

| | | |
|---|--|--|
| Name of Sponsor/Company: Hannover Clinical Trial Center GmbH Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 533-3330 FAX: +49 (511) 533-33399 E-mail: info@clinical-trial-center.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: TYGACIL® | Volume: | |
| Name of Active Ingredient: Tigecyclin | Page: | |
| Title of Study: Monozentrische, prospektive, offene Studie zur Untersuchung der „steady state“-Pharmakokinetik von Tigecyclin im Plasma, im ELF und in Alveolarmakrophagen bei Intensivpatienten mit tiefer Atemwegsinfektion | | |
| Investigators: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> MHH, Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3454 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> MHH, Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3530 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> | | |
| Study centre(s): Medizinische Hochschule Hannover Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3454 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> | | |
| Studied period (years): 1 Jahr (date of first enrolment) 01. April 2008 (date of last completed) 30. März 2008 | Phase of development: Phase III | |
| Objectives: Schwere Organ- und Systeminfektionen durch resistente oder multiresistente gram-positive und gram-negative Bakterien sind weltweit in ihrer Häufigkeit deutlich ansteigend. Die therapeutischen Möglichkeiten dieser Infektionen sind sehr begrenzt. Für MRSA- und ESBL-Infektionen stehen nur sehr wenig Therapiealternativen zur Verfügung. Tigecyclin ist ein neues Antibiotikum zur parenteralen antibakteriellen Therapie. Tigecyclin wirkt gegen grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich solcher Stämme die gegen Tetrazykline oder andere Antibiotika resistent sind. In Deutschland ist die Zulassung für die komplizierte Haut- und Weichteilinfektion und die komplizierte intraabdominale Infektion erfolgt. Für die Therapie von Pneumonien ist es erforderlich, die Konzentration des Antibiotikums am entsprechenden Ort der Infektion zu kennen. Für Tigecyclin existieren aktuell in Bezug auf die möglichen pulmonalen Kompartimente nur Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden. Daten von Intensivpatienten und pharmakodynamischen Variablen fehlen jedoch vollends. Es sollte deshalb die Tigecyclingabe bei Patienten mit einer Atemwegsinfektion auf der Intensivstation pharmakokinetisch untersucht werden. | | |

Methodology:

Intensivpatienten mit einer tiefen Atemwegsinfektion, welche die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend erfüllten, wurden der Therapie mit der Prüfsubstanz zugeführt. Die Patienten erhielten eine zweimal tägliche intravenöse Gabe von 50 mg Tigecyclin über 30 Minuten über 10 Tage (einmalige Loading Dose von 100 mg am Tag 1). Die Studientherapie konnte ohne Kenntnis eines Keimes als empirische Therapie begonnen werden. Erwies sich nach Beginn der Behandlung, dass einer oder mehrere isolierte Keime gegenüber Tigecyclin resistent waren und der Patient in der Zwischenzeit klinisch auf die Therapie angesprochen hatte, so stand es im Ermessen der Studienleitung, keine zusätzliche antibiotische Therapie zu beginnen. War der klinische Zustand des Patienten unverändert oder verschlechtert, so musste die antibiotische Therapie entsprechend dem Antibiotogramm modifiziert werden.

Number of patients (planned and analysed): 12**Diagnosis and main criteria for inclusion:**

Die primäre Diagnose für diese Studie war eine behandlungsbedürftige tiefe Atemwegsentszündung. Männer oder Frauen mit einem Alter >18 Jahre nach Ausschluss einer Schwangerschaft. Auftreten von mindestens zwei der nachfolgenden Symptome und Charakteristika einer tiefen Atemwegsentszündung sowie Intubation und maschineller Beatmung:

- Fieber (Körpertemperatur >38,3°C rektal gemessen)
- Leukozytose (WBC >10000/μl)
- Linksverschiebung im Differentialblutbild (>1% Stabkernige Granulozyten)
- Erhöhung des CRP (>20 mg/l)
- mukopurulenten oder purulenten Bronchialsekret
- Hypoxämie (PO₂ ≤60 mmHg)
- neu aufgetretene radiologische Lungeninfiltration

Test product, dose and mode of administration, batch number:

Tygacil® (Wyeth Pharma GmbH), 50 mg Pulver gelöst in 50 ml steriler Infusionslösung (0.9% NaCl), vorrätig in Flaschen. Die Patienten erhielten eine zweimal tägliche intravenöse Gabe von 50 mg Tigecyclin über 30 Minuten über 10 Tage (einmalige Loading Dose von 100 mg am Tag 1).

