

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dalbavancin (Xydalba®)

Advanz Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismen der Glykopeptide; Übersicht nach *Butler et al.* 2014 [13].... 8

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dalbavancin (aus *Bailey et al.* 2008; [3]) 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABSSSI	Acute bacterial Skin and Skin Structure Infections (Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
h	Stunde
NAG	N-Acetylglucosamin
NAM	N-Acetylmuraminsäure
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
spp.	Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)
VanA	Vancomycin-Resistenz-Phänotyp A
VISA	Vancomycin-intermediate S. aureus (Vancomycin-intermediär-sensibler S. aureus)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dalbavancin
Handelsname:	Xydalba®
ATC-Code:	J01XA04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15205222	EU/1/14/986/001	500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dalbavancin-Hydrochlorid (entspricht 500 mg Dalbavancin); nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 20 mg Dalbavancin. Die verdünnte Infusionslösung muss eine endgültige Konzentration von 1-5 mg/ml Dalbavancin aufweisen	1 Durchstechflasche (N1)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glykopeptidantibiotika

Zu den Glykopeptidantibiotika der ersten Generation gehören Vancomycin, das 1955 erstmals aus *Streptomyces orientalis* isoliert wurde, und Teicoplanin, welches 1982 erstmals aus *Actinoplanes teichomyceticus* gewonnen wurde [1]. Beide Substanzen wirken bakterizid gegen fast alle aerob und einige anaerob wachsende grampositive Bakterien, nicht aber gegen gramnegative. Als Reserveantibiotika können sie zur Behandlung schwerer Infektionen durch oxacillinresistente Staphylokokken und ampicillinresistente Enterokokken sowie oral verabreicht bei Enterokolitis durch toxinbildende *C. difficile*-Stämme eingesetzt werden.

Neu entwickelt wurden halbsynthetische Lipoglykopeptide, wie die Vancomycin-Analoga Telavancin (nicht mehr zugelassen) und Oritavancin (in Deutschland nicht verfügbar), und als Teicoplanin-Analogon Dalbavancin sowie das neue Glykolipodepsipeptid-Antibiotikum Ramoplanin (nicht zugelassen) [1]. Sie werden aufgrund ihres lipophilen Substituenten, der ihnen hilft, sich besser in der Zellmembran der Bakterien zu verankern, als Lipoglykopeptide bezeichnet [2].

Dalbavancin ist hochaktiv gegen grampositive Mikroorganismen [3] und zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen [4].

Chemie und Pharmakologie

Dalbavancin besitzt Strukturähnlichkeit zu Teicoplanin und leitet sich von dem natürlich vorkommenden Antibiotikum A40926 (Vorläufer-Glykopeptid) ab. Es weist jedoch mehrere

Änderungen in funktionellen Gruppen auf, die zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit führen [3]. Es ist ebenso wie Teicoplanin ein Komplex aus fünf nah verwandten Homologen. Unterschiede zwischen Teicoplanin und Dalbavancin sind eine zusätzliche Carboxylgruppe und eine terminale Methylaminogruppe [2]. Ein Chloratom ist an einer anderen Stelle positioniert, die lipophile Seitenkette ist länger und ein Acetylglukosaminrest fehlt.

