

EudraCT Number 2007-001166-33

Full Title: A prospective, randomised, multicenter clinical trial investigating the reduction of Calcineurin inhibitor toxicity by means of steroid free long-term immune suppression with Ciclosporin A and Mycophenolat mofetil in children and adolescents after kidney transplantation

Sponsor Name: Universitaetsklinikum Erlangen-Nuernberg

01.12.2008 (FPFV) - 31.10.2010 (collective termination of study)

Three patients could be randomized, but one of the three patients had to stop the study in September 2010. Recruitment for RECALTOX-1 was unsatisfactory in the individual trial centres even after the recruitment period was extended. For this reason, on recommendation of the biometrician in the Data Safety Monitoring Board, the decision to terminate the clinical trial was made by the study management, in agreement with the sponsor, after thorough investigation and exploration of all alternatives. Options regarding an extension of the study concept and an optionalisation of the protocol graft biopsies were rejected for methodological reasons and safety concerns. There is no discontinuation for safety reasons.

Erlangen, 22.09.2021



Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher  
Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik  
Loschgestr. 15 91054 Erlangen

## SYNOPSIS

<b>Title of Study</b>	Prospektive, randomisierte Multicenter Studie zur Reduktion der Calcineurininhibitor-Toxizität in der steroidfreien Langzeitimmunsuppression mit Cyclosporin-A und Mycophenolatmofetil bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation
<b>Study Number</b>	RECALTOX-1
<b>EudraCT Number</b>	2007-001166-33
<b>Investigational Medicinal Products (IMPs)</b>	Cyclosporin-A als Sandimmun optoral®, entweder in Form von Kapseln (10, 25, 50 oder 100 mg) oder als Sandimmun optoral® Lösung (100 mg/ml).
<b>Development Phase:</b>	IV
<b>Sponsor:</b>	Universitätsklinikum Erlangen Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Maximiliansplatz 2, 91054 Erlangen <b>Vertreter:</b> Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik Loschgestr. 15 91054 Erlangen
<b>Coordinating Investigator</b> (Leiter der klinischen Prüfung)	Prof. Dr. med. Jörg Dötsch, Universität Köln, Kinder- und Jugendklinik Kerpener Str. 62, 50937 Köln
<b>Study Centres:</b>	10 Studienzentren in Deutschland <b>Erlangen</b> Investigator: Dötsch, Prof. Dr. med. Jörg Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen Loschgestr. 1, 91054 Erlangen <b>Freiburg</b> Investigator: Pohl, PD Dr. med. Martin Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Mathildenstr.1 79106 Freiburg <b>Hamburg</b> Investigator: Kemper, PD Dr. med. Markus Pädiatrische Nephrologie Universitätsklinik f. Kinderheilkunde u. Jugendmedizin Martinistr.52, 20246 Hamburg <b>Hannover</b> Investigator: Pape, Prof. Dr. med. Lars Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover <b>Heidelberg</b> Investigator: Billing, Dr. med. Heiko Universitätsklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg <b>Jena</b> Investigator: John, Dr. med. Ulrike KfH-Kinderdialyse, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Kochstr. 2, 07745 Jena <b>Memmingen</b> Investigator: Fehrenbach, Dr. med. Henry Kinderklinik Memmingen Kinderdialysezentrum Bismarckstr. 23, 87700 Memmingen <b>München</b> Investigator: Weber, PD Dr. med., Lutz Pädiatrische Nephrologie Dr. von Haunersches Kinderspital Lindwurmstr. 4, 80337 München <b>Münster</b> Investigator: Konrad, Prof. Dr. med., Martin Paediatrische Nephrologie und KfH-Kinderdialysezentrum Kinderklinik der Westf. Wilhelms-Universität Waldeyerstr. 22, 48149 Münster

