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gram +)	0	1/8 (12.5)	0	1/7 (14.3)	0
<i>Streptococcus viridians</i> (Gram +)	0	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0	0
<i>Streptococcus</i> Grp A (Gram +)	0	0	0	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)
<i>Streptococcus</i> Grp F (Gram +)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0	0	0
Beta-haemolytic <i>Streptococcus</i> (Gram +)	0	0	0	0	1/7 (14.3)
<i>Enterococcus faecalis</i> (Gram +)	0	0	2/8 (25.0)	1/7 (14.3)	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (Gram -)	1/8 (12.5)	0	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	0
<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	0	1/7 (14.3)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Gram -)	1/8 (12.5)	0	1/8 (12.5)	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i> (Gram -)	0	0	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	0
<i>Streptococcus</i> species (Gram +)	0	0	0	0	2/7 (28.6)

Source: Section 14, Table 2.3.1

Die Art der Infektionen und die Erreger variierten in den einzelnen Kohorten, wobei Pneumonie, perforierte Appendizitis, Zellulitis, Abszess und Lobärpneumonie am häufigsten auftraten. Die einzigen Infektionen, die von mehr als einem Probanden in einer Kohorte gemeldet wurden, waren Lungenentzündung, Zellulitis und Bakteriämie und Abszess.

### Primärer Endpunkt

Der Primäre Endpunkt war die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC).

Die AUC-Werte vom Ausgangswert bis zu 72 Stunden (AUC<sub>0-72</sub>) wurden mit dem Zielbereich von 965 - 2095 µg\*h/ml verglichen, der auf Expositionsdaten aus klinischen Studien in der Erwachsenenbevölkerung basierte.

Post-hoc-Simulationen zeigten, dass bei Kindern im Alter von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) und 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) die 15 mg/kg-Dosis zu Mittelwerten der Fläche unter der Zeitkurve der Plasmakonzentration vom Ausgangswert bis zu 72 Stunden (AUC<sub>0-72</sub>) führte, die innerhalb der unteren Grenze des Zielbereichs (965 µg\*h/ml) und 20 % über der oberen Grenze des Zielbereichs (2514 µg\*h/ml) lagen.

Bei beiden Kohorten entsprachen die individuellen AUC<sub>0-72</sub>-Werte den Werten, die zuvor bei Erwachsenen beobachtet wurden. Da ein großer Teil der erwachsenen Probanden Expositionen oberhalb der oberen Grenze des Zielbereichs (2095 µg\*h/ml) mit einem günstigen Sicherheitsprofil aufwies, stellen diese relativ hohen Expositionen bei Kindern kein Sicherheitsrisiko dar.

Bei Kohorte 3 lag die mittlere AUC<sub>0-72</sub> von 1300 µg\*h/ml innerhalb des Zielbereichs. Allerdings wurde bei einem der acht Probanden dieser Kohorte der Zielwert für die AUC<sub>0-72</sub> nicht erreicht, und bei einem Probanden lag der AUC<sub>0-72</sub>-Wert sehr nahe an der unteren Grenze des Zielbereichs. Nach Überprüfung dieser Daten in Bezug auf Kohorte 3 beschlossen der Sponsor und das DSMB, das Protokoll zu ändern, um zusätzliche Probanden in dieser Altersgruppe (2 bis <6 Jahre) zu rekrutieren, die eine gewichtsbasierte Oritavancin-Dosis von 20 mg/kg erhalten sollten (Kohorte 3b), in der Erwartung, dass mit dieser Dosiserhöhung die Zieleexpositionen erreicht werden.

Post-hoc-Schätzungen für Kohorte 3b zeigten, dass die mittlere AUC<sub>0-72</sub> innerhalb des Zielbereichs lag. Von den sieben Probanden in Kohorte 3b erhielten nur drei eine Oritavancin-Dosis, die innerhalb von 10 % der vorgesehenen Dosis von 20 mg/kg lag. Die AUC<sub>0-72</sub> dieser drei Probanden war im Vergleich zu Kohorte 3 erhöht, jedoch lag der Mittelwert von 2170 µg\*h/ml oberhalb des Zielbereichs, und zwei der drei Probanden hatten Expositionen oberhalb der Obergrenze. Zwei der vier Probanden, die das Studienmedikament vorzeitig absetzten, erreichten die AUC<sub>0-72</sub>, zwei nicht.