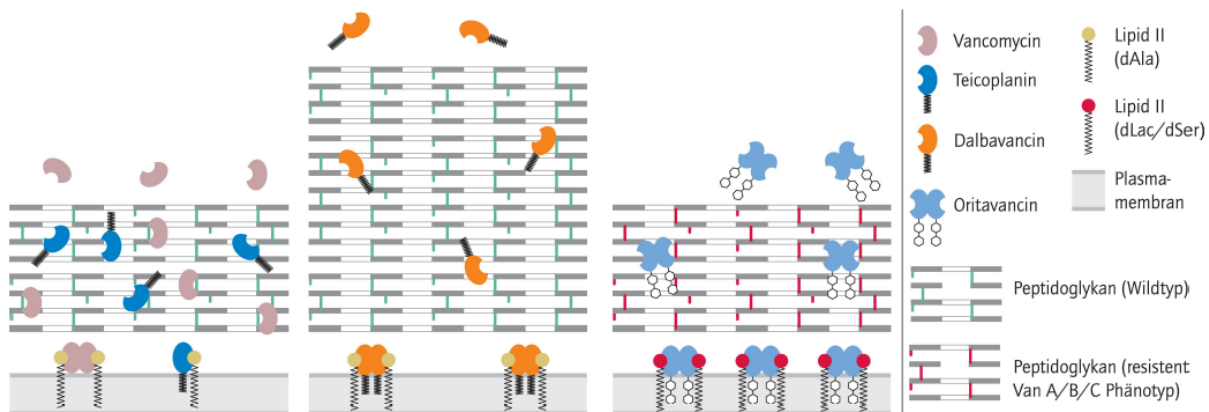
Die chemischen Modifikationen des Teicoplanin-Analogons Dalbavancin wurden vorgenommen, um die antimikrobielle Wirksamkeit und die Pharmakokinetik (PK) des Moleküls unter Beibehaltung der D-Alanyl-D-Alanin-Bindungsstelle, welche für die antimikrobielle Aktivität erforderlich ist, zu verbessern [5, 6]. Neben einer erhöhten Aktivität verfügt Dalbavancin aufgrund der Modifikationen über ein pharmakokinetisches Profil, das die einmal wöchentliche intravenöse Dosierung und die Verabreichung als Einzeldosis ermöglicht [3, 6, 7].

Wirkmechanismus

Glykopeptid-Antibiotika entfalten ihre antimikrobielle Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Dies geschieht, anders als bei den Betalaktam-Antibiotika, nicht durch die direkte Hemmung von Enzymen, sondern durch Substratbindung [2].

Die großen, starren Glykopeptidmoleküle vermitteln ihre selektive Toxizität gegen Mikroorganismen durch Bindung an die C-terminale Peptidstruktur D-Alanyl-D-Alanin der Peptidoglykan-Vorstufen (Lipid II; Abbildung 1), die einzigartig für bakterielle Zellwandvorläufer sind [5, 8-10]. Die durch Wasserstoffbrücken-Bindungen und hydrophobe Wechselwirkungen entstehenden Komplexe verhindern die durch die Enzyme Transglycosylase und Transpeptidase vermittelte Polymerisation und Quervernetzung der Peptidoglykanstränge, wodurch es zur Destabilisierung der bakteriellen Zellwand kommt [5, 9-11]. Dies führt letztlich zu einer Hemmung des Bakterienwachstums und zum bakteriellen Zelltod [4, 5, 8-10].

Die veränderte chemische Struktur verleiht den Lipoglykopeptiden zusätzliche Wirkungsmechanismen, die zu den Wirksamkeitsunterschieden bei Vancomycin-resistenten Stämmen beitragen können [12] (Abbildung 1 und Abbildung 2).

Abbildung 1: Wirkmechanismen der Glykopeptide; Übersicht nach *Butler et al.* 2014 [13]

Vancomycin: schwache Dimerisierung, Blockade des Substrats (Lipid II); Teicoplanin: keine Dimerisierung, Verankerung in der Membran (C10-Acylrest); Dalbavancin: schwache Dimerisierung, Verankerung in der Membran (C12-Acylrest), auch bei VISA (Vancomycin-intermediär-resistente *S. aureus*-Stämme). Oritavancin: starke Dimerisierung, Verankerung in der Membran (4-Chlorbiphenylrest), auch bei VRSA mit verändertem Lipid II.