Duration of treatment: 14 Tage**Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:**

n/a

ANNEX 1

| | | |
|--|--|--|
| Name of Sponsor/Company: Hannover Clinical Trial Center GmbH Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 533-3330 FAX: +49 (511) 533-33399 E-mail: info@clinical-trial-center.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier | (For National Authority Use Only) |
| Name of Finished Product: TYGACIL® | Volume: | |
| Name of Active Ingredient: Tigecyclin | Page: | |
| <p>Criteria for evaluation:</p> <p>Die pharmakokinetische Kalkulation der Tigecyclinwerte erfolgte durch Dr. Olaf Burkhardt, MHH, Abteilung Pneumologie, mit Hilfe eines geeigneten Computermodells. Die Berechnung der wahren Tigecyclin-Konzentration in der ELF erfolgte mit Hilfe der Harnstoffverdünnungsmethode. Zur Beschreibung der Tigecyclinpharmakokinetik im Plasma, im ELF und in den Alveolarmakrophagen dienen C_{max}, C_{min}, AUC_{tot}, AUD_{tot}, T_{max}, T_{1/2}, VD, MRT, Cl_{tot}.</p> <p>Efficacy:</p> <p>Bei der follow-up-Visite (Tag 14 = Visite 4) sollte das Vorhandensein von studiendefinierten Symptomen und Befunden einer tiefen Atemwegsinfektion überprüft werden, so dass sekundär Aussagen über die Tigecyclin-Wirksamkeit und ihre Abhängigkeit von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Variablen getroffen werden könnten. Zu den studiendefinierten Symptomen und Befunden gehören ein mukopurulent oder purulent Bronchialsekret, Fieber (Körpertemperatur >38,3°C rektal gemessen) und eine Erhöhung der Infektparameter im Blut, wie Leukozytose (WBC >10000/μl), Linksverschiebung im Differentialblutbild (>1% Stabkernige Granulozyten), Erhöhung des CRP (>20 mg/l). Zusätzlich zur Erfassung der klinischen Wirksamkeit (Heilung, Therapieversager, nicht beurteilbar) sollte auch eine Bewertung der bakteriologischen Wirksamkeit (Nachgewiesene Eradikation, Vermutete Eradikation, Persistenz, Relaps, Superinfektion, Kolonisation, Eradikation mit Reinfektion, nicht beurteilbar) erfolgen.</p> <p>Safety:</p> <p>Jeder Patient, der wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielt, wurde in die Sicherheitsauswertung eingeschlossen.</p> | | |
| <p>Statistical methods:</p> <p>Zur Beschreibung der Effektkinetik von Tigecyclin wurde die Berechnung folgender Werte durchgeführt: T>MIC, C_{max}/MHK₉₀, AUC_{0-∞}/MHK₉₀ (AUC). In die Berechnung gingen die MHK₉₀-Werte von Tag 1 sowie die pharmakokinetischen Parameter der „multiple dose“-Bestimmung am Tag 3, 4 oder 5 ein. Die weitere statistische Auswertung und Darstellung erfolgte deskriptiv.</p> | | |

SUMMARY - CONCLUSIONS

PATIENTS: In die vorliegende Studie wurden 2 beatmete Intensivpatienten (1 Mann, 1 Frau) mit einer tiefen Atemwegsinfektion eingeschlossen und mit der Prüfsubstanz behandelt. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen (häufiges Vorliegen von studienspezifischen Kontraindikationen bei möglichen Patienten mit einer tiefen Atemwegsinfektion, Unmöglichkeit der wiederholten Bronchoskopie aufgrund einer vorliegenden Herz-Kreislauf- oder respiratorischen Instabilität des möglichen Patienten, häufige Vorbehandlung mit anderen Antiinfektiva, etc.) erfolgte kein Einschluss weiterer Patienten in die Studie. Das Ziel des Einschlusses von 12 Patienten wurde somit nicht erreicht.