	<b>Rostock</b> Investigator: Wigger, Prof., Dr. med. habil. Marianne Pädiatrische Nephrologie/Dialyse Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rembrandtstr. 17 – 18, 18075 Rostock
<b>Studied Period:</b>	01.12.2008 (FPFV) – 31.10.2010 (kollektiver Studienabbruch) Die Rekrutierung für RECALTOX-1 verlief in den einzelnen Prüzentren auch nach Erweiterung des Rekrutierungszeitraums unbefriedigend. Aus diesem Anlass wurde auf Empfehlung des Biometrikers im Data Safety Monitoring Board nach eingehender Recherche und Auslotung aller Alternativen durch die Studienleitung, im Einvernehmen mit dem Sponsor, die Entscheidung zum Abbruch der klinischen Prüfung getroffen. Optionen hinsichtlich einer Erweiterung des Studienkonzepts und einer Optionalisierung der Protokoll-Transplantatbiopsien wurden aus methodologischen Gründen und Sicherheitsbedenken verworfen. Ein Abbruch aus Sicherheitsgründen liegt nicht vor.
<b>Changes in the conduct of the study:</b> Der ursprüngliche Prüfplan vom 06.07.2007 wurde wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Amendment 1 vom 20.12.2007</b>  Änderung des Durchführungszeitraums der Studie, Fallzahlberechnung und nachweisbarer Effekt, Integration der Nierenbiopsieaufklärung in die Eltern- und Patienteninformation.</li> <li>- <b>Amendment 2 vom 06.04.2019</b> mit substantiellen Änderungen des Studiendesigns:  Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. der empfohlenen Dosierung von Mycophenolat-Mofetil  Erweiterung der sekundären Fragestellungen und optionale Durchführung einer metabolomischen Untersuchung.  Erweiterung der psychologischen Befragung um den Youth Self report (YSR).</li> </ul>	
<b>Study Objectives</b> <b>Primary Objective:</b> Ziel dieser Studie ist, die Therapieoption einer CSA-Dosis- und CSA-Spiegel-Reduktion in der Langzeitimmunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation im Hinblick auf Effektivität und Arzneimittelsicherheit randomisiert und kontrolliert zu untersuchen. Durch Reduktion der CSA-Dosis unter steroidfreier Begleitimmunsuppression mit MMF soll eine Verringerung der renalen CSA-Toxizität erreicht und damit die Nierentransplantatfunktion langfristig stabilisiert werden. Haupthypothese: Unter konstanter Dauertherapie mit MMF lässt sich durch Reduktion von CSA der Abfall der Nierentransplantatfunktion in der steroidfreien Langzeitimmunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen verringern.	
<b>Secondary Objectives:</b> Zusätzlich werden noch folgende sekundäre Fragestellungen untersucht: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Theoretisch sollte die Quantifizierung des pharmakologischen Targets eines Medikamentes der Bestimmung des alleinigen Medikamentenspiegels überlegen sein. In der von uns geplanten Zusatzuntersuchung sollen daher neben der Messung der CSA-Spiegel (vor Einnahme, entsprechend C<sub>0</sub> und 2 Std. nach Einnahme entsprechend C<sub>2</sub>) im Vollblut auch die biologische Wirkung, d.h. die Hemmung der Transkription von „nuclear factor of activated T cells“ (NFAT) – regulierten intrazellulären Zytokinen (Interleukin 2, TNF-alpha, Interferon-gamma und GM-CSF) mittels quantitativer PCR erfasst werden.</li> <li>2. Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen, hier der terminalen Niereninsuffizienz mit der Folge einer Nierentransplantation, sind neben labor- und biochemischen Surrogaten Lebensqualität und psychosozialer Status der Patienten relevant hinsichtlich des Outcomes. Der psychosoziale Einfluss einer Erkrankung auf pädiatrische und adoleszente Patienten sowie deren Angehörige wurde bereits bei unterschiedlichen chronischen Krankheiten demonstriert (Perrin, MacLean et al. 1989; Gortmaker, Walker et al. 1990). Hier zeigte sich, dass additiv zu psychischen Reaktionen auch die soziale Adaptation und Integration sowie schulische Leistungen durch Art und Dauer der psychischen Belastungssituation beeinflusst werden. Als zusätzliche Einflussfaktoren konnten hier soziale und familiäre Ressourcen, z.B. der familiäre Zusammenhalt, identifiziert werden.  Daher wird zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter CSA-Therapie unterschiedlicher Dosierungen evaluiert.</li> </ol>	

**Hypothesen der sekundären Fragestellungen:**

- 1) Die Bestimmung der NFAT-Restaktivität stellt einen besseren Parameter zur Überwachung einer CSA-Therapie bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit dar als die Bestimmung der CSA-Blutspiegel.
- 2) Die Lebensqualität und die psychosoziale Adaptation können durch Reduktion von CSA positiv beeinflusst werden.
- 3) In der systematischen Untersuchung des Patientenkollektivs können bekannte Metaboliten wie Trimethylaminstickoxid (TMAO), Neopterin, Kynurenin und Tryptophan klinische Ereignisse wie Nephrotoxizität und Rejektionen laborchemisch untermauern. Gleichzeitig wird durch das metabolomische Screening eine Hypothesengenerierung ermöglicht.

**Study Design and Methodology:**

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase IV-Studie in Deutschland mit pädiatrischen Patienten mindestens zwei Jahre nach Nierentransplantation. Insgesamt werden nach Fallzahlschätzung 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, die in folgende 2 Therapiearme randomisiert werden:

- CSA-Reduktion (Therapiearm A)
- gleichbleibender CSA-C2-Spiegelbereich (Therapiearm B).

Alle Patienten erhalten über den gesamten Studienverlauf konstante Dosen von MMF im Dosisbereich 1200 +/- 200 mg/m<sup>2</sup> KOF/d. Patienten, die eine geringere als die vorgegebene MMF-Standarddosis von 1200 ± 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhalten, müssen beim Screeningvisit eine minimale MPA-AUC ≥ 45 mg x h/l aufweisen. Die MPA-AUC wird mittels eines validierten Kurzzeitprofils ( $MPA-AUC = 18.6 + 4.3 \cdot C_0 + 0.54 \cdot C_{0.5} + 2.15 \cdot C_2$ ) bei Visit 1 bestimmt. Aufgrund der Ermangelung verbindlicher Dosierungsempfehlungen für MMF im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation (NTx) im Kindesalter bei stabiler klinischer Situation kann es vorkommen, dass die Dosis nicht regelhaft an die zunehmende Körperoberfläche angepasst wird, und die tatsächliche MMF-Dosis im Langzeitverlauf nach NTx gegebenenfalls niedriger ist. Demnach wird bei allen Patienten, die MMF nicht im Dosisbereich 1200 +/- 200 mg/m<sup>2</sup> KOF/d erhalten im Rahmen des Screeningvisits (Visit 1) die MPA-Kinetik durchgeführt. Falls diese nicht im geforderten Zielbereich (45-60 mg x h/l) liegt, wird eine Dosisanpassung vorgenommen und der Screeningvisit in einem Abstand von 4 Wochen wiederholt. Bei positivem Ergebnis kann der Patient randomisiert werden und der Studie protokollgemäß fortgeführt werden.