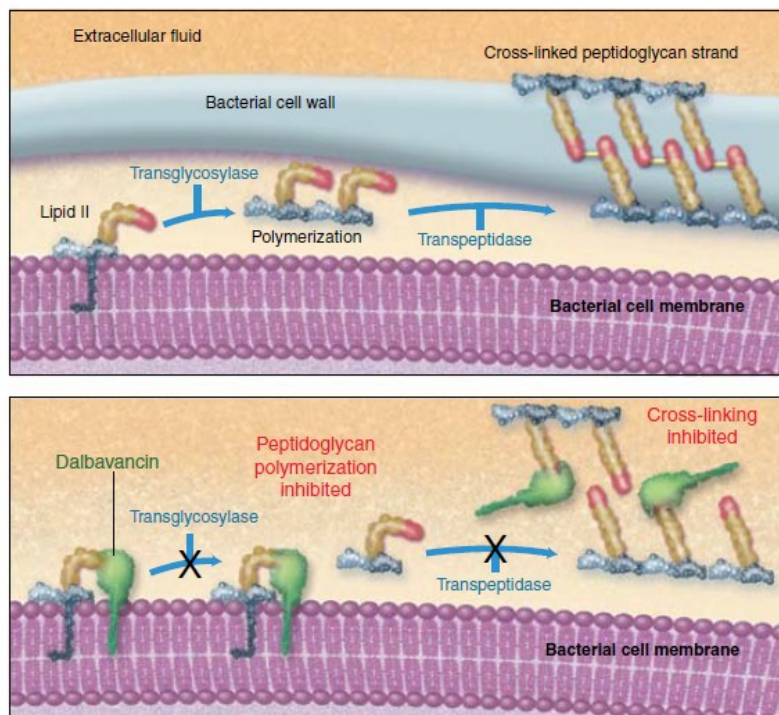
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dalbavancin (aus *Bailey et al.* 2008; [3])

Illustration von Taina Litwak, CMI; angepasst aus Am J Health-Syst Pharm. 2007; 64:2337.

Die obere Grafik bildet die normal verlaufende Zellwandsynthese eines grampositiven Mikroorganismus ab. Peptidoglykan-Stränge werden durch Transglycosylase aus Lipid II hergestellt, die resultierenden Stränge werden dann durch Transpeptidasen quervernetzt. Das untere Bild zeigt die Bindung von Dalbavancin in einem stabilen Komplex an den D-Alanyl-D-Alanin-Teil der Zellwandvorläufer.

So ist das große hydrophile Molekül Dalbavancin in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen mit den endständigen D-Alanyl-D-Alanin-Einheiten der NAM/NAG-Peptide zu bilden [3, 6, 7]. Dadurch verhindert es den Einbau von N-Acetylmuraminsäure (NAM)- und N-Acetylglucosamin (NAG)-Peptiduntereinheiten in die Peptidoglycan-Matrix, welche die Hauptstrukturkomponente der grampositiven Zellwände bildet [3, 6]. Darüber hinaus verändert Dalbavancin die Membranpermeabilität der Bakterienzelle und die RNA-Synthese.

Die Plasmaproteinbindung ist bei allen „neueren“ Glykopeptiden höher als bei Vancomycin (55 %) und reicht bei Dalbavancin bis zu 93 % [2, 4]. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der Eliminationsgeschwindigkeit der Wirkstoffe, sodass unterschiedliche Dosierungsintervalle empfohlen werden. Während Vancomycin aufgrund der kurzen Halbwertszeit von sechs Stunden zweimal täglich verabreicht werden muss, genügen bei den anderen Wirkstoffen eine einmal tägliche (Teicoplanin) bzw. eine einmal wöchentliche Infusion (Dalbavancin; Halbwertszeit: 187 h) [2, 14].

Die lange Halbwertszeit von Dalbavancin und die hohe Zielerreichung der notwendigen Wirkstoffkonzentration (PK/PD) im Gewebe rechtfertigen das vorgeschlagene Einzeldosis-Schema auch für pädiatrische Patienten. Obwohl Simulationen auch bereits nach der ersten Dosis des in der Studie DUR001-306 (NCT02814916) verwendeten Zweidosis-Schemas eine hohe Zielerreichung zeigten, wird das Einzeldosis-Schema aus Gründen des Komforts und der Compliance bevorzugt. Das Einzeldosis- und das Zweidosis-Schema von Dalbavancin zeigten in den Studien DUR001-303 (NCT02127970; [14]) und DUR001-306 eine ähnliche Sicherheit und Wirksamkeit bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ABSSSI.

Resistenzmechanismus

Die Entwicklung von gegen Dalbavancin resistenten Bakterienisolaten wurde weder in vitro, noch in Studien mit serieller Passage oder in Infektionsversuchen an Tieren beobachtet [11].