Post-hoc-Schätzungen für Probanden in Kohorte 4 (3 Monate bis <2 Jahre) zeigten, dass eine Dosis von 15 mg/kg eine mittlere AUC<sub>0-72</sub> ergab, die innerhalb des Zielbereichs lag, und dass die Ziel- AUC<sub>0-72</sub> für diejenigen Probanden erreicht wurde, die die vollständige Dosis Oritavancin erhielten.

Tabelle 4: Zusammenfassung der erfassten PK-Parameter (PK-Population)

	15 mg/kg				20 mg/kg
	Cohort 1 12 to < 18 years N = 8	Cohort 2 6 to < 12 years N = 8	Cohort 3 2 to < 6 years N = 8	Cohort 4 3 months to < 2 years N = 7	Cohort 3b 2 to < 6 years N = 7
<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>					
N	8	8	8	7	6
Mean (SD)	126.2 (20.9)	132.5 (34.6)	85.7 (16.2)	95.8 (27.8)	100 (31.3)
Median	130.1	122.9	86.5	96.4	99.6
Q1, Q3	120.7, 139.7	115.7, 148	81.6, 87.3	80.1, 114.2	74.8, 120.7
Min, Max	88.7, 148.2	81.8, 195.9	64, 118.6	54.3, 131.4	63.8, 145.4
Geometric mean	124.5	128.6	84.4	92.0	95.8
%CV	16.6	26.1	18.9	29.1	31.4
<b>AUC<sub>0-72</sub> (h·µg/mL)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	2205.4 (399.4)	2195 (829.5)	1304.8 (300.1)	1487.6 (540.4)	1546.7 (619.3)
Median	2290.7	2059.0	1422.7	1489.4	1688.6
Q1, Q3	1944.8, 2520.2	1823.5, 2276.5	1077.1, 1493.1	1232, 1802.8	984.6, 1997.1
Min, Max	1634.6, 2626.1	1212.3, 4047	831.4, 1673.5	664.2, 2190.2	837, 2337.7
Geometric mean	2172.0	2080.8	1271.4	1392.1	1433.1
%CV	18.1	37.8	23.0	36.3	40.0
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (h·µg/mL)</b>					
N	8	8	8	7	7
Mean (SD)	3160.8 (542.8)	2826 (1072.8)	1640.7 (457.1)	1824.9 (697.8)	1945.4 (771)
Median	3243.1	2674.3	1839.7	1798.8	2146.8
Q1, Q3	2788.8, 3636.3	2296.3, 2934.9	1246.7, 2004.2	1451.7, 2182.3	1244.8, 2445.8
Min, Max	2383.3, 2626.1	1670.8, 4047	912, 1673.5	842.3, 2190.2	1065.5, 2337.7
Geometric mean	3118.4	2682.7	1576.6	1701.7	1807.1
%CV	17.2	38.0	27.9	38.2	39.6

%CV: coefficient of variation; AUC<sub>0-72</sub>: area under the plasma concentration-time curve, from baseline to 72 hours post-dose; AUC<sub>0-∞</sub>: area under the plasma concentration-time curve, total drug exposure over time; C<sub>max</sub>: maximum plasma concentration; max: maximum; min: minimum; PK: pharmacokinetic; Q1: first quartile (0.25); Q3: third quartile (0.75); SD: standard deviation.  
Based on exposure data from clinical studies in adult populations, the target range for AUC<sub>0-72</sub> identified for the pediatric population in this study was 965 to 2095 µg·h/mL.  
Source: Interim Clinical Study Report 2 TMC-ORI-11-01, Table 12

### Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten gehörten:

- Maximale Konzentration (C<sub>max</sub>), t<sub>1/2</sub>, Zeit der maximalen Konzentration (t<sub>max</sub>), Verteilungsvolumen, und Clearance.
- Die Sicherheit wurde anhand von Nebenwirkungen, schwerwiegenden Nebenwirkungen, Vitalparametern, Elektrokardiogrammen (EKG) und klinischen Laborparametern (Hämatologie und Chemie) bewertet:
  - Hämatologie: komplettes Blutbild mit Differentialblutbild einschließlich der weißen Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit und Blutplättchen.
  - Chemie: Glukose, Kalzium, Natrium, Kalium, Chlorid, Albumin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Serumkreatinin, alkalische Phosphatase (ALP), ALT, AST und Gesamtbilirubin

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Alle Probanden in Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3 beendeten die Behandlung mit dem Studienmedikament. In Kohorte 3b brachen vier Probanden und in Kohorte 4 brach ein Proband das Studienmedikament aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

Tabelle 4: Überblick über unerwünschte Ereignisse, die bei der Behandlung auftreten

n (%)	15 mg/kg				20 mg/kg
	Cohort 1 12 to <18 years N=8	Cohort 2 6 to <12 years N=8	Cohort 3 2 to <6 years N=8	Cohort 4 3 months to <2 years N=7	Cohort 3b 2 to <6 years N=7
Number of subjects with any TEAE	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (57.1)	7 (100.0)
Number of subjects with study drug related* TEAE	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (14.3)	5 (71.4)
Number of subjects with any TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	1 (14.3)	4 (57.1)
Number of subjects with SAE	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (14.3)
Number of subjects with any AE leading to a fatal outcome	0	0	0	0	0

Source: Section 14, Table 4.1  
 \* Includes adverse events considered by the investigator as definitively related or possibly related to the study drug.  
 SAE: Serious Adverse Event

Der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen innerhalb der Alterskohorten TEAE auftraten, reicht von 50,0 % in Kohorte 1 bis 100,0 % in Kohorte 3b.

Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren: Magen-Darm-Beschwerden, Infektionen und Infektionskrankheiten sowie Haut- und Unterhautgewebserkrankungen.

Tabelle 5: Übersicht der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad

n (%)	15 mg/kg				20 mg/kg
	Cohort 1 12 to <18 years N=8	Cohort 2 6 to <12 years N=8	Cohort 3 2 to <6 years N=8	Cohort 4 3 months to <2 years N=7	Cohort 3b 2 to <6 years N=7
Number of subjects with any TEAE	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (57.1)	7 (100.0)
Mild	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	2 (28.6)	2 (28.6)
Moderate	1 (12.5)	0	3 (37.5)	2 (28.6)	3 (42.9)
Severe	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (28.6)

Source: Section 14, Table 4.5

Die meisten unerwünschten Ereignisse waren entweder leicht oder mittelschwer. Insgesamt traten bei vier Probanden schwerwiegende TEAEs auf, jeweils einer (12,5 %) in Kohorte 2 und 3 und zwei Probanden (28,6 %) in Kohorte 3b. Es traten keine tödlichen TEAEs auf.

### Sicherheit / Verträglichkeit

In der Studie wurde insgesamt ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet wie bei erwachsenen Patienten.

Zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen, wurden bei höchstens einem pädiatrischen Patienten folgende Nebenwirkungen beobachtet: Reizbarkeit, QT-Verlängerung im EKG (vorübergehend, asymptomatisch und nicht mit anderen EKG-Veränderungen assoziiert), Clostridioides difficile-Colitis.

Die Datenlage zu pädiatrischen Patienten ist jedoch nach wie vor dünn, so dass die folgenden Informationen in der Fachinformation zu finden sind:

*„[...] Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). [...]“*

### Medizinische Leitlinien

Die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie hat für Erwachsene keine Leitlinien zu ABSSSI aber zwei Guidelines zu Haut- und Weichteilinfektionen.