Sollten unerwünschte Ereignisse auftreten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit MMF-assoziert sind, ist nach Maßgabe des Prüfers eine MMF-Dosisreduktion möglich. Diese wird der Studienleitung zusammen mit der Dokumentation des unerwünschten Ereignisses mitgeteilt. Therapeutisches Drug-Monitoring von MMF ist nicht Gegenstand dieser Studie. MPA-Kurzprofile werden aber im Rahmen der Studienuntersuchungen durchgeführt.

Für den Einschluss in die Studie ist der Befund einer Nierenbiopsie erforderlich, welcher keine Zeichen einer akuten Abstoßung aufweisen darf. Der Befund darf nicht älter als drei Monate sein. Vor Studieneinschluss müssen die Patienten alle Einschlusskriterien erfüllen und dürfen kein Ausschlusskriterium erfüllen. Die akute Abstoßung wird anhand der BANFF Klassifikation definiert, ein Patient mit Borderline – Veränderungen darf in die Studie eingeschlossen werden.

Nach Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgt die erste Visite (Screeningvisite = Visite 1). Es werden durch den Prüfer die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, und im Weiteren erfolgt die Freigabe des Patienten zur Studienteilnahme durch den Leiter der klinischen Prüfung. Im Anschluss daran werden die Patienten in 2 Therapiearme randomisiert. In Therapiearm A wird die CSA-Dosierung über einen Zeitraum von 4 Monaten schrittweise (in 5 % Schritten) um bis zu maximal 20 % der Ausgangsdosis reduziert, um zum Zeitpunkt Monat 5 C2-Spiegel von 400 ± 100 ng/ml (Tandem MS) zu erzielen. Die Patienten in Studienarm B erhalten CSA in der Ausgangsdosierung über den gesamten Studienzeitraum. Der Zielspiegel innerhalb des Studienarmes B soll in einem Bereich von ± 20 % des Ausgangs-C2-Spiegels bei Studienbeginn liegen, andernfalls erfolgt eine Anpassung der Dosis.

Die Studiendauer beträgt 2 Jahre. Innerhalb des Studienzeitraumes sind insgesamt 10 Visiten geplant. Bei Screening eines Patienten findet dessen erste Visite statt, anschließend werden in den ersten 6 Monaten monatliche Visiten durchgeführt und im Verlauf alle 6 Monate Studienkontrollen durchgeführt. Dabei wird als primäres Zielkriterium die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt und der Abfall der GFR in den beiden Therapiegruppen miteinander verglichen. 12 Monate nach Beginn der Studie erfolgt eine Nierenbiopsie (Visite 8).

Patienten, welche sich dazu bereit erklärt haben an der Untersuchung zur Evaluation der NFAT-Bestimmung teilzunehmen, wird bei den Visiten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate zusätzlich zu den routinemäßigen Blutentnahmen 2 – 3 ml Blut entnommen und nach Heidelberg verschickt. Außerplanmäßige Blutentnahmen müssen für diese Bestimmung nicht durchgeführt werden.

Patienten, welche sich bereiterklärt haben an der Befragung zur Lebensqualität teilzunehmen, werden zum Zeitpunkt der ersten Visite sowie zu Visite acht (12 Monate) der Recaltox-Studie einer Befragung unterzogen.

Das Interview mit den Patienten erfolgt durch einen geschulten Untersucher. Die durchschnittliche Dauer des Interviews ist mit ca. 1 – 2 Stunden (inklusive Pausen bei kindgerechter Geschwindigkeit der Fragen) vorgesehen.

Die Befragung von Eltern und gegebenenfalls jeweils dem Klassenlehrer erfolgt ausschließlich schriftlich über einen standardisierten Fragebogen. Die Klassenlehrer werden gebeten, die Bögen direkt an die Studienzentrale zurückzusenden.

Bei Kindern, die im Alter zwischen 4 und 6 Jahren sind, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses also noch nicht die Schule besuchen, werden nur von den Eltern die Fragebögen ausgefüllt. Die Zusendung der Lehrerfragebögen sowie das Interview mit dem Patienten entfallen.

Bei Kindern, die älter als 6 Jahre sind und die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch nicht die Schule besuchen, werden die Fragebögen von den Eltern ausgefüllt. Auch hier entfällt das Ausfüllen der Lehrerfragebögen.

Patienten, welche sich bereit erklärt haben an der Metabolomischen Untersuchung teilzunehmen, wird bei den Visiten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate zusätzlich zu den routinemäßigen Blutentnahmen 2 – 3 ml Blut entnommen und nach Erlangen verschickt. Außerplanmäßige Blutentnahmen müssen für diese Bestimmung nicht durchgeführt werden.

Bei einer erforderlichen Fallzahl von 21 Patienten pro Behandlungsarm sowie einer angenommenen Drop-out-Rate von bis zu 25 % soll eine Gesamtpatientenzahl von 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

#### **Number of subjects (planned and analysed):**

Bei Studienbeginn war der Einschluss von insgesamt 50 Patienten geplant. Zwischen Oktober 2008 und Oktober 2010 wurden insgesamt 6 Patienten eingeschlossen und gescreent. Hiervon konnten drei Patienten randomisiert werden. Einer der drei Patienten musste im September 2010 die Studie aufgrund der Reaktivierung einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus abbrechen.

Aufgrund der geringen Rekrutierung, wurde zum 31.10.2010 nach Abwägung aller Optionen zur Verbesserung der Rekrutierungssituation, die Entscheidung zum Studienabbruch getroffen.

