

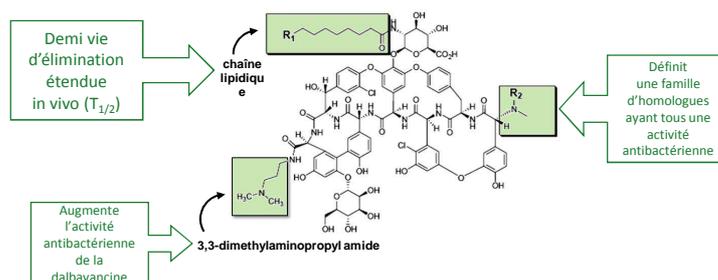
# Dalbavancine : expérience clinique

P Pavese

Juin 2018



## Dalbavancine : lipoglycopeptide bactéricide



Leidner KD et al. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12:931-942. Goldstein SP et al. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Apr. 2007, p. 1150-1154  
Bennett JW Dalbavancin review Therapeutics and Clinical Risk Management 2008 4(1) 31-40

- Lipoglycopeptide comme Oritavancin, telavancin
- La dalbavancine a une structure très proche de la teicoplanine
- inhibe la transglycosylation en se liant au substrat D-ala-D-ala de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci gram-positives. Donc empêche la fabrication du peptidoglycane

## Spectre antibiotique : Gram +

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus dysgalactiae*  
 Groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)  
 Streptocoques du groupe G  
*Clostridium perfringens*  
*Peptostreptococcus* spp.  
*E. faecalis*

Résistant : *E. faecium*

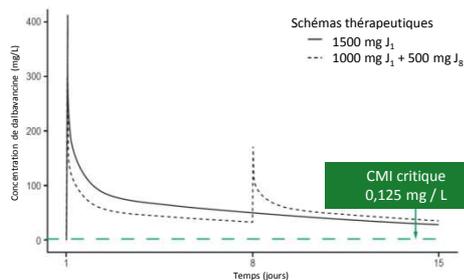
### Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

## Pharmacocinétique de la dalbavancine

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (T<sub>1/2</sub>): 372 h (333 - 405).



## Lipoglycopeptides: pharmacokinetics

parameter	VAN	ORI	TLV	TEC	DAL
Dosage	15 mg/kg	1200 mg	10 mg/kg	6 mg/kg	1000 mg
C <sub>max</sub> (mg/L)	20-50	138	93	43	287
AUC (mg.h/L)	260	1110 (24h) 2800 (tot)	668	600	3185 (24h) 23443 (tot)
(%) prot. binding	55	85	95	88-94	99
T <sub>1/2</sub> (h)	1 (β) 3-9 (γ)	14 (β) 245 (γ)	8	10 (β) 168 (γ)	346 (γ)

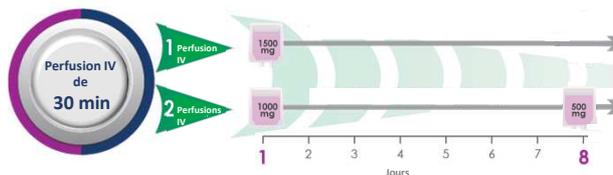
↓  
single dose  
treatment

↓  
once-a-week dose  
treatment ( 1 à 2  
doses)

## Posologie

La **dose** de dalbavancine recommandée chez l'adulte présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous est de **1500 mg** administrés:

- soit en une seule perfusion IV de 1500 mg
- soit en une perfusion IV de 1000 mg suivie d'une perfusion IV de 500 mg une semaine plus tard

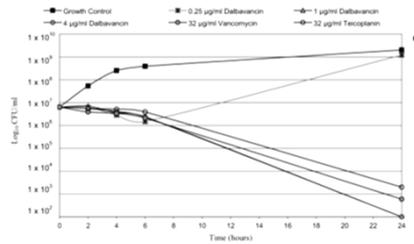


Chaque flacon contient du chlorhydrate de dalbavancine équivalent à 500 mg de dalbavancine.  
Xydalba doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables stérile, puis dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.

### Pas d'ajustement de posologie nécessaire sauf pour les insuffisants rénaux chroniques non hémodialisés régulièrement

- **Personnes âgées** : pas d'ajustement de posologie
  - **Insuffisance rénale** :
    - **IR légère à modérée** (clairance de la créatinine entre 79 et 30 ml/min) : **pas d'ajustement de posologie**
    - Si IRC avec **clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min** et **hémodialyse régulière** (3 fois /semaine) : **pas d'ajustement de posologie**
    - Si IRC avec **clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min** et **pas d'hémodialyse régulière** :
      - **Perfusion unique 1000 mg**
      - **Ou perfusion 750 mg J1 et 375 mg J8**
- (La dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse)
- **Insuffisance hépatique** :
    - IH légère (Child-Pugh A) : **pas d'ajustement de posologie**
    - IH **modérée à sévère** (Child-Pugh B&C) : **précaution** car aucune donnée disponible

## Bactéricidie de la dalbavancine



**C** *S. aureus* à sensibilité intermédiaire à la vancomycine (souche Mu50 Japan)  
 CMI : dalbavancine 0,5 µg/ml  
 teicoplanine 4 µg/ml  
 vancomycine 4 µg/ml

Leuthner K D et al. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12:931-940  
 Goldstein BP et al. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Apr. 2007, p. 1150-1154

Etudes de bactéricidie sur sept souches (deux souches de SAMS, trois souches de SARM, une souche VISA et une souche de *S. pyogenes*) :

Diminution > 3 log<sub>10</sub> de toutes les souches après exposition > 1 g / ml de dalbavancine pendant 24 h.