- Haut- und Weichteil-Infektionen (nicht-eitrig)<sup>6</sup>

<sup>6</sup> [Guidelines.ch](http://Guidelines.ch) (Haut- und Weichteil-Infektionen (nicht-eitrig) Erstellt am 16.10.2019, validiert 08.05.2024)



- Haut- und Weichteil-Infektionen (eitrig)<sup>7</sup>

Bei der Therapie von Erysipel und Zellulitis werden folgende intervenöse Therapien empfohlen:

- Penicillin 2-4 Mio U alle 4-6 h i.v.  
oder
- Cefazolin 1-2 g alle 8 h i.v.  
oder
- Clindamycin 600 mg alle 8 h i.v.

Empfehlungen für Kinder und Jugendliche werden nicht explizit erwähnt.

Dem BAG liegen keine internationalen Leitlinien vor, welche sich auf die Indikation ABSSSI beziehen. In den internationalen Leitlinien finden sich jedoch Empfehlungen dazu, wie die einzelnen Infektionsarten zu behandeln sind beziehungsweise welche erregerspezifische Therapie vorgenommen werden soll.

### **Inselspital Bern<sup>8</sup> (Kinder)**

*Empirische Therapie bei Cellulitis, Erysipel*

1. Wahl: Cefuroxim (3x50 mg/kg KG i.v., max 4.5 g/d für 7 Tage)

Bei ausgeprägtem Befund oder peroral Anbehandelten, im Verlauf Deeskalation auf p.o.

*Alternative Substanzen*

*Amoxicillin-Clavulanat (3x50 mg/kgKG i.v., max. 6.6 g/d für 7 Tage)*

### **IDSA Guideline<sup>9</sup>**

In der **IDSA Guideline** «Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America» ist ein Algorithmus zur Behandlung von lokalisierten Infektionen mit Staphylococcus abgebildet. Die Empfehlungen unterscheiden sich je nach Infektionsart. Die Indikation ABSSSI schliesst die purulenten Abszesse (moderate und severe) ein, wobei vor der Antibiotikatherapie 'incision and drainage' sowie 'culture and sensitivity' empfohlen wird. Ebenfalls schliesst ABSSSI alle Schweregrade der nichtpurulenten Cellulitis/Erysipel Infektionen ein.

Bei Kindern wird bei nicht purulenter Cellulitis Clindamycin, Vancomycin, Linezolid, Daptomycin oder Telavancin empfohlen.

### **UpToDate<sup>10,11</sup>**

„[...]Use: Labeled Indications

*Skin and soft tissue infection: Treatment of adult patients with skin and soft tissue infections caused by susceptible isolates of the following gram-positive microorganisms: Staphylococcus aureus (including methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates); Streptococcus pyogenes; Streptococcus agalactiae; Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus anginosus group (including S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus); and Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)*

*Use: Off-Label: Adult*

*Endocarditis, treatment, step-down therapy in patients who inject drugs [...]*“

### **Derma-Fokus<sup>12</sup> (bei Erwachsenen)**

„[...] Zur Behandlung von Hautinfektionen, die durch gram-positive Bakterien verursacht werden, eignet sich Oritavancin ebenso wie Vancomycin. Der Vorteil der Oritavancin-Behandlung besteht darin,

<sup>7</sup> [Guidelines.ch](#) (Haut- und Weichteil-Infektionen (eitrig) Erstellt am 08.05.2019, validiert 08.05.2024)

<sup>8</sup> [Insel Antibiotika](#) (Stand 22. Mai 2024)

<sup>9</sup> Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, E. Patchen Dellinger, Ellie J. C. Goldstein, Sherwood L. Gorbach, Jan V. Hirschmann, Sheldon L. Kaplan, Jose G. Montoya, James C. Wade, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 59, Issue 2, 15 July 2014, Pages e10–e52, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

<sup>10</sup> [Oritavancin: Drug information - UpToDate](#)

<sup>11</sup> [Skin and soft tissue infections in children >28 days: Evaluation and management - UpToDate](#)

<sup>12</sup> Wirksamkeit von Oritavancin und Vancomycin im Vergleich ([s-0034-1396386.pdf \(thieme-connect.com\)](#))

*dass der Wirkstoff nur 1-mal täglich verabreicht werden muss und Dosisanpassungen an das Alter oder die renale Funktion nicht notwendig sind. Oritavancin und Vancomycin weisen ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil auf [...]“<sup>13</sup>*

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Es wurde einzig eine Studie zur Dosisfindung, Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit vorgelegt. Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten kann anhand dieser Studie nicht interpretiert werden. Es wurde keine zusätzliche Wirksamkeitsstudie durchgeführt, die Indikationserweiterung stützt sich auf dem Konzept der Extrapolation der klinischen Wirksamkeit auf der Grundlage vergleichbarer Expositionen bei Kindern und Erwachsenen.