#### **Inclusion Criteria**

- Alter bei Studieneinschluss 3 – 16 Jahre
- Patienten beiderlei Geschlechts
- Zustand nach erster oder zweiter isolierter Nierentransplantation
- Transplantatalter > 24 Monate
- Letzte akute Abstoßung > 6 Monate
- Immunsuppression mit MMF in einer Dosis von 1200 +/- 200 mg/m<sup>2</sup> KOF/d über mindestens 6 Monate oder eine minimale MPA-AUC ≥ 45 mg x h/l.  
Falls die MPA-AUC nicht im geforderten Zielbereich liegt, wird eine Dosisanpassung vorgenommen und der Screeningvisit in einem Abstand von 4 Wochen wiederholt. Bei positivem Ergebnis kann der Patient randomisiert werden und die Studie protokollgemäß fortgeführt werden.
- Steroidfreie Immunsuppression über mindestens 6 Monate
- Einsatz von CSA mit stabiler Dosierung in den letzten 3 Monaten und CSA-C-2-Spiegel bei Einschluss > 500 ng/ml  
Falls der CSA-C2-Spiegel nicht im geforderten Zielbereich liegt, wird eine Dosisanpassung vorgenommen und der Screeningvisit in einem Abstand von 4 Wochen wiederholt. Bei positivem Ergebnis kann der Patient randomisiert werden und die Studie protokollgemäß fortgeführt werden.
- Bestehende Immunsuppression mit CSA, d. h. Gegenanzeigen, Wechselwirkungen bzw. Kontraindikationen gemäß der Fachinformation wurden bei Transplantation überprüft und liegen nicht vor
- Vorliegen eines Nierenbiopsiebefundes ohne Zeichen einer akuten Abstoßung (Definition siehe BANFF Klassifikation im Anhang, Appendix IV) innerhalb der letzten 3 Monate (Ausnahme: Borderline – Abstoßung)
- Schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten und, soweit einsichtsfähig, Zustimmung des Patienten.

#### **Exclusion Criteria**

- GFR < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF nach Schwartz zu Studienbeginn
- Mehr als 2 akute Abstoßungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn
- Zustand nach steroidresistenter Abstoßung in der Vergangenheit
- Aktuelle Teilnahme an anderen Arzneimittelstudien
- Nachweis eines Rezidivs der Grundkrankheit im Transplantat
- Patienten mit EBV- oder CMV- Nachweis und antiviraler Therapieindikation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss
- Patienten mit Nachweis einer manifesten Poliovirus-Infektion innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Hämoglobinwert < 8 g/dl zu Studienbeginn
- CSA - Unverträglichkeit
- Unbehandelte arterielle Hypertonie
- Unkontrollierte Infektionserkrankung
- Vorliegen maligner Tumoren
- Vorliegen anderer Gegenanzeigen oder Wechselwirkungen, die in den Fachinformationen von CSA beschrieben sind



**Test Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number:**

**Darreichungsformen der Studienmedikation:**

Alle Patienten erhalten innerhalb der Studie in oraler Darreichungsform Cyclosporin-A als Sandimmun optoral®, entweder in Form von Kapseln (10, 25, 50 oder 100 mg) oder als Sandimmun optoral® Lösung (100 mg/ml). Weitere Medikamente (u.a. auch MMF) erhalten die Patienten in gleicher Dosis wie vor Studienbeginn gemäß der therapeutischen Routine.

**Art der Anwendung der Studienmedikation:**

Die Tagesdosis von CSA wird auf zwei Einzeldosen verteilt.

Sandimmun optoral® Kapseln sind mit Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken. Sie sollen der Durchdruckpackung erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Sandimmun optoral® Lösung (100 mg/ml) empfiehlt sich, vorzugsweise mit Orangen- oder Apfelsaft zur Einnahme zu verdünnen; es können jedoch je nach Geschmack auch andere Getränke verwendet werden. Grapefruitsaft eignet sich jedoch nicht.

**Batch Number:**

Da es sich bei dieser Studie um eine Anwendung im zugelassenen Bereich handelt, wird auf rezeptierte Handelsware zurückgegriffen. Es handelt sich bei dieser Studie um eine Phase IV Studie mit einer alleinigen Dosisreduktion des Immunsuppressivums CSA, das in der Standardtherapie von Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation eingesetzt wird und für diese Indikation zugelassen ist.

**Behandlung/Intervention**

Basal erhalten alle Patienten gemäß den Einschlusskriterien CSA in einer stabilen Dosierung, unter der ein CSA-C2-Spiegelbereich von  $> 500$  ng/ml eingestellt ist.

Die Patienten in Studienarm A erhalten eine CSA-Dosisreduktion, die schrittweise bis zu einer maximalen Dosisreduktion um 20 % erfolgen soll. Fünf Monate nach Beginn der Dosisreduktion soll der C2-Spiegelbereich der Patienten im Bereich von  $400 \pm 100$  ng/ml (mittels Tandem-MS bestimmt) liegen und im weiteren Verlauf der Studie in diesem Bereich konstant gehalten werden.