Alle gramnegativen Bakterien sind von Natur aus gegen Dalbavancin resistent [4].

Die Resistenz gegen Dalbavancin bei *Staphylococcus spp.* und *Enterococcus spp.* wird durch den Vancomycin-Resistenz-Phänotyp VanA vermittelt, der zu einer Modifikation des Zielseptids in der entstehenden Zellwand führt [4]. Eine durch VanA-vermittelte Staphylokokkenresistenz ist selten [11]. Wie In-vitro-Studien zeigen konnten, wird die Wirksamkeit von Dalbavancin von anderen Klassen von Vancomycin-Resistenz-Genen nicht beeinflusst [4].

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Dalbavancin für Vancomycin-intermediär-sensible Staphylokokken (VISA) sind höher als für vollständig Vancomycin-sensible Stämme [4]. Wenn die Isolate mit höheren Dalbavancin-MHK stabile Phänotypen darstellen und mit der Resistenz gegen andere Glykopeptide korrelieren, dann wäre der wahrscheinlichste Mechanismus eine Erhöhung der Anzahl von Glykopeptid-Zielen im entstehenden Peptidoglykan.

Kreuzresistenz zwischen Dalbavancin und anderen Antibiotikaklassen wurde bei In-vitro-Studien nicht festgestellt. Die Methicillin-Resistenz hat keinen Einfluss auf die Dalbavancin-Aktivität [4].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Xydalba ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab Geburt indiziert ^b (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	nein	02.05.2025	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung der Patientenpopulation auf pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 3 Monate.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die aktuell gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zugrunde [4].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Xydalba ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	05.12.2022 (pädiatrische Patienten) 19.02.2015 (Erwachsene)

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der SmPC von Xydalba sowie dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission entnommen [4, 15]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und dem Anwendungsgebiet wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation sowie dem *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Dalbavancin entnommen [4].

Die Beschreibung des Wirkmechanismus erfolgte unter Verwendung firmeninterner Quellen und entsprechender Fachpublikationen sowie anhand öffentlich verfügbarer Literatur, die mittels einer Recherche im Internet identifiziert worden waren.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Höck M (2020): Glykopeptidantibiotika. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF: MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE UND INFEKTIOLOGIE. [S.l.]: Springer; 971-4.
2. Flaig T, Stahlmann R (2015): Glykopeptide. Arzneimitteltherapie; 33(7)
3. Bailey J, Summers KM (2008): Dalbavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists; 65(7):599-610.

4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Xydalba, INN-dalbavancin hydrochloride Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250502166118/anx_166118_de.pdf.
5. Malabarba A, Goldstein BP (2005): Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; 55 Suppl 2:ii15-20.
6. Bennett JW, Lewis JS, Ellis MW (2008): Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft-tissue infections: a review. *Therapeutics and clinical risk management*; 4(1):31-40.
7. Food and Drug Administration (FDA) (2016): Prescribing information Dalbavancin. [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/002/362/original/021883s0031bl.pdf?1545165340.
8. Beauregard DA, Williams DH, Gwynn MN, Knowles DJ (1995): Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 39(3):781-5.
9. Nagarajan R (1991): Antibacterial activities and modes of action of vancomycin and related glycopeptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 35(4):605-9.
10. Allen NE, LeTourneau DL, Hobbs JN, Thompson RC (2002): Hexapeptide derivatives of glycopeptide antibiotics: tools for mechanism of action studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 46(8):2344-8.
11. Cipher Pharmaceuticals Inc. (2018): Product Monograph Xydalba. [Zugriff: 10.07.2023]. URL: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/002/363/original/00047194.PDF?1545165370.
12. Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagacé-Wiens PRS, et al. (2010): New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs*; 70(7):859-86.
13. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MAT, Halai R, Cooper MA (2014): Glycopeptide antibiotics: back to the future. *The Journal of antibiotics*; 67(9):631-44.
14. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J (2016): A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 62(5):545-51.
15. Europäische Kommission (EC) (2025): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 02.05.2025 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)1310 final erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Xydalba - Dalbavancin“. [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250502166118/dec_166118_de.pdf.