Oritavancin wurde bei Erwachsenen mit Vancomycin als Vergleichssubstanz untersucht. Die Studien weisen dabei auf eine Nichtunterlegenheit hin und auch bei Verträglichkeit und Sicherheit scheinen die beiden Therapien vergleichbar.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Für Oritavancin i.v.-Einzeldosis bei pädiatrischen Patienten konnte in der Phase-I-Studie gezeigt werden, dass Sicherheit und Verträglichkeit mit den Ergebnissen bei Erwachsenen vergleichbar sind. Oritavancin kann gemäss Fachinformation eine Behandlungsoption darstellen, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektion empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden.

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten kann anhand der dem BAG vorliegenden Studie (Studie 1) nicht interpretiert werden. Es wurde keine zusätzliche Wirksamkeitsstudie durchgeführt. Die Indikationserweiterung stützt sich auf dem Konzept der Extrapolation der klinischen Wirksamkeit auf der Grundlage vergleichbarer Expositionen bei Kindern und Erwachsenen.

Oritavancin wurde bei Erwachsenen mit Vancomycin als Vergleichssubstanz untersucht. Die Studien weisen dabei auf eine Nichtunterlegenheit hin und auch bei Verträglichkeit und Sicherheit scheinen die beiden Therapien vergleichbar.

Das Konzept der Extrapolation der klinischen Wirksamkeit auf der Grundlage vergleichbarer Expositionen bei Kindern und Erwachsenen ist aufgrund von fehlenden Studien bei Kindern Standard und wird daher vom BAG als Wirksamkeitsnachweis anerkannt.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Gemäss Fachinformation wird TENKASI Kinder und Jugendliche im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren wie folgt dosiert:

*„[...]15 mg/kg werden als intravenöse Infusion als einzelne Dosis über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht (höchstens 1'200 mg).*

*Entsprechende Beispiele finden Sie in Tabelle 1, weitere Einzelheiten in «Sonstige Hinweise». [...]“*

<sup>13</sup> Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, Giordano P, Lucasti C, Perez A, Good S, Jiang H, Moeck G, O'Riordan W; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2180-90. doi: 10.1056/NEJMoa1310422. PMID: 24897083.

Tabelle 1: Oritavancin-Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht: 3-stündige Infusion (Konzentration von 1.2 mg/ml)

Gewicht des Patienten (kg)	Berechnete Oritavancin-Dosis (mg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Volumen des rekonstituierten Oritavancin (ml)	Volumen an D5W, das in den Infusions-beutel zu geben ist (ml)
5	75	62.5	7.5	55
10	150	125	15	110
15	225	187.5	22.5	165
20	300	250	30	220
25	375	312.5	37.5	275
30	450	375	45	330
35	525	437.5	52.5	385
40	600	500	60	440

Eine Packung TENKASI enthält 3 Durchstechflaschen à 400 mg mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Packung enthält somit genau die Wirkstoffmenge, die für eine zulässige maximale Einmaldosis erforderlich ist. Abhängig von der Dosierung nach Körpergewicht kann es zu einem grossen Verwurf kommen, da TENKASI als Einzeldosis verwendet wird, weshalb ggf. eine andere Packungsgrösse erforderlich ist.

### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

#### Swissmedic<sup>14</sup>

„[...] Tenkasi darf für die Behandlung von ABSSSI nur angewendet werden, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Es wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit Tenkasi im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z.B. eines Infektiologen, erfolgen. [...]“

#### EMA (Tenkasi (previously Orbactiv): EPAR - Medicine overview (EMA/167280/2023)<sup>15</sup>

„[...] Tenkasi ist ein Antibiotikum, das bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung akuter (kurzfristiger) bakterieller Infektionen der Haut und von Hautstrukturen (Gewebe unter der Haut) angewendet wird. Hierzu gehören z. B. Zellulitis (Entzündung des Unterhautgewebes), Hautabszesse und Wundinfektionen. Es enthält den Wirkstoff Oritavancin.[...]“

[...]Die Europäische Arzneimittel-Agentur stellte fest, dass Tenkasi, das als Einzeldosis verabreicht werden kann, eine wertvolle alternative Behandlungsoption bei akuten bakteriellen Infektionen der Haut und der Hautstrukturen sein könnte. Das Sicherheitsprofil von Tenkasi ist dem anderer Glykopeptide insgesamt ähnlich, obwohl einige Nebenwirkungen wie Abszesse und Knocheninfektionen häufiger auftraten. Die EMA war der Auffassung, dass diese Nebenwirkungen beherrschbar sind und in der Produktinformation angemessen behandelt werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Tenkasi gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann. [...]“

#### FDA Medical review(s) Oritavancin; application number 206334Orig1s000)<sup>16</sup>

Im Abschnitt "Recommendations/Risk Benefit Assessment" wird folgendes festgehalten:

„[...] Oritavancin demonstrated an overall favorable safety profile with similar rates of mortality and non-fatal adverse events as the comparator. The major safety findings are: a possibility of artificial pro-

<sup>14</sup> Fachinformation TENKASI (Stand August 2023)

<sup>15</sup> [Tenkasi, INN-oritavancin \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/orbactiv/orbactiv-epar-public-assessment-report) (Last updated: 25. Mai 2023)

<sup>16</sup> [Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment | FDA](https://www.fda.gov/oc/2023/05/23-0523-01-acute-bacterial-skin-and-skin-structure-infections-developing-drugs-for-treatment-fda)

longation of some laboratory coagulation tests including activated partial thromboplastin time, prothrombin time and international normalized ratio (INR), elevation of liver function tests, an increase in infections, and tachycardia. [...] In summary, the data submitted by the applicant demonstrate the acceptable safety profile of oritavancin and provide evidence for approval of oritavancin for the treatment of ABSSSI. [...]"

### **Beurteilung ausländischer Institute**

**IQWiG und G-BA** (zuletzt abgerufen am 12. November 2024)

Keine Beurteilung vorhanden.

**NICE** (zuletzt abgerufen am 12. November 2024)

Antimicrobial prescribing: oritavancin for acute bacterial skin and skin structure infections (Published 11 May 2022)<sup>17</sup>

„[...] Oritavancin may be an option for adults needing treatment in hospital, ambulatory care or through outpatient parental antimicrobial therapy (OPAT) for severe ABSSSI (cellulitis or erysipelas, abscesses and wound infections) when standard oral and intravenous antibiotics are not suitable. Take account of local antimicrobial resistance and seek specialist microbiological advice. Follow recommendations on new antimicrobials in the NICE guideline on antimicrobial stewardship. [...]"

**SMC**<sup>18</sup>(zuletzt abgerufen am 12. November 2024)

„[...] oritavancin (Tenkasi®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults.

SMC restriction: patients with confirmed or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection who are eligible for early discharge. Use should be on the advice of local microbiologists or specialists in infectious disease.

In two randomised, phase III, double-blind studies of patients with ABSSSI, oritavancin was non-inferior to a glycopeptide antibiotic for clinical cure at the end of treatment in the clinically evaluable population. [...]"

**HAS**<sup>19</sup>(zuletzt abgerufen am 12. November 2024)

„[...] Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la vancomycine

Une place dans les infections sans gravité, d'étiologie staphylococcique et résistantes à la méticilline

- ORBACTIV a l'AMM dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes.
- Il ne représente pas de progrès thérapeutique par rapport à la vancomycine en raison :
  - de son profil d'activité in vitro, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine ;
  - et de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.
- Il ne peut être proposé qu'en situation d'indication formelle d'un glycopeptide, uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.
- Compte tenu des caractéristiques du produit (longue demi-vie) et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique. [...]"