**Duration of Treatment:**

Studiendauer geplant:(Visite 1-Visite 10):  $24m \pm 14 d$

Patient [REDACTED]: 01.12.2008 – 28.12.2010

Patient [REDACTED]: 16.06.2009 – 20.09.2010

Patient [REDACTED]: 07.05.2009 – 31.10.2010

**Criteria for Evaluation:**

**Efficacy**

**Primärer Zielparameter:** Die Transplantatfunktion wird im Beobachtungszeitraum zu den Zeitpunkten Monat 0, 6, 12, 18 und 24 anhand der kalkulierten GFR nach Schwartz gemessen, die Zielgröße ist dabei der Verlust der Transplantatfunktion pro Monat, verglichen werden dabei die beiden Studienarme (a) CSA – Reduktion (Therapiearm A) und (b) gleich bleibender CSA – Spiegelbereich (Therapiearm B)

**Sekundäre Zielparameter:**

**Safety: Sicherheitsfaktoren der Studie**

- Nierenbiopsie im Monat 12 nach Einschluss (Differenzierung CAN, CSA-Toxizität, bzw. subklinische Abstoßung)
- Blutdruck: Monatliche Mittelwerte der Gelegenheits-Blutdruckmessungen jeder Visite, ambulante 24h-Langzeit-Blutdruckmessung zu den Zeitpunkten Monat 0, 12 und 24; Dokumentation der Anzahl der RR-Medikamente (Veränderung des Blutdrucks und der Blutdruckmedikamente innerhalb der Studie)
- Monatliche Mittelwerte der Bestimmungen von Gesamt-Cholesterin, HDL- Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden zu den Zeitpunkten Monat 0, 6, 12, 18, 24
- Monatliche Mittelwerte der Serum-Magnesium-Werte zu den Zeitpunkten Monat 0, 6, 12, 18, 24
- Monatliche Mittelwerte der Serum-Kalium-Werte zu den Zeitpunkten Monat 0, 6, 12, 18, 24
- Ausmaß der Proteinurie im Spontanurin zu den Zeitpunkten Monat 0, 6, 12, 18, 24
- Inzidenz bioptisch gesicherter Abstoßungen im Falle des Verdachts
- Inzidenz und Schweregrad von Infektionen
- Inzidenz der infekassozierten schweren unerwünschten Ereignisse
- Inzidenz und Art unerwünschter Ereignisse

## **Other Variables**

### **Bestimmung der NFAT-Restaktivität**

Ziel ist es zu überprüfen, inwieweit die Bestimmung der NFAT-Restaktivität ein besserer Parameter zur Überwachung einer CSA-Therapie bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit darstellt als die Bestimmung der CSA-Blutspiegel. Hierzu wird die NFAT-Aktivität vor Einnahme von CSA und 2 Std. nach Einnahme gemessen und als prozentuale NFAT-Restaktivität als relevantem pharmakodynamischen Parameter der CSA-Wirkung angegeben. Die prozentuale NFAT-Restaktivität wird mit dem C2-CSA-Vollblutspiegel und klinischen Ereignissen, insbesondere akute Rejektion und chronische CSA-Nephrotoxizität korreliert.

### **Lebensqualität**

Ziel der Analyse von Lebensqualität und psychosozialen Status der Patienten ist zum einen die Erfassung der Ausgangssituation der nierentransplantierten Patienten unter Einbeziehung von medizinischen Parametern (u.a. Therapie und Verlauf nach Nierentransplantation) sowie der Langzeitverlauf in den zwei Studienarmen A (CSA-Reduktion) und B (gleich bleibende CSA-Dosis). Hier soll insbesondere der Einfluss der Reduktion von Cyclosporin-A auf die Lebensqualität und die psychosoziale Adaptation getestet werden.

Verglichen werden dabei die T-Scores aus den Referenzdaten gesunder Kinder mit den T-Scores der Studienpatienten beider Studienarme. Weiterhin werden die Änderungen der individuellen T-Scores im Studienverlauf verglichen.

### **Metabolomische Untersuchung**

Ziel der Metabolomischen Untersuchung ist zum einen die Hypothesengenerierung durch die systematische Untersuchung von Plasma und Urin der Patienten auf Metaboliten, die im klinischen Zusammenhang für eine Calcineurininhibitortoxizität und/ oder Rejektionen sprechen. Das Screening betrifft den Bereich der Aminosäuren, Acylcarnitine, Sphingolipide, Parametern des Kortisolstoffwechsels und organischen Säuren. Gleichzeitig werden zielgerichtet Parameter untersucht, die in vitro und in vivo Hinweise auf eine entsprechende renale Schädigung bieten. Dies betrifft die Metaboliten Trimethylaminstickoxid (TMAO), Neopterin sowie die Ratio Kynurenin/Tryptophan in Plasma und Urin. Ziel ist die Erfassung der Ausgangssituation der nierentransplantierten Patienten sowie der Langzeitverlauf in den zwei Studienarmen A (CSA-Reduktion) und B (gleich bleibende CSA-Dosis) unter Einbeziehung von klinischen Ereignissen, v.a. Rejektion und chronische CSA-Nephrotoxizität.

### **Statistical Methods:**

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wurde nur deskriptive Statistik durchgeführt

## **Results**

### **Study Population**

Die drei randomisierten Patienten waren alle männlichen Geschlechts. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Studienbeginns betrug 12,34 (4,89-16,23) Jahre. Die Zeitdauer seit Nierentransplantation betrug median 8,55 (3,03-9,36) Jahre.

Zwei der drei Patienten wurden in den Arm A der klinischen Prüfung randomisiert und unterzogen sich daher protokollgemäß einer schrittweisen Reduktion von Cyclosporin A. Die Senkung der Cyclosporin A-Dosis erfolgte über die Steuerung des Spitzenspiegels. Bei dem Patienten 69120-1 erfolgte die Reduktion nur um 5%, während bei dem anderen Patienten eine Dosisreduktion um 20% bis zum Erreichen eines Spitzenspiegels von 300 ng/ml durchgeführt werden konnte.