EFFICACY RESULTS: Entsprechend den Kriterien eines Behandlungserfolges (Rückläufigkeit der Infektwerte im Blut, normale Körpertemperatur, nicht-eitriges Bronchialsekret, etc. am Tag 14 zur Follow-up-Visite) wurde die Atemwegsinfektion eines Patient geheilt. Der krankheitsauslösende Erreger (ESBL-Bildner) wurde unter Tigecyclin-Therapie eradiziert. Der andere Patient verstarb wenige Tage vor der Follow-up-Visite an den Folgen eines Pneumonie-assoziierten septischen Schocks. Bei diesem Patienten ist somit von einem Therapieversagen auszugehen.

SAFETY RESULTS: Unerwünschte oder schwere unerwünschte Ereignisse in Bezug zur Therapie mit Tigecyclin oder zur bronchoskopischen BAL-Gewinnung wurden nicht registriert. Der Tod des zweiten Patienten vor der Follow-up-Visite war Folge der Grunderkrankung und nicht assoziiert mit der Prüfsubstanzgabe.

PHARMACOKINETICS: Bei beiden Patienten wurden die pharmakokinetischen Untersuchungen komplett abgeschlossen. Die mittlere Tigecyclin-Plasmakonzentration über die Zeit ist der Abbildung 1 zu entnehmen. Die mit Hilfe einer validierten LC-MS-Methode gemessenen Tigecyclin-Konzentrationen in der ELF, in den AZ und den korrespondierenden Plasmaproben 1, 4 und 12 Stunden nach Applikation sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

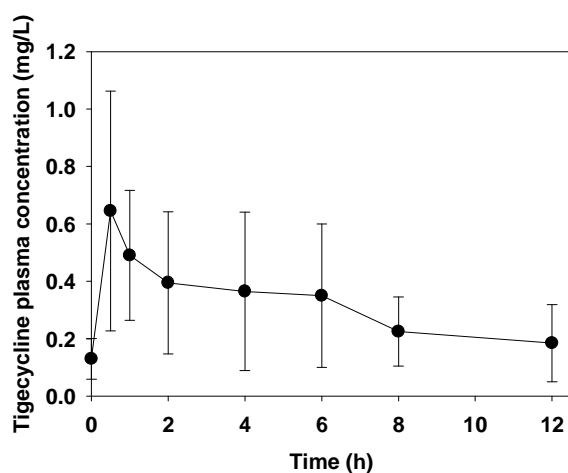


Abbildung 1

| Zeit (h) | Plasma-Konzentration (mg/L) | ELF-Konzentration (mg/L) | AZ-Konzentration (mg/L) | ELF/Plasma Ratio | AC/Plasma Ratio |
|----------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 0.5 | 0.004 | 1.7 | 0.009 | 4.6 |
| 4 | 0.4 | 0.02 | 8.9 | 0.06 | 33.9 |
| 12 | 0.2 | 0.04 | 1.7 | 0.2 | 12.7 |

Tabelle 1

Hierbei ist gut erkennbar, dass die Substanz sehr schnell und fast vollständig in die Alveolarzellen penetriert und sich die höchste AZ-Konzentration 4 Stunden nach Tigecyclin-Infusion findet. In der

ELF sind die Substanzkonzentrationen dagegen sehr niedrig, so zumeist im Bereich der unteren Nachweisgrenze. Bei Berücksichtigung der MHK90-Werte typischer extrazellulärer Pneumonieerreger, wie *S. pneumoniae* (MIC90 0.03 mg/L), *S. aureus* (MIC90 0.25 mg/L), *E. coli* (MIC90 0.25 mg/L) oder *Klebsiella pneumoniae* (MIC90 1.0 mg/L), lässt sich leicht ablesen, dass die ELF-Konzentrationen aus pharmakokinetischer Sicht zu niedrig für eine suffiziente Pneumonie-Behandlung sind. Die in unserer Studie ermittelten Plasmakonzentrationen und PK-Parameter entsprechen denen junger und gesunder Probanden (Conte et al., Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2005;25:523-529).