**Australia**<sup>20</sup> (zuletzt abgerufen am 12. November 2024):

<sup>17</sup> [Product overview | Antimicrobial prescribing: oritavancin for acute bacterial skin and skin structure infections | Advice | NICE oritavancin \(Tenkasi\) \(scottishmedicines.org.uk\)](#)

<sup>18</sup> [Haute Autorité de Santé - ORBACTIV \(oritavancine\), antibiotique de la classe des glycopeptides \(has-sante.fr\)](#)

<sup>20</sup> <https://pch.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/PCH/General-documents/Health-professionals/ChAMP-Guidelines/Skin-and-Soft-Tissue-Infections.pdf> (last reviewed: March 2024)

CLINICAL SCENARIO	Usual duration	DRUGS/DOSES				
		Standard Protocol	Known or Suspected MRSA <sup>a</sup>	Low Risk Penicillin allergy <sup>b</sup>	High Risk Penicillin allergy <sup>b</sup>	
Cellulitis, abscess or soft tissue infection	Moderate cellulitis, abscess or soft tissue infection <b>OR</b> patient unable to tolerate oral therapy in children ≥ 4 weeks old	5 to 10 days (oral + IV)	IV <a href="#">flucloxacillin</a> 50 mg/kg/dose (to a maximum of 2 grams) 6 hourly <b>OR</b> IV <a href="#">cefazolin</a> 50 mg/kg/dose 8 hourly	<b>ADD</b> <a href="#">vancomycin</a> <sup>h</sup> to standard protocol	<a href="#">cefazolin</a> <sup>f</sup>	<a href="#">cotrimoxazole</a> <sup>d</sup>
	IV therapy is often only required for up to 48 hours. Oral switch can be considered as soon as patient is ready (clinically stable, can tolerate oral therapy, abscess drained or cellulitis improving). For oral switch options refer to mild cellulitis, abscess or soft tissue infection ≥ 4 weeks old above.					
	<a href="#">Refer to HiTH Common Conditions and Referral Pathways</a>					
Moderate to severe cellulitis suitable for management on HiTH in children ≥ 4 weeks old	5 to 10 days (oral + IV)	IV <a href="#">ceftriaxone</a> 50 mg/kg/dose (to a maximum of 2 grams) given ONCE daily	Not suitable for early HiTH referral	As per standard protocol	Discuss with Infectious Diseases	
Severe skin and soft tissue infection in children ≥ 4 weeks old	Discuss with Infectious Diseases	IV <a href="#">flucloxacillin</a> 50 mg/kg/dose (to a maximum of 2 grams) 6 hourly <b>AND</b> IV <a href="#">vancomycin</a> 15 mg/kg/dose (to a maximum initial dose of 750 mg) 6 hourly	As per standard protocol	<a href="#">cefazolin</a> <sup>f</sup> <b>AND</b> <a href="#">vancomycin</a> <sup>h</sup>	<a href="#">vancomycin</a> <sup>h</sup> <b>AND</b> <a href="#">clindamycin</a> <sup>g</sup>	
		If features of toxic shock syndrome or suspected/proven <i>Streptococcus pyogenes</i> necrotising fasciitis ADD <a href="#">clindamycin</a> <sup>g</sup> and consider early IV Immunoglobulin (IVIG) in discussion with Infectious Diseases.  In suspected/proven polymicrobial necrotising fasciitis - see below: <a href="#">Suspected or proven polymicrobial necrotising fasciitis</a>				

## Expertengutachten

Von der Zulassungsinhaberin wurde kein Expertengutachten eingereicht.

## Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin zieht im Key Facts Formular folgendes Fazit zum medizinischen Bedarf von TENKASI:

„[...] Es besteht ein Bedarf an neuartigen und wirksamen, gut verträglichen, antibakteriellen Wirkstoffen zur Behandlung von ABSSSI, insbesondere für Infektionen, die durch multiresistente und virulente Erreger wie z. B. MRSA verursacht werden. Tenkasi ist wirksam bei Gram+-Infektionen einschliesslich MRSA, aber auch bei Erregern, die gegen Vancomycin resistent sind (VRSA, VISA, VRE [Van A, Van B]). Resistenzentwicklungen stellen eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar und sind mit steigenden Gesundheitskosten und Todesfällen verbunden. Normalerweise wird der Einsatz neuer Antibiotika eingeschränkt, um eine schnelle Resistenzentwicklung gegen das neue Medikament zu vermeiden. So hat auch Swissmedic trotz vergleichbarer Wirksamkeit von Tenkasi und Vancomycin die Indikationsstellung von Tenkasi dahingehend eingeschränkt, dass es für die Initialbehandlung von ABSSSI nur angewendet werden soll, wenn die anderen empfohlenen Antibiotika nicht geeignet sind. Damit trägt Swissmedic einerseits den lokalen Empfehlungen und andererseits der Eigenschaft von Tenkasi Rechnung, ein besonderes Wirkspektrum aufzuweisen (Swissmedic, 2023). Antibiotika gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten in der Kinder- und Jugendmedizin. Im Kontext steigender bakterieller Resistenzen gegen Antibiotika wurde im letzten Jahrzehnt vermehrt der bedachte und rationale Einsatz von Antibiotika als essentiell identifiziert, um die Wirksamkeit dieser Medikamente global möglichst lange zu erhalten (Bielicki 2023). Der rationale Einsatz von Antibiotika mittels Antibiotic Stewardship Initiativen (WHO ACCESS/watch/reserve) werden zunehmend dringlicher, und neue Alternativen in der Antibiotikatherapie sind besonders in der Pädiatrie wünschenswert (WHO). [...]“

Der Medizinische Bedarf von neuen Antibiotika insbesondere mit Wirksamkeit gegen multiresistente Keime und möglichst breitem Wirkspektrum sowie guter Verträglichkeit ist gegeben.

Wie bei den Erwachsenen wird die Indikation von TENKASI bei pädiatrischen Patienten dahingehend eingeschränkt, dass es nur dann zur initialen Behandlung von ABSSSI eingesetzt werden soll, wenn die anderen empfohlenen Antibiotika nicht geeignet sind.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aufgrund der überwiegenden Anwendung im stationären Bereich werden aus Sicht des BAG alle erforderlichen Dosierungen und Packungsgrössen angeboten. Ein Platz in der Therapie von TENKASI bei ABSSSI bei pädiatrischen Patienten ist unter Einhaltung der Limitierung aus Sicht des BAG gegeben.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. September 2024 Preisen aus 4 Referenzländern (A, F, FI, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro und Fr. 1.12/GBP. Daraus resultiert folgender Preis:

	FAP	PP
Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 400 mg, 3 Durchstechflaschen	Fr. 2'063.40	Fr. 2'260.50

- ohne therapeutischen Quervergleichs (TQV),
- ohne Innovationszuschlag,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 400 mg, 3 Durchstechflaschen	Fr. 2'063.40	Fr. 2'260.50

- mit einer Limitierung:  
*„Zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeinfektion (ABSSSI) bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten und bei Erwachsenen. Dies schliesst folgende Infektionsarten ein: Cellulitis/Erysipel, Wundinfektion oder grösserer kutaner Abszess, deren Erythem bei Säuglingen (3-12 Monaten)  $\geq 15\text{cm}^2$ , Kleinkindern (1-6 Jahren)  $\geq 25\text{cm}^2$ , Kinder bis Jugendliche (7-14 Jahren)  $\geq 50\text{cm}^2$  und Erwachsenen  $\geq 75\text{cm}^2$  beträgt und  $\geq 2$  Zeichen einer systemischen Infektion vorliegen.  
Die Behandlung mit TENKASI ist nur dann angezeigt, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden und wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) verursacht ist. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Die Indikationsstellung und die Verordnung von TENKASI darf nur im Spital unter Anleitung eines Infektiologen erfolgen.“*
- ohne Auflagen.