Der dritte Patient durchlief mit einer konstanten CsA-Exposition den Studienablauf, bis er aufgrund einer Reaktivierung einer zurückliegenden Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien nach dem Visit 7 (Monat 12) aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden musste.

Insgesamt drei Patienten aus zwei Prüfzentren wurden aufgrund von Screeningfailures vor der Randomisierung aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen.

Die Gemeinsamkeit dieser Patienten war, dass bei zwei Patienten trotz einer Optimierung der immunsuppressiven Therapie entweder kein adäquater CsA-Spitzenspiegel und/oder keine ausreichende Exposition gegenüber Mycophenolatmofetil (MPA-AUC > 45 microgramm\*h/l) erreicht werden konnte. Bei beiden Patienten wurde eine weitere Steigerung der immunsuppressiven Therapie bei guter Nierenfunktion, fehlenden biopsischen Hinweisen für eine subklinische Abstoßung und gutem klinischen Zustand von der Studienleitung und den lokalen Prüfarzten abgelehnt. Ein dritter Patient zeigte nach Intensivierung der Therapie klinische Zeichen einer durch die intensivierte Therapie bedingten Herpes simplex-Infektion. Aus diesem Grund erfolgte bei ihm eine gezielte Reduktion von Cyclosporin A und Mycophenolatmofetil und als Folge die Einordnung als Screeningfailure.

### **Efficacy Results**

Bei Einschluss zeigten die Patienten ein mittleres Serumkreatinin von (0,54–1,67) mg/dl. Die mittlere tägliche Cyclosporin A-Dosis von 170 (130–20) mg erbrachte einen C2-Spitzenspiegel von 621 (614–626) mg/ml. Bei Einschluss erhielten die Patienten im Mittel eine Mycophenolatdosis von 1033 (600-1500) mg, die MPA-AUC betrug 66,78 (45,23–93,20) µg\*h/l. Die ermittelten Blutdruckmesswerte, sowohl bezüglich des Einmalblutdrucks als auch in der 24-Stunden-

Blutdruckmessung, zeigten bezogen auf die Größe und das Geschlecht der Probanden, bei zwei der drei Patienten zufriedenstellende Werte. Auch die Serumelektrolyte zeigten keine Auffälligkeiten.

Therapiearm A (Reduktion Cyclosporin A):

- Bei Patient [REDACTED] erfolgte die Reduktion von der CsA-Dosis zwischen Visit 1 (Einschluss und Randomisierung) und Visit 2 um 20% von 200 mg auf 160 mg. Hierunter reduzierte sich der CsA-Spitzen Spiegel von 614 auf 395 ng/ml. Im weiteren Verlauf erhielt dieser Patient weiterhin eine gleichbleibende Dosis von 160 mg/die, unter der der CsA-Spitzen Spiegel bis auf 277 ng/ml bei Visit 7 (nach 6 Monaten) absank. Aus diesem Grund wurde die Dosis intermittierend auf 190 mg/d angehoben. Bei den Visiten 8 und 9 (nach 12 und 18 Monaten) hatte sich der CsA-Spitzen Spiegel bei ca. 400 ng/ml unter der Dosis von 160 mg/die stabilisiert. Das Serumkreatinin bei Einschluss betrug 1,67 mg/dl. Im Studienverlauf zeigte der Patient intermittierend einen Anstieg des Kreatinins bis auf 2,28 mg/dl bei Visit 9, der sich bei Studienende wieder relativierte, sodass der Patient den Ausgangswert wieder erreichte. Bei diesem Patienten zeigten sich keine Hinweise auf eine durch die CsA-Senkung bedingte Rejektion. Allerdings zogen die Erziehungsberechtigten und der Patient ihre Einwilligung/ Zustimmung zur Protokollbiopsie nach 12 Monaten (Visite 8) zurück, sodass ein sicherer Ausschluss von subklinischen Rejektionen nicht möglich war.

Die glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach Schwartz, als primärer Zielparame ter zeigte bei diesem Patienten einen insgesamt stabilen Verlauf. Hier betrug der Ausgangswert 73,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF, bei Studienabbruch 76,58 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF. Die Schwankungen auf ein Minimum von 55 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF waren vorübergehend.

- Patient [REDACTED] durchlief eine schrittweise Reduktion der CsA-Dosis von initial 180 mg/die, die in den Visiten 2-7 bis auf 140 mg/die gesenkt wurde. Hierunter zeigte der Patient primär einen adäquaten Rückgang des CsA-Spitzen Spiegels. Im Verlauf allerdings zeigten sich Schwankungen des Spiegels unter einer gleichbleibenden Dosis von 150 mg/die, die sich zwischen 217 und 428 ng/ml bewegten und am ehesten Complianceabhängig waren. Bis zum Studienabbruch zum Zeitpunkt der Visit 8 (Monat 12) konnte die Dosierung mit 140 mg/die und einem Spitzen Spiegel von 395 ng/ml konstant gehalten werden. Bei diesem Patienten zeigte sich ein schleichender Kreatininanstieg auf 1,52 mg/dl (Ausgangswert war 1,35 mg/dl), weshalb im November 2009 (Visit 7) eine Nierenbiopsie zum Ausschluss einer Abstoßung erfolgte. Hier zeigten sich jedoch keinerlei Abstoßungszeichen, sondern eine ausgeprägte Arterio-Arteriolo sklerose des Nierentransplantats, sodass sowohl Kreatininanstieg als auch die behandlungsbedürftige renale Anämie am ehesten den Alterungserscheinungen des Organs geschuldet sind. Konsekutiv zu den Biopsiebefunden zeigte sich ein leichter Abfall der Glomulären Filtrationsrate von 76,65 auf 68,43 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF.

