

Synopsis

Sponsor	Medizinische Hochschule Hannover, vertreten durch Prof. Dr. Christopher Baum Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover Tel.: +49 511 532-6000 Fax: +49 511 532-6003
Produktname	MabThera®
Name der untersuchten Substanz	Rituximab
Titel der Studie	<p>RIACT: Randomisierte multizentrische Doppelblindstudie der Phase III bei Patienten nach Nierentransplantation mit einer akuten Rejektion mit B-Zell-Beteiligung zum Nachweis der Überlegenheit einer Therapie mit Steroidboli plus Rituximab/MabThera® im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Steroidboli bezüglich der Nierenfunktion nach einem Jahr. (EudraCT-Nr.: 2007-005503-17)</p> <p>Resubmission: Protokollversion 12.19 vom 12.02.2011 Protokollversion 12.20 vom 27.01.2012 Protokollversion 12.21 vom 13.06.2013 Letzte Protokollversion 12.24 vom 25.07.2014</p>
Leiter der Klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. H. Haller
Studienzentren	<p>Prof. Dr. med. Hermann Haller (LKP und Prüfer) Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie und Hypertensiologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover</p> <p>Dr. med. Anja Mühlfeld (Prüfer) Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Medizinische Klinik II Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen</p> <p>Prof. Dr. med. Lars Christian Rump (Prüfer) Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Nephrologie Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf</p> <p>n.n. (kein Einverständnis zur Veröffentlichung nach §42b AMG) Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie Hufelandstr. 65, 45147 Essen</p> <p>Prof. Dr. med. Gerd Walz (Prüfer) Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Klinik IV Nephrologie Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg</p>

	<p>n.n. (kein Einverständnis zur Veröffentlichung nach §42b AMG) Nephrologisches Zentrum Niedersachsen Vogelsang 105, 34346 Hann.-Münden</p> <p>Prof. Dr. med. Gunter Wolf (Prüfer) Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III Erlanger Allee 101, 07747 Jena</p> <p>Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf (Prüfer) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel</p> <p>Dr. med. Wolfgang Arns (Prüfer) Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Medizinische Klinik I Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln-Stadt</p> <p>Prof. Dr. med. Barbara Suwelack (Prüfer) Universitätsklinikum Münster, Innere Medizin / Nephrologie Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster</p> <p>Prof. Dr. med. Klemens Budde (Prüfer) Charité Campus Mitte Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik, Schwerpunkt Nephrologie Charitéplatz 1, 10117 Berlin</p>
Publikation	Design der Studie veröffentlicht in Schiffer et al. (2012): Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial, <i>Trials.</i> , 13 :199. doi: 10.1186/1745-6215-13-199
Studiendauer	<p>Pro Patient: 12 Monate</p> <p><i>First Patient in: 21.09.2012</i></p> <p><i>Last Patient out: 03.05.2016</i></p> <p>Die Studie wurde am 03.05.2016 vorzeitig beendet</p>
Ziele	Es sollte nachgewiesen werden, dass eine zusätzliche Behandlung mit Rituximab bei Patienten mit histologischem Nachweis einer akuten Abstoßung mit B-Zell-Beteiligung einer alleinigen Therapie mit Steroidboli im Hinblick auf die Nierenfunktion nach einem Jahr überlegen ist.
Methodik	Randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte zweiarmige Studie der Phase III
Anzahl der Patienten	<p>Geplant: 180 Patienten (2 Arme à 90), Zwischenauswertung war nach 116 Patienten vorgesehen</p> <p>Eingeschlossen: 14 Patienten</p>

	<p>Randomisiert: 13 Patienten</p> <p>Ausgewertet: 13 Patienten</p>
Patientenpopulation, Haupt-Einschlusskriterien	<p>Männliche und weibliche nierentransplantierte Patienten</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. männliche oder weibliche Patienten im Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschluss 2. Patienten/-innen nach Nierentransplantation 3. Nachweis einer akuten Rejektion im Nierentransplantat mit B-Zellbeteiligung nach Banff-Kriterien (T-Zellvermittelte Rejektion wie Borderline, Grad IA/IB, IIA/B (keine v-only), sofern ein oder mehrere zusätzliche Befunde vorliegen wie signifikante B-Zellinfiltrate CD20\geq20/Gesichtsfeld, Glomerulitis, peritubuläre Kapillaritis oder C4d-Positivität (mit Ausnahme ABO-inkompatibler Transplantationen) sowie Patienten, die keine T-Zellvermittelte akute Rejektion haben, aber Zeichen einer akuten humoralen Rejektion (wie oben aufgeführt nach den Kriterien Glomerulitis, peritubuläre Kapillaritis, C4d), und die nach medizinisch-ärztlicher Einschätzung mit Steroidtherapie behandelt werden soll. Der Nachweis der Rejektion kann in einer Protokoll- oder einer Indikationsbiopsie geführt werden. 4. SV40-Negativität in der Biopsie 5. GFR nach MDRD-Formel > 25 ml/min/1,73 m² im Zeitraum vor der festgestellten Rejektion. 6. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstest und Einverständnis zu einer hoch effektiven Methode der Kontrazeption (d.h. mit einer Versagerquote von weniger als 1 % pro Jahr, dies sind Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare (nur Hormonspiralen), sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners). Dieses entfällt bei beidseitiger Sterilisation oder Ovariectomie der Patientin und bei Patientinnen, die ausschließlich weibliche Sexualpartnerinnen haben. Ein entsprechendes Einverständnis gilt für männliche Patienten. 7. Schriftliche Einverständniserklärung
Prüfmedikation (Dosis) Batchnummern	<p>Rituximab (monoklonaler anti CD20 Antikörper, 500mg/100mg) in 500 ml NaCl 0,9%, 375 mg/m² KO i.v. an Tag 0</p> <p>Batchnummern: H0605B01, H0618B01, H0633B01, H0742, N7019, N7030</p>
Kontrollgruppe	<p>Placebo zu Rituximab (NaCl 0,9%, i.v.)</p>
Hintergrundmedikation(en)	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon-Boli im Rahmen der Standard Rejektions-Behandlung des Zentrums (250-500 mg i.v.) bzw. 100 mg Steroidgabe i.v., wenn die Studienmedikationsgabe bei Visite 2 nach der Rejektionsbehandlung mit Steroidboligaben erfolgt • Ranitidin (50 mg i.v.), Clemastin (2 mg i.v.) und Paracetamol (500 mg p.o.) • Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii Pneumonie in der üblichen Dosierung nach Zentrumsstandard (z.B. Cotrim) für mindestens 6 Monate nach Applikation der Prüfmedikation

Bewertung	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Veränderung der GFR ein Jahr nach Abstoßungsbehandlung im Vergleich zu