CONCLUSION: Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Prüfsubstanz ähnlich wie andere Tetracykline sehr gut und schnell in das intrazelluläre Kompartiment der Lunge (Alveolarzellen, -makrophagen) penetriert. Die Konzentrationen an diesem Ort sind um ein Vielfaches höher als im zentralen Kompartiment, dem Blut. Die Substanz ist somit sehr gut für die Behandlung mit atypischen intrazellulär agierenden Bakterien, wie Chlamydien, Legionellen oder Mykoplasmen geeignet. In der ELF, d.h. dem entscheidenden Lungenkompartiment für die Behandlung von Infektionen mit typischen Pneumonieerregern, wie Pneumokokken, *S. aureus*, Enterobacteriaceae, etc., fanden sich dagegen nur sehr niedrige Substanzkonzentrationen. In der empfohlenen Dosierung (2x 50mg/Tag, Initialdosis 100mg am Tag 1) ist somit mit einem Behandlungserfolg aus pharmakokinetischer, -dynamischer Sicht nicht zu rechnen. Eine Dosiserhöhung ist in jedem Fall anzuraten.

Date of the report: 04. Juni 2009

■■■■■■■■■■
Studienarzt

■■■■■■■■■■
Studienarzt

Kurztitel: Tigecyclin-BAL

EudraCT-Nummer: 2007-000506-78

Probandenstatus:

| | |
|--|------------|
| Geplanter Einschluss | 12 |
| Eingeschlossene Probanden | 2 |
| Derzeit teilnehmend | 0 |
| Protokollgemäß beendet | 1 |
| Gesamtzahl SAEs | 1 |
| Gesamtzahl nicht mehr nachverfolgbarer Probanden (lost to follow-up) | 0 |
| Gesamtzahl an Protokollverletzungen | 0 |
| Einschlussdatum des ersten Probanden | 21.11.2007 |
| Einschlussdatum des letzten Probanden | 20.02.2008 |

Studiendauer pro Patient:

Die Studiendauer beträgt für jeden Patienten 14 Tage inklusive Therapiephase und einer Nachuntersuchung.

SAE:

Die Patientin verstarb acht Tage nach Einschluss durch einen septischen Schock am 28.02.2008.

| Probanden-nummer | Beginn-Datum | End-Datum | Schwere | Diagnose | Ursächlich. Zusammenhang? | Ausgang |
|------------------|--------------|------------|---------|-------------------|---------------------------|---------|
| 002 | 28.02.2008 | 28.02.2008 | schwer | Septischer Schock | nein | Exitus |

ADDITIONAL REQUIREMENTS ACCORDING TO § 42B AMG

| |
|---|
| Address of Sponsor ¹ : Recorded in Annex I |
| Name(s) of all Principal Investigator(s) and Name(s) and Address(es) of Study Centre(s) ^{1,2} : Recorded in Annex I |
| Information about Subsequent Substantial Amendments of Study Protocol: <u>First submission:</u> Study Protocol Vs.4.0 date: 31.01.2007 <u>Subsequent substantial amendments:</u> SA 1 Study Protocol Vs.5.0 date: 05.03.2007 SA 2 Study Protocol Vs.6.0 date: 23.04.2007 |
| Information about Temporary Halt(s) and Premature Termination of the Trial: <u>Premature Termination of the trial:</u> 22.07.2008 |

¹ if not recorded in Annex I.

² informed consent(s) of principal investigator(s) is/are required according to German data protection law. If a principal investigator is not consent, only the name and address of the study centre have to be recorded.