Therapiearm B (gleichbleibende Cyclosporin A-Dosis):

- Der Patient [REDACTED], der als einziger dem Therapiearm B zugeordnet wurde, erhielt eine CsA-Therapie von initial 130 mg/die, mit der ein Spitzen Spiegel von 629 ng/ml erreicht wurde. Um den Zielspitzen Spiegel von > 500 ng/ml zu erreichen, wurde die Dosis auf 140 mg/die gesteigert. Unter dieser leicht erhöhten Dosis kam es zu einer Reaktivierung einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus. Diese wurde mittels PCR diagnostiziert. Als Folge musste die Cyclosporin A-Dosis auf 120 mg/die gesenkt werden und der Patient musste aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden.

Die Nierenfunktion des Patienten [REDACTED] zeigte bei einem Ausgangsbefund von 115,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF im Studienverlauf leichte Schwankungen mit einem Minimum von 81,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF zum Zeitpunkt der Visite 7 (nach 6 Monaten). Zum Zeitpunkt des Ausschlusses des Patienten betrug die GFR 117,33, bei der Nachuntersuchung zum kollektiven Studienabbruch 91,92 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF. Trotz einer durch den klinischen Verlauf bedingten Reduktion der Immunsuppression, zeigte sich ein leichter Abfall der Nierenfunktion, gemessen als GFR, über den Verlauf eines Jahres.

Die weitere immunsuppressive Therapie der drei eingeschlossenen und randomisierten Patienten mit Mycophenolatmofetil zeigte eine stabile Dosierung von 1000 (600-1500) mg/die im gesamten Verlauf der klinischen Prüfung. Die mediane Gesamtexposition, ausgedrückt in der AUC für Mycophenolsäure (MPA-AUC) betrug 61,9 (45,23-93,2) ng\*h/l bei Einschluss und 53,9 (42,3-65,5) ng\*h/l bei Studienabbruch. Individuell zeigte sich eine geringe, aber stabile Variabilität der MPA-AUC.

**Safety Results**

Zwischen 1. Dezember 2008 – 31. Oktober 2010 wurden bei den 3 teilnehmenden Patienten insgesamt 21 unerwünschte Ereignisse beobachtet und dokumentiert. Hiervon waren drei unerwünschte Ereignisse als schwerwiegend einzuordnen und gingen mit einem stationären Aufenthalt des Patienten einher. Keines der beschriebenen Ereignisse konnte nach Einschätzung des Sponsors als Verdachtsfall eines schwerwiegenden unerwarteten Ereignisses bezeichnet werden.

Die Mehrzahl der gemeldeten unerwünschten Wirkungen bestand aus viralen Infektionen der oberen Luftwege, Auftreten von gastrointestinalen Ereignissen infektiöser und nicht-infektiöser Art. Diese sind im line listing entsprechend aufgeführt.

Im folgenden soll auf die drei schwerwiegenden Ereignisse eingegangen werden:



- Ein Patient zeigte eine infektiöse Gastroenteritis, die einen stationären Aufenthalt mit mit intravenöser Rehydratation notwendig machte. Innerhalb von drei Tagen erfolgte die vollständige Genesung ohne Folgeschäden. Ein Zusammenhang zwischen der Therapiedauer, der Dosierung und der Art der Verabreichung des Prüfmedikaments wird als unwahrscheinlich beurteilt. Ebenso besteht kein Zusammenhang mit Prozeduren der klinischen Prüfung.
- Bei einem Patienten aus dem Reduktionsarm der Studie kam es im Verlauf der klinischen Prüfung zu einem Anstieg des Serumkreatins, sodass durch eine perkutane Nierenbiopsie eine Rejektion des Transplantationsorgans ausgeschlossen werden musste. Dieses schwerwiegende Ereignis führte jedoch nicht zu einer dauerhaften Beeinträchtigung des Patienten und eine vollständige Erholung ohne Folgeschäden des Probanden wurde erreicht.
- Ein weiterer Patient wurde aufgrund einer elektiven Tonsillektomie stationär behandelt. Dieses Ereignis muss aufgrund des stationären Aufenthalts als schwerwiegend bezeichnet werden, steht aber in keinem kausalen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation oder der klinischen Prüfung.

Eine EBV-Reaktivierung führte bei einem der eingeschlossenen Patienten zu einem vorzeitigen Studienabbruch entsprechend der Ausschlusskriterien. Dieses Ereignis, hervorgerufen durch die immunsuppressive Therapie, ist bezüglich der Schwere als AE, aber nicht als schwerwiegendes Ereignis zu bezeichnen. Der dritte Patient zeigte bereits bei Einschluss erhöhte Spontan- und 24-Stunden-Blutdruckwerte, die sich im Studienverlauf auch unter geplanter Senkung der Cyclosporin A-Therapie fortsetzten.

Eine tabellarische Übersicht aller unerwünschten Ereignisse befindet sich im Anhang dieses Berichts (Table 1 und 2)

## Conclusion

Die Analyse der drei eingeschlossenen und randomisierten Patienten konnte aufgrund der geringen Rekrutierung nur eingeschränkt erfolgen. Eine Schlussfolgerung hinsichtlich des Verlaufs der Nierenfunktion in den beiden Therapiearmen ist nicht möglich, da die Patientenanzahl hierfür nicht ausreichend ist.

Festzuhalten ist, dass die Nierenfunktion insgesamt über den Studienablauf einen leichten Rückgang zeigte, dies ist eine Beobachtung, die im Mittel unabhängig von den gemessenen Spitzenspiegeln ist. Aufgrund der Vorbefunde der vor Patienteneinschluss durchgeführten studienunabhängigen Nierenbiopsien zeigte sich bei beiden Patienten des CsA-Reduktionsarms bereits eine mehr oder weniger ausgeprägte Arteriosklerose, bei Patient 91054-1 sogar eine mäßig schwer ausgeprägte Calcineurininhibitortoxizität, die als solche bereits mittelfristig eine Einschränkung der Nierenfunktion bedingen, die durch eine Dosissenkung von 20% der Cyclosporin A-Dosis nicht reversibel ist.

Die Hypothese des geringeren Abfalls der glomerulären Filtrationsrate beim CsA-Reduktionsarm lässt sich aufgrund der geringen Rekrutierung nicht bestätigen.

Die Analyse des Sicherheitsprofils dieser klinischen Prüfung und des Prüfmedikaments (Cyclosporin A [Sandimmun optoral®]) zeigte hinsichtlich der beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen keinen Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten von Toxizitäten oder Nachweise vorher nicht identifizierter Toxizität. Wechselwirkungen oder andere assoziierte Risikofaktoren wurden nicht beobachtet. Insbesondere kam es nicht zu missbräuchlicher Verwendung oder Überdosierungen des Prüfmedikaments. Schwangerschaften wurden nicht beobachtet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine unzureichende Qualität des Prüfmedikaments. Hinsichtlich der unter Punkt 11 des Moduls 2 [ENTR/CT 2] enthaltenen Einschätzung des Gesamtrisikos durch die klinische Prüfung, ergibt sich keine Veränderung hinsichtlich der Belastung bzw. des Risikos der teilnehmenden Patienten. Die beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigten keinen kausalen Zusammenhang mit Prozeduren spezifisch für die klinische Prüfung. Insbesondere wurde bei den teilnehmenden Probanden keine erhöhte Rate von Transplantatabstoßungen beobachtet.

Date of Report: Version 2.0 vom 30.11.2020

This study was conducted in compliance with International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki.

**Table 1: Line Listing aller Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Wirkungen**

Prüfzentrum	Patient	Sex	Alter	Dosis Prüfmedikation (CsA)	Bezeichnung des AE	Datum AE	Dauer des AE (Tage)	Schwere	Ausgang	Typ
<b>Gastrointestinaltrakt</b>										
07745	■	M	4	130 mg	Gastroenteritis	24.05.2009	3	schwer	vollständig erholt	SAE
<b>Nieren/ Urogenitaltrakt</b>										
91054	■	M	12	150 mg	Nierenbiopsie bei Kreatininanstieg	06.11.2009	2	mäßig	vollständig erholt	SAE
<b>HNO-Bereich/Infekte</b>										
07745	■	M	5	140 mg	Tonsillektomie	27.08.2009	11	leicht	vollständig erholt	SAE

**Table 2: Zusammenfassung aller Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen, klassifiziert nach Organsystem**

Prüfzentrum	Patient	Geschlecht	Alter	Bezeichnung des AE	Dauer des AE (Tage)	Schwere	Ausgang	Typ
<b>Muskuloskelettales System</b>								
91054	■	M	12	Kopfplatzwunde	3	leicht	vollständig erholt	AE
91054	■	M	12	Rezidivierende Muskelkrämpfe	Ca. 80	leicht	Vollständig erholt	
<b>Gastrointestinaltrakt</b>								
91054	■	M	12	Diarrhoe	1	leicht	vollständig erholt	AE
07745	■	M	4	Gastroenteritis	3	schwer	vollständig erholt	SAE
69120	■	M	17	Diarrhoe	6	mäßig	vollständig erholt	AE
<b>Vaskuläre Störungen</b>								
69120	■	M	17	Hypertension	1	leicht	unbekannt	AE
69120	■	M	17	Hypertension	1	leicht	unbekannt	AE
69120	■	M	17	Hypertension	1	leicht	leicht	AE
<b>Nieren/ Urogenitaltrakt</b>								
69120	■	M	17	Kreatininanstieg bei Gastroenteritis	6	mäßig	vollständig erholt	AE
91054	■	M	12	Nierenbiopsie bei Kreatininanstieg	1	mäßig	vollständig erholt	SAE
69120	■	M	17	Kreatininanstieg	28	leicht	vollständig erholt	AE
69120	■	M	17	Kreatininanstieg	1	leicht	Bei Studienabbruch vorliegend	AE
<b>Hämatologie und lymphatisches Gewebe</b>								
91054	■	M	12	Renale Anämie	90	mäßig	Zustand gebessert	AE
91054	■	M	12	Zervikale Lymphadenopathie	90	leicht	Zustand gebessert	AE
07745	■	M	5	EBV-Reaktivierung	168	Leicht	Zustand gebessert; aber Grund für individuellen Abbruch	
<b>HNO-Bereich/Infekte</b>								
07745	■	M	5	Tonsillektomie	11	leicht	vollständig erholt	SAE
69120	■	M	17	Infekt OLW	12	leicht	vollständig erholt	AE
07745	■	M	5	Infekt OLW	8	mäßig	vollständig erholt	AE
69120	■	M	17	Infekt OLW	3	leicht	vollständig erholt	AE
07745	■	M	5	Infektion Staphylokokkus aureus	8	mäßig	vollständig erholt	AE
69120	■	M	17	Grippaler Infekt	22	leicht	Vollständig erholt	AE