## Essais cliniques DISCOVER

### Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous Essais cliniques DISCOVER



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

Date d'examen par la Commission : 14 décembre 2016

dalbavancine

XVDALBA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

BY (CP : 34019 330 248 3 6)  
 Laboratoire CORREVID



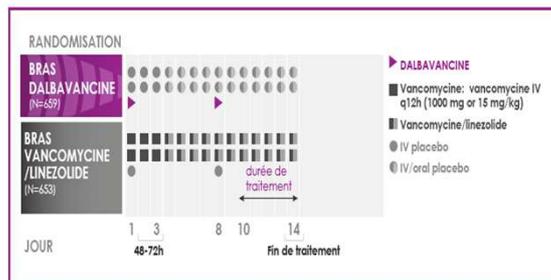
Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilson, M.D., George H. Talbot, M.D., Saluja Pattanayak, M.D., Anita F. Dal, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

## Design des études DISCOVER

■ Deux études de non-infériorité (seuil delta 10%) multicentriques, randomisées, en double aveugle et double placebo de designs similaires adulte avec infection cutanée

- DISCOVER 1 (573 patients)
- DISCOVER 2 (739 patients)



■ Bras dalbavancine :  
1000 mg IV J<sub>1</sub>  
500 mg IV J<sub>8</sub>

■ Bras comparateur :  
vancomycine IV 2 fois/j  
(1000 mg ou 15 mg/kg)  
pendant 3-14 j  
avec possibilité de passer  
au linézolide oral  
(600 mg 2 fois/j)  
après au moins 72 h

11

## Principaux critères d'inclusion

- patients adulte atteints d'une cellulite, d'un abcès ou d'une infection de plaie dont la taille des lésions est  $\geq 75 \text{ cm}^2$  et à l'inclusion au moins un signe de maladie systémique suivant :
  - Température  $\geq 38^\circ \text{ C}$
  - GB  $> 12\,000$  cellules /  $\text{mm}^3$ , ou
  - Leucocytes immatures  $\geq 10\%$

12

## Critères de non inclusion

- Principaux critères de non inclusion:
  - Etat de choc prolongé
  - Patients présentant des signes évidents de méningite, de fasciite nécrosante, de gangrène gazeuse, de gangrène, d'arthrite septique, d'ostéomyélite, d'infection endovasculaire, comme des signes cliniques et/ou échocardiographiques d'endocardite ou de thrombophlébite septique.
  - Infection au point d'entrée d'un cathéter veineux
  - Infection de pied diabétique, abcès péri-rectal ou ulcère de décubitus
  - Patient porteur d'un dispositif médical infecté
  - Bactériémie à Gram-négatif, même en présence d'une infection par des germes à Gram-positif ou d'une bactériémie à Gram-positif.
  - Patients dont l'IBAPTM était la conséquence de brûlures profondes affectant toute l'épaisseur de la peau ou une partie de celle-ci.
  - Patients atteints d'une infection affectant un membre, avec des signes d'ischémie critique de ce membre.
  - Patients atteints d'une IBAPTM telle qu'une cellulite/érysipèle superficiel/simple, une lésion impétigineuse, un furoncle ou un abcès simple, ne nécessitant qu'un drainage chirurgical pour guérir.
  - Antibiotique préalable, administré par voie systémique ou topique, dans les 14 jours précédant la randomisation

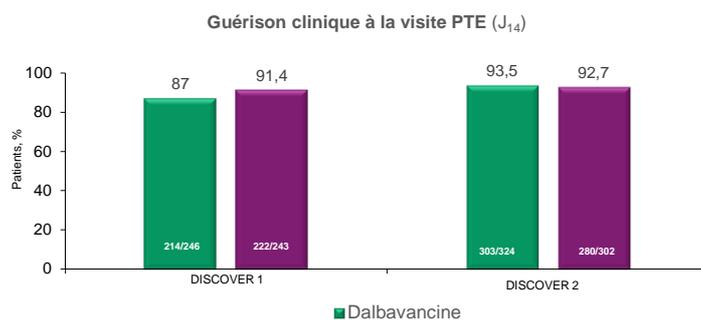
## Critères de non inclusion (suite)

- Affection concomitante nécessitant une antibiothérapie susceptible d'interférer avec l'évaluation du médicament à l'étude dans le cadre de l'affection étudiée.
  - Nécessité anticipée d'une antibiothérapie d'une durée supérieure à 14 jours.
  - Patients mis en chambre hyperbare en traitement d'appoint de l'IBAPTM.
  - Réalisation de plus de 2 interventions chirurgicales (définies comme des actes exécutés dans des conditions d'asepsie et ne pouvant être réalisés au lit du patient) pour l'IBAPTM ou patients susceptibles d'avoir besoin de plus de 2 interventions de ce type.
  - Affections médicales dans lesquelles l'inflammation chronique pourrait fausser l'évaluation de la réponse clinique au traitement, même après le succès de celui-ci (par ex., dermatite de stase chronique des membres inférieurs).
  - Nombre absolu de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.
  - Existence confirmée ou suspectée d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine avec un nombre de cellules CD4+ < 200/mm<sup>3</sup> ou patients présentant un tableau définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ancien ou actuel avec nombre de CD4 inconnu.
  - Patients ayant récemment subi une greffe de moelle osseuse (hospitalisation post-greffe).
  - Patients qui recevaient des corticoïdes oraux > 20 mg de prednisolone/jour (ou équivalent) ou qui recevaient des médicaments immunosuppresseurs après une transplantation d'organe.
  - Patients qui recevaient un médicament antipyrétique quotidiennement (par ex., prise quotidienne de naproxène), dont le traitement ne pouvait pas être modifié au cours des 3 premiers jours de traitement par le médicament à l'étude.

## Cadre et lieu des études

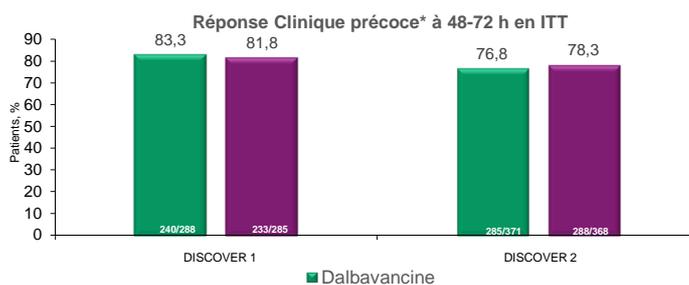
	Etude DUR001-301	Etude DUR001-302
Cadre et lieu des études	54 centres dans 7 pays : USA (27 centres), Canada, Croatie, Georgie, Serbie, Russie et Ukraine	86 centres dans 14 pays : USA (22 centres), en Europe (Lettonie, Ukraine, Russie, Hongrie, Roumanie, Lituanie, Estonie, Bulgarie et Slovaquie), Corée du Sud, Taiwan, Afrique du Sud et Israël
	Date : 16 avril 2011 au 7 novembre 2012.	Date : 26 septembre 2011 au 27 décembre 2012.

## Dalbavancine est non inférieure à Vancomycine/Linezolide



## Résultats des études DISCOVER 1 et DISCOVER 2 pour la Réponse Clinique précoce à 48-72 h en ITT (critère d'évaluation secondaire EMA et principal pour FDA)

Un succès était défini, pour l'évaluation par l'investigateur, par la résolution ou l'amélioration de tous les signes de l'infection telle qu'elle n'a pas nécessité la prescription d'autres traitements antibactériens.



17

## Résumé de la tolérance des études DISCOVER 1 et DISCOVER 2

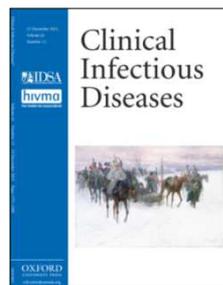
Événements indésirables survenus à une fréquence  $\geq 2\%$  chez les patients traités par la dalbavancine

Événements indésirables (%)	Etudes de phase III DUR001-301/302	
	Dalbavancine	Vancomycine/Linézolid
Nausées	4,1	4,3
Céphalées	3,8	3,5
Diarrhée	1,2	2,9
Douleur au site de perfusion	0,3	0,5
Infection voies respiratoires supérieures	0,5	0,2
Vertiges	1,2	0,9
Douleur oropharyngée	0,2	0,3
Fièvre	1,2	1,1
Augmentation de la température	0	0,2
Douleur de dos	0,2	0,6
Toux	0,5	0,5
Vomissements	1,7	1,5
Fatigue	0,2	0,5
Erythème au site de perfusion	0,2	0,5
Congestion nasale	0,2	0,2
Constipation	1,8	1,7
Rash	1,5	1,4

18

## Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

### Essai clinique dalbavancine dose unique



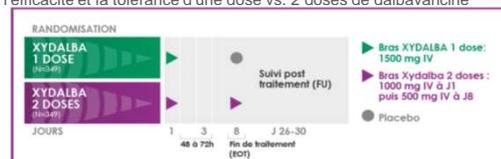
#### A Randomized Clinical Trial of Single Dose vs Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection

MW Dunne, S Puttagunta, P Giordano, D Krievins, M Zelasky, and J Baldassarre

Clin Infect Dis. 2016 Mar 1;62(5):545-51

## Etude dalbavancine dose unique Design de l'étude

- Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, de non-infériorité pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose vs. 2 doses de dalbavancine

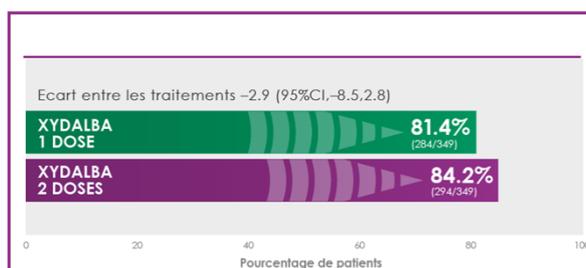


- 698 patients adultes avec infection cutanée randomisés
- Critères d'inclusion des patients: patients atteints d'une cellulite, d'un abcès ou d'une infection de plaie dont la taille des lésions est  $\geq 75$  cm<sup>2</sup> et à l'inclusion au moins un signe de maladie systémique suivant :
  - Température  $\geq 38$  ° C
  - GB > 12 000 cellules / mm<sup>3</sup>, ou
  - Leucocytes immatures  $\geq 10\%$

## Etude dalbavancine dose unique Réponse Clinique précoce à 48–72 h

Critère d'évaluation principal:

Réponse Clinique précoce définie par l'absence de traitement de recours pour l'IBAPTM avant la visite précoce, et par la diminution de la surface de la lésion de  $\geq 20\%$ , 48-72 heures après le début du traitement à l'étude dans la population ITT (critère principal FDA).



21

## Etude dalbavancine dose unique Tolérance

	Dalbavancine Dose unique (N=349)		Dalbavancine 2 doses (N=346)	
	Imputable au traitement	Non imputable	Imputable au traitement	Non imputable
Patients ayant présenté au moins 1 EI, n (%)				
Nombre d'EI	36	79	31	88
Patients avec au moins 1 EI	25 (7,2)	45 (12,9)	26 (7,5)	43 (12,4)
Nausées	6 (1,7)	6 (1,7)	5 (1,4)	2 (0,6)
Céphalées	3 (0,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)
Vomissements	4 (1,1)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
Diarrhées	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Vertiges	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0
Cellulite	0	1 (0,3)	0	5 (1,2)
Frissons	0	0	2 (0,6)	2 (0,6)
Infection localisée	0	0	0	5 (1,4)

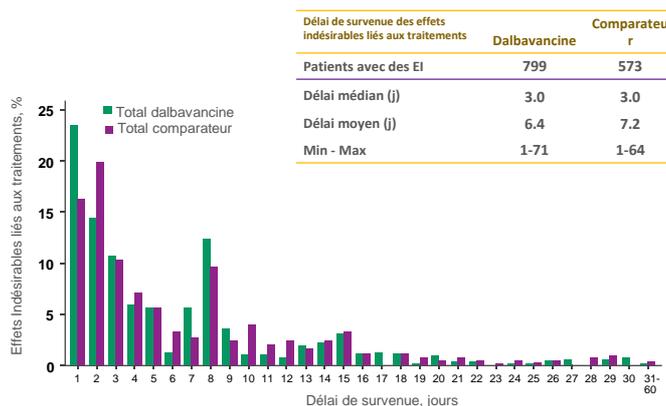
22

## Résumé de la tolérance dans les essais de phase II/III de la dalbavancine

- Essais cliniques de phases II et III
- n= 2 473
- dalbavancine 1 500 mg J1 ou 1 000 mg J1 + 500 mg J8
- Effets indésirables fréquents (  $\geq 1$  %) :
  - Nausées (2,4 %)
  - Diarrhée (1,9 %)
  - Céphalées (1,3 %)
- Généralement de sévérité légère à modérée.

23

## Délai de survenue des effets indésirables liés aux traitements dans les essais de phase 2/3 de la dalbavancine



24

## SMR / ASMR

- **SMR :**

**Important** dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM), 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.**

- **ASMR :** 5

En dépit de la simplification du schéma d'administration et compte tenu :

- 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,**

la Commission considère que XYDALBA **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine** dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte.

## Coût

- 140 E/j
- ....donc pour 15 jours 2100 E

## A Grenoble

Aucune utilisation dans le cadre de l'AMM

## A Grenoble

- 8 patients traités par dalbavancine hors AMM en 6 mois
- 1 EI à *S epidermidis* sur valve mécanique récusée à la chirurgie
- 7 ostéites ou ostéo-arthrites chroniques sur matériel à germes résistants
- Chez des patients ayant présenté des intolérances cliniques ou biologiques

## Exemple de Mme B Elisabeth

Patiente de 70 ans

ATCD : cancer sein droit 2010 (chir-RTE-chimio); CIA, flutter, AVK, HTA

PTG gauche en 2013

PTG D en 2012; infection précoce, lavage +ATB

Changement de prothèse en 2014, 2016

Allergie pénicilline et vancomycine

Consulte pour douleur chronique +descellement automne 2017



## Changement de prothèse en un temps

### 1. *Staphylococcus epidermidis*

	1
Oxacilline	S
Kanamycine	R
Tobramycine	R
Gentamicine	R
Tétracycline	R
CMI Et est Doxycycline:	R 3 mg/l
Tigécycline	S
Erythromycine	R
Clindamycine	R
Pristinamycine	I
Daptomycine	S
Quinup/dalfop	S
Teicoplanine	S
Vancomycine	S
CMI Et est Dalbavancine:	S 0,094 mg/l
Rifampicine	R
Triméthoprim sulfaméthoxazole	R
Linézolide	S
Ciprofloxacine	R
Moxifloxacine	R
Lévofloxacine	R
Fosfomycine	R
Fucidine	R

## Prise en charge

Céfazoline IV

À J7 : fièvre, éruption et insuffisance rénale aiguë

Linézolide

À J21 : anémie et thrombopénie

Dalbavancine 1500 à JJ1 puis 500 mg/semaine pdt 2 mois

Picc line, HDJ

Soit 3 mois de tt au total. Arrêt le 9 novembre

Marche, va bien, CRP à 5 mg/l

Infection contrôlée

Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis

84 rats

Yoav Barnea<sup>1</sup>†, Anat Lerner<sup>2</sup>†, Asaf Aizic<sup>3</sup>, Shiri Navon-Venezia<sup>4</sup>, Eleanor Rachi<sup>2</sup>, Michael W. Dunne<sup>5</sup>, Sailaja Puttagunta<sup>5</sup> and Yehuda Carmeli<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic Surgery, Tel Aviv Medical Center, 6 Weizmann Street, Tel Aviv, Israel; <sup>2</sup>Division of Epidemiology and the National Center for Antibiotic Resistance, Tel Aviv Medical Center, 6 Weizmann Street, Tel Aviv, Israel; <sup>3</sup>Department of Pathology, Tel Aviv Medical Center, 6 Weizmann Street, Tel Aviv, Israel; <sup>4</sup>Department of Molecular Biology, Ariel University, Ariel, Israel; <sup>5</sup>Durata Therapeutics, Inc., 322 East Main Street, Branford, CT 06405, USA

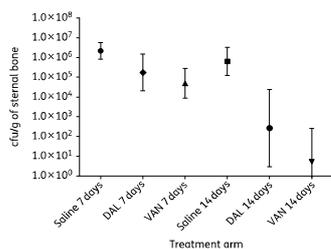


Figure 1. Geometric means and 95% CIs of *S. aureus* sternal bone cfu counts. VAN, vancomycin; DAL, dalbavancin.

Table 1. Concentrations of dalbavancin<sup>®</sup> in sternal and femoral bones in rats

Sample	Number of samples	Days of dosing	Concentration, µg/g	Range, µg/g (SD)
Sternum	10	4	9.5	5.7–12.6 (2.7)
Femur	10	4	7.5	4.4–12.4 (2.6)
	4	6	9.2	6.8–10.9 (1.8)
	4	10	10.7	8.3–15.9 (3.5)

\*Rats were dosed with dalbavancin intraperitoneally (20 mg/kg on day 1 followed by 10 mg/kg per day).

Dalbavancine et biofilm

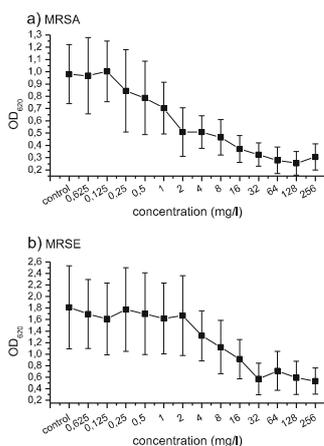


Fig. 1 Mean OD<sub>620</sub> for MRSA (H<sub>0</sub>OD<sub>620</sub> = 0.579; SD<sub>0</sub>OD<sub>620</sub> = ± 0.186) and MRSE (H<sub>0</sub>OD<sub>620</sub> = 0.952; SD<sub>0</sub>OD<sub>620</sub> = ± 0.318) in biofilms incubated with dalbavancin and TSB in decreasing concentrations measured with BEPII-Photometer

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2017) 36:677–688  
DOI 10.1007/s10996-016-2345-z



ORIGINAL ARTICLE

Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)

D. Knast<sup>1</sup> · S. Tobudic<sup>1</sup> · S. C. Cheng<sup>2</sup> · D. R. Bellamy<sup>3</sup> · F. Thalhammer<sup>1</sup>

GUZEK *et al. Journal of Cardiothoracic Surgery* (2018) 13:3  
DOI 10.1186/s13019-017-0690-5

Journal of  
Cardiothoracic Surgery

**CASE REPORT** **Open Access**

**Dalbavancin treatment in a deep sternal wound MRSA infection after coronary artery bypass surgery: a case report** 

Aneta GUZEK<sup>1</sup>, Grzegorz SUWALSKI<sup>2</sup>, Dariusz TOMASZEWSKI<sup>3\*</sup> and Zbigniew RYBICKI<sup>3</sup>

1500 mg à J1 et J14

**American Journal of Case Reports**

e-ISSN 1941-5923  
© Am J Case Rep, 2017; 18: 1315-1319  
DOI: 10.12659/AJCR.905930

Received: 2017.06.26  
Accepted: 2017.08.23  
Published: 2017.12.09

**Multiple Weekly Dalbavancin Dosing for the Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Case Report**

<p><small>Authors' Contribution:</small> Study Design: A Data Collection: B Statistical Analysis: C Data Interpretation: D Manuscript Preparation: E Literature Search: F Funds Collection: G</p>	<p><b>ABDEF 1 Thamer A. Almgour</b> <b>ABDEF 2 Valerie Fletcher</b> <b>DEF 3 Mohammed Alessa</b> <b>DEF 4 Abdullah A. Alhifany</b> <b>ABDEF 5 Deanne Tabb</b></p>	<p><small>1 Department of Pharmacotherapy and Experimental Therapeutics, University of North Carolina at Chapel Hill Eshelman School of Pharmacy, Chapel Hill, NC, U.S.A. 2 Infectious Diseases Physician, Columbus, GA, U.S.A. 3 College of Pharmacy, King Saud bin Abdulaziz University for Health Science, Riyadh, Saudi Arabia 4 Department of Pharmacy Practice and Science, University of Arizona College of Pharmacy, Tucson, AZ, U.S.A. 5 Department of Infectious Diseases Pharmacy, Midtown Medical Center, Columbus Regional Health, Columbus, GA, U.S.A.</small></p>
---	---	--

JO : 1500  
Puis 500 mg/semaine pdt 6 semaines

## Au vu de ce succès, on recommence

- Mme D Assunta; femme de 62 ans
- 3<sup>ème</sup> infection sur PTG
- Intolérance au linézolide



1. *Staphylococcus epidermidis*
2. *Corynebacterium jeikeium*.

	1	2
Pénicilline G (D)	-	R
Amoxicilline (D)	-	R
Oxacilline	R	-
Kanamycine	R	-
Iobramycine	R	-
Gentamicine	R	-
Gentamicine (D)	-	R
Tétracycline	S	S
Tétracycline (D)	S	S
Tigécycline	S	-
Chloramphénicol	S	-
Erythromycine	R	-
Clindamycine	R	-
Clindamycine (D)	-	R
Pristinamycine	S	-
Daptomycine	S	-
Quinup/dalfop	S	-
Teicoplanine	S	-
Vancomycine	S	-
Vancomycine (D)	S	S
CMI Etest Dalbavancine:		
Rifampicine	R	R
Rifampicine (D)	R	R
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S	-
Trimétoprime sulfaméthoxazole (D)	S	-
Linézolide	S	-
Linézolide (D)	-	S
Ciprofloxacine	R	-
Ciprofloxacine (D)	-	R
Moxifloxacine	R	-

## 4 autres patients

- Ostéite chronique
- SCN résistants
- Tolérance excellente
- Infection contrôlée
- Traitement terminé pour 3 patients en cours pour les autres



### Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,<sup>a</sup> Sailaja Puttagunta,<sup>a</sup> Craig R. Sprenger,<sup>a\*</sup> Chris Rubino,<sup>b</sup> Scott Van Wart,<sup>b</sup> James Baldassarre<sup>a</sup>

Durata Therapeutics, Inc., Branford, Connecticut, USA<sup>a</sup>; Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA<sup>b</sup>; PRACS Institute, Ltd., Fargo, North Dakota, USA<sup>c</sup>

TABLE 1 Dalbavancin PK parameters after multiple dosing<sup>a</sup>

Parameter	Results in:		
	Cohort I (4th infusion)	Cohort II (6th infusion)	Cohort III (8th infusion)
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/ml)	10,203 (14.9)	12,292.79 (17.8)	12,173 (17.7)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	160.0 (14.0)	187.0 (13.1)	179.7 (11.0)
C <sub>min</sub> (µg/ml)	33.0 (19.3)	42.9 (17.4)	40.2 (20.0)
T <sub>1/2α</sub> (median [range]) (h)	0.5 (0.5–1.0)	0.5 (0.5–0.5)	0.5 (0.5–1.0)
Accumulation ratio (R)	0.89 (10.7)	0.96 (12.5)	0.91 (17.0)

<sup>a</sup> On day 1, subjects received 1,000 mg of dalbavancin i.v. over 30 min, followed by 500 mg i.v. over 30 min weekly for a total of 4 weekly infusions (cohort I), 6 weekly infusions (cohort II), or 8 weekly infusions (cohort III). Results are means (standard deviations [SD]) unless otherwise indicated.

TABLE 3 Summary of treatment-emergent adverse events

TEAE <sup>a</sup>	Results (no. [%] of patients) in:			
	Cohort I (n = 6)	Cohort II (n = 6)	Cohort III (n = 6)	Total (n = 18)
At least 1	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (38.9)
Related to the study drug	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	2 (11.1)

<sup>a</sup> Treatment-emergent adverse events.

Pas d'EI avec injections répétées

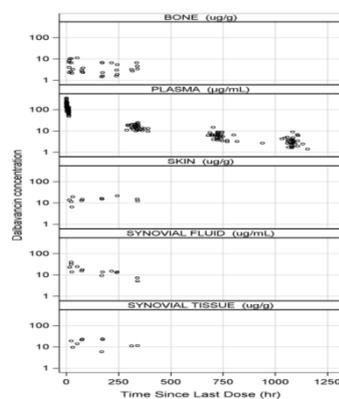


FIG 2 Dalbavancin concentrations in plasma, bone, and related tissues. Semi-log scatterplots; one skin concentration and eight synovial tissue concentrations were greater than the upper limit of quantification of the assay and do not appear in these plots.

*Unapproved Indication*

## A Phase 2, Single-center, Open-label, Randomized, Comparator-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Dalbavancin Versus Active Comparator in Adult Subjects With Osteomyelitis Known or Suspected to be Due to Gram- Positive Organisms (DAL-MD-04)

Dalbavancin is not indicated for the treatment of Osteomyelitis.  
The recommended dose of dalbavancin in adult patients with ABSSSI is 1500 mg administered as either a  
single infusion of 1500 mg or as 1000 mg followed one week later by 500 mg.  
Correveo can only recommend the use of Xydalba in accordance with your local prescribing information

*Unapproved Indication*

## Distribution levels of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue are potentially therapeutically relevant - Phase 1 study results

Tissue	Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) postdose that samples were collected					
	12 hrs (0.5 day)	24 hrs (1 day)	72 hrs (3 days)	168 hrs (7 days)	240 hrs (10 days)	336 hrs (14 days)
Plasma (µg/ml) <sup>a</sup>	85.3 (18.9); 31	ND <sup>b</sup>	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) <sup>c</sup>	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) <sup>c</sup>	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) <sup>c</sup>	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

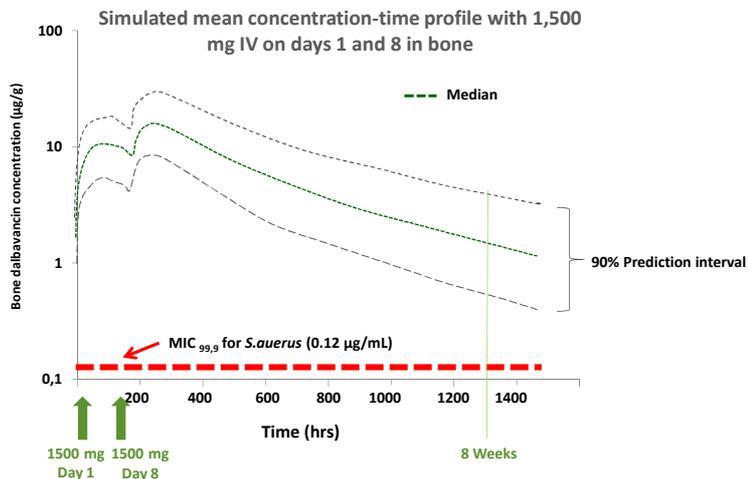
<sup>a</sup> Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.  
<sup>b</sup> ND, not done.  
<sup>c</sup> Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 g/unit.

The bone penetration study was an open-label, single-dose, safety, tolerability, and PK study of bone, synovium, synovial fluid, skin, and plasma concentrations of dalbavancin. Thirty subjects with five enrolled into each of six cohorts received 1,000 mg of dalbavancin, infused for 30 min at 0.5, 1, 3, 7, 10, or 14 days before elective orthopaedic surgery.

Dunne MW, et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1849–1855

Unapproved Indication

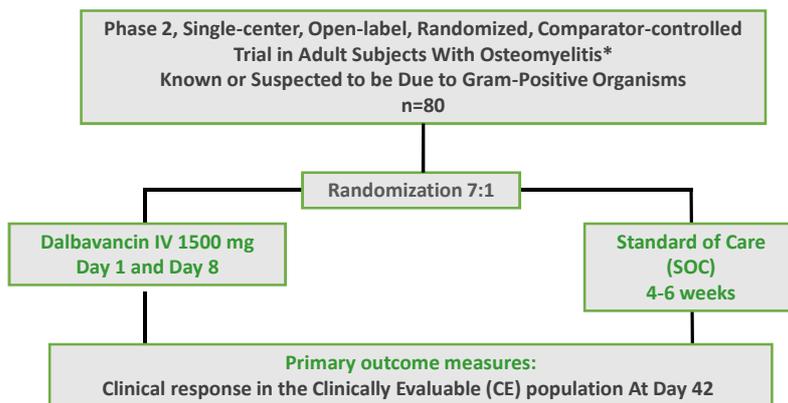
## Pharmacokinetic Modeling For Dose Determination in Osteomyelitis



Adapted from Dunne MW, et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1849–1855

Unapproved Indication

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study (DAL-MD-04); Study Design:



\*first episode of osteomyelitis  
 Adjunctive aztreonam was permitted for presumed coinfection with a gram-negative pathogen, and a switch to an oral antibiotic for gram-negative coverage was allowed after clinical improvement  
 Patients with gram-negative pathogens only in bone cultures at baseline were discontinued from study drug per protocol and received gram-negative coverage, while remaining in the safety population

Sponsor: Durata Therapeutics Inc., an affiliate of Allergan plc

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02685033

Unapproved Indication

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study

### Key Inclusion and Exclusion criteria:

#### Inclusion criteria

- Diagnosis of **first episode of osteomyelitis** defined as
  - **pain or point tenderness** on palpation, or probing to bone AND
  - **Elevated CRP** levels AND
  - **X-ray or MRI** consistent with osteomyelitis or Gram-positive cocci documented on baseline Gram-stain from bone specimen

#### Exclusion criteria

- **>24 hours of IV antibacterial** therapy for osteomyelitis **within 96 hours** of randomization, unless pathogen isolated was documented to be MRSA that was resistant to administered antibiotic
- **Prosthetic material at site of infection**
- **Prior episode of osteomyelitis** or failed therapy for osteomyelitis
- **Osteomyelitis associated with**
  - Burn wound
  - Sacral decubitus ulcer
  - Multiple sites of osteomyelitis
  - Concomitant endocarditis
  - Concomitant necrotising fasciitis
- **Septic arthritis non-contiguous** to osteomyelitis
- Gram-negative bacteremia

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

Unapproved Indication

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study

### Baseline Demographics, Safety Population:

Characteristics	Dalbavancin, N=70	SOC, N=10
Age, mean $\pm$ SD, years (range)	49.2 $\pm$ 13.3 (26-79)	54.4 $\pm$ 15.3 (29-79)
Male, n (%)	59 (84.3)	5 (50.0)
Race, n (%)		
White	70 (100)	10 (100)
Black	0	0
Other	0	0
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic/Latino	70 (100)	10 (100)
Hispanic/Latino	0	0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )		
Mean $\pm$ SD	26.1 $\pm$ 5.1	30.7 $\pm$ 7.4
Median (Range)	24.7 (18.6–40.1)	33.8 (21.6–40.3)
History of Diabetes Mellitus, n (%)	10 (14.3)	5 (50.0)
Debridement, n (%)	70 (100)	10 (100)
Vacuum-assisted closure of wound, n (%)	8 (11.4)	3 (30)
Skin graft, n (%)	1 (1.4)	1 (10)
Aztreonam use, n (%)	8 (11.4)	1 (10)
Diabetic foot infection, n (%)	4 (5.7)	1 (10.0)

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

*Unapproved Indication*

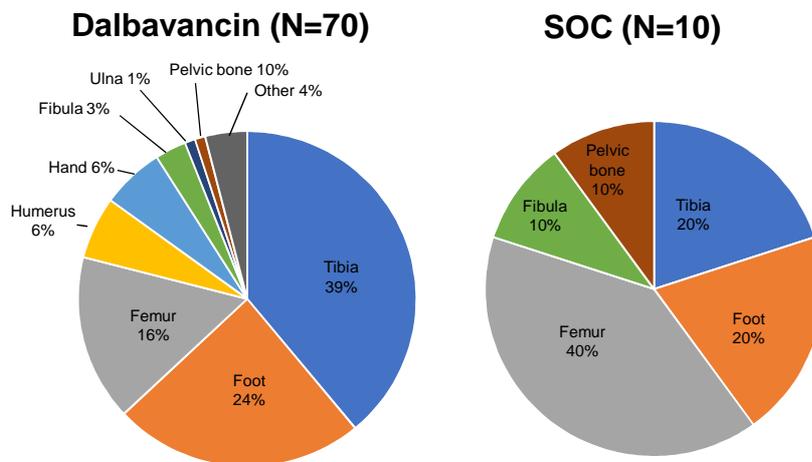
## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study Site of Osteomyelitis, Safety Population

Site (%)	Dalbavancin, N=70	SOC N=10
Tibia	39	20
Foot	24	20
Femur	16	40
Humerus	6	0
Hand	6	0
Fibula	3	10
Ulna	1	0
Pelvic bone	1	10
Other	4	0

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

*Unapproved Indication*

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study Site of Osteomyelitis, Safety Population



Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

Unapproved Indication

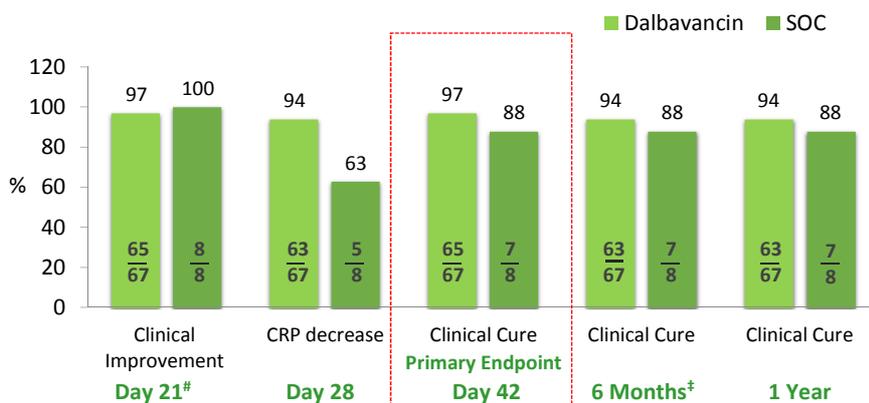
## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study Baseline Pathogens, Safety Population:

Pathogens in Bone, n (%)*	Dalbavancin, N=70	SOC, N=10
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	38 (54.3)	5 (50.0)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	4 (5.7)	1 (10.0)
Coagulase-negative Staphylococci		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (8.6)	2 (20.0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (5.7)	0
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (2.9)	0
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	1 (1.4)	0
<i>Staphylococcus simulans</i>	1 (1.4)	0
Enterococci		
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (10.0)	1 (10.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1.4)	0
Anaerobes	9 (12.9)	1 (10.0)
Streptococci		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1.4)	1 (10.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1 (1.4)	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (1.4)	0
Other Gram-positive pathogens		
<i>Corynebacterium striatum</i>	2 (2.9)	1 (10.0)
<i>Aerococcus viridans</i>	1 (1.4)	0
<i>Globicatella species</i>	1 (1.4)	0
<i>Micrococcus luteus</i>	1 (1.4)	0
Mixed (Gram-positives and Gram-negatives)	11 (15.7)	2 (20.0)

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

Unapproved Indication

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study Efficacy: (mITT POPULATION\*)



CRP=C-reactive protein  
mITT=modified intent-to-treat  
SOC=standard of care

\*3 patients on dalbavancin and 2 patients on SOC had only gram-negative pathogens isolated from bone culture and were therefore excluded from mITT and efficacy analysis per study protocol  
<sup>#</sup>2 patients on dalbavancin were lost to follow-up before Day 21 visit; both had clinical improvement (decreased pain and point tenderness) at Day 8 visit  
<sup>‡</sup>1 patient on SOC was lost to follow-up before Month 6 visit; he was clinical cure at Day 42 visit

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

*Unapproved Indication***Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study****Length of Hospital Stay and Antibiotic Treatment (mITT Population):**

Outcome	Dalbavancin N=67	SOC N=8
Length of hospital stay, days		
Mean $\pm$ SD	15.8 $\pm$ 7.1	33.3 $\pm$ 14.2
Median (Range)	15.0 (8-38)	30.5 (11-56)
Days of antibiotic treatment		
Mean $\pm$ SD	2.0 $\pm$ 0	31.6 $\pm$ 7.0
Median (Range)	2 (2-2)	29 (29-49)
Total IV Infusion duration, hours		
Mean $\pm$ SD	1.0 $\pm$ 0.02*	101.3 $\pm$ 20.8
Median (Range)	1.0 (1.0-1.1)*	112.6 (66.9-113.3)

\*All patients in the mITT population received both doses of dalbavancin at Day 1 and Day 8 (over approximately 30 minutes [range 29-32 minutes])

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

*Unapproved Indication***Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study****Safety:**

Characteristics	Dalbavancin n/N (%)	SOC n/N (%)
Patients experiencing $\geq$ 1% of the following:		
• TEAE	10/70 (14.3)	0/10 (0)
• TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0/70 (0)	0/10 (0)
• Drug related TEAE	1/70 (1.4)	0/10 (0)
• Serious TEAE	2/70 (2.9%) <sup>†</sup>	0/10 (0)

TEAE=treatment-emergent adverse event; SOC=standard of care

<sup>†</sup>Both serious TEAEs were not related to study drug and occurred after Day 42 (primary endpoint)

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

Unapproved Indication

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study

### Conclusions:

- **The long half-life de dalbavancin and high bone penetration of dalbavancin allows a 2-dose treatment with 1500mg Dalbavancin on Day 1 and Day 8**
  - Maintaining serum and bone concentrations above MIC90 for most Gram-positive pathogens (including *S. aureus*) over at least 42 days
- **2-dose regimen offers advantages for patients and physicians**
  - No need for prolonged IV access
  - Optimises treatment compliance for therapy durations of 4-6 weeks
- **Dalbavancin was well tolerated**
- **Favourable and durable clinical benefit**
  - 94% clinical cure at 1 year

Rappo U et al. ECCMID 2018, O0697; 21-24 April 2018, Madrid, Spain

## Mr S André

Patient de 78 ans

ATCD : RVM 2004; AVC ischémique sylvien G, séquelles neurologiques + épilepsie, SAS, DNID; HTA

El sur valve mécanique à *S epidermidis* résistant

Végétation de 7 mm sur versant atrial de la valve mitrale

Aggravation des troubles neurologiques : nouvel AVC ischémique (a cérébrale moyenne G)

Abcès splénique

Vancomycine +rifampicine

Indication chirurgicale non retenue en RCP (euroscore II > 10; confusion ++)

Relai daptomycine +rifampicine pour 6 semaines puis envisager tt suspensif en fonction évolution (doxy?)

Demande forte de la famille de prise en charge au domicile, dapto pas possible

Dalbavancine en HDJ + RIF

Puis doxycycline en suspensif

stable

## Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna

Selma Tobudic Christina Forstner Heinz Burgmann Heimo Lagler Michael Ramharther Christoph Steining Matthias (G) Vossen Stefan Winkler Florian Thalhammer

*Clinical Infectious Diseases*, ciy279, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy279>

27 EI à CGP

Succès clinique 92,6%

24/27 traitées par Dalbavancine après contrôle phase bactériémique

Table 1

Duration of DALB Therapy	Pat No.	Types of IE	Pathogen	Duration of therapy prior DALB (weeks)	Reason to change of therapy to DALB	Failure of DALB treatment	Side effects	weekly regime (once/two)
1 week (n=1)	1	Prosthetic valve	<i>E. faecalis</i>	VAN (3)	Not documented	No	No	Once
2 weeks (n=3)	2	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX + FOSF (2) CEFAZ + DAP (4)	Poor venous access	No	No	Once
	3	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+DAP (5)	OPAT	No	No	Two
	4	Native valve	<i>S. aureus</i>	CEFT+DAP (4)	Poor venous access	No	No	Two
4 weeks (n=5)	5	Native valve	<i>E. faecalis</i>	CEFT+AMP (2)	OPAT	No	No	Once
	6	Prosthetic valve	<i>Streptococcus equi</i>	PEN G (1)	OPAT	No	Nausea	Two
	7	CDE	<i>S. epidermidis</i>	CEFAZ+POSF (4)	OPAT	No	No	Two
	8	CDE	<i>S. epidermidis</i>	DAP (4)	OPAT	No	No	Two
	9	Native valve	<i>Streptococcus mitis</i>	CEFT+GEN (2)	OPAT	No	No	Two
6 weeks (n=10)	10	Prosthetic valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+RIF (2)	OPAT*	No	No	Once
	11	Native valve	<i>S. hominis</i>	FLUOX+DAP (2)	OPAT	No	No	Once
	12	CDE	<i>Streptococcus spp.</i>	DAP**	OPAT	No	No	Once
	13	Prosthetic valve	<i>S. epidermidis</i>	VAN (2)	OPAT	No	No	Two
	14	Suspected prosthetic valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	PEN G (1)	OPAT	No	No	Two
	15	Native valve	<i>E. faecalis</i>	CEFT+AMP (1)	OPAT	No	No	Two
	16	Native valve	<i>Aerococcus viridans</i>	PEN G (2)	OPAT	No	No	Two
	17	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+DAP (1)	Poor venous access	No	No	Two
	18	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+POSF (1)	OPAT	No	No	Two
	19	Native valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	FLUOX+AMP (1)	OPAT	No	No	Two
> 6 week (n=8)	20	Native valve	<i>E. faecalis</i>	No	OPAT	No	No	Once
	21	Native valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	VAN (1) DAP (1)	OPAT	No	No	Once
	22	CDE	<i>S. epidermidis</i>	No	OPAT	No	No	Once
	23	CDE	<i>S. aureus</i>	FLUOX (1)	OPAT	Resistance	No	Once
	24	Native valve	<i>S. aureus</i>	CEFT (1) DAP (1)	OPAT	No	No	Two
	25	Prosthetic valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+RIF (1)	OPAT	No	No	Two
	26	Prosthetic valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	PEN G (1)	OPAT	No	No	Two
	27	Native valve IE	<i>S. epidermidis</i>	CEFAZ (1)	OPAT	No	No	Two

AMP (ampicillin); CEFAZ (cefazolin); CEFT (ceftriaxone); CEFTU (cefuroxime); DALB (dalbavancin); DAP (daptoicin); FLUOX (flucloxacillin); FOSF (fosfomicin); GEN (gentamicin); PEN G (penicillin G); RIF (rifampicin); VAN (vancomycin); CDE (cardiac-device related endocarditis); IE (infective endocarditis); RCI (Reversible creatinine increase); *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*); *S. epidermidis* (*Staphylococcus epidermidis*); *E. faecalis* (*Enterococcus faecalis*)

## CASE REPORT

WILEY Journal of  
Clinical Pharmacy and Therapeutics

## Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin

J. M. Steele PharmD, BCPS-AQ ID<sup>1,2</sup> | R. W. Seabury PharmD, BCPS, DABAT<sup>1</sup> |  
C. M. Hale PharmD, AAHIVP<sup>3</sup> | B. T. Mogle PharmD<sup>1</sup>

Syracuse

Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen

B.J. Werth

Clinical microbiology and Infection

April 2018 Volume 24, Issue 4, Pages 429.e1–429.e5

Washington

Protocole d'Etude DAL-REG01-FRA

20 April 2018 – Version 3.0

### Protocole d'Etude Observationnelle

No d'Etude	DAL-REG01-FRA
Produit	Xydalba (dalbavancine)
Titre de l'Etude	Etude Observationnelle sur l'Utilisation de Xydalba: une étude Prospective Multicentrique pour Caractériser l'utilisation de Xydalba
Phase Clinique	4
Promoteur de l'Etude	Cardiome/Correvio France
Date du Protocole	20 Avril 2018

## Pour le Comité de Pilotage

Structure	Date de revue du protocole
<b>Infectiologues</b>	
Pr David Bouteille Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes	29 juin 2017
Dr Bernard Caetan Unité Fonctionnelle d'Infectiologie Régionale, Hôpital Eugène, Ajaccio	18 juin 2017
Dr Pascal del Giudice Unité d'Infectiologie et de Dermatologie, Hôpital Bonnet, CHI Fréjus	29 juin 2017
Pr Eric Sonneville Service Universitaire Régional de Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre Hospitalier Gustave Dron, Lille-Fleurbaey	19 juin 2017
Pr Jean-Paul Stahl Maladie Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble	17 juin 2017
Pr Christophe Stracy Médecine Interne, Infectiologie et Pathologie des Voyages, Polyclinique Saint-André, Reims	20 juin 2017
Pr Pierre Tattevin Maladie Infectieuse et Médecine Tropicale, Hôpital Pontchillou, CHU de Rennes	19 juin 2017
<b>Dermatologiste</b>	
Pr Olivier Chosdow Département de Dermatologie, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil	17 juin 2017
<b>Réanimateur</b>	
Pr Philippe Montravers Anesthésie-réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale, CHU Bicêtre, Paris	13 juin 2017
<b>Microbiologiste</b>	
Dr François Jehl Laboratoire de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	29 juin 2017
<b>Méthodologiste/statisticien</b>	
Pr Eric Vicaut Chef de F-CRIN, Réseau Français d'Infrastructures de Recherche Clinique, Paris	27 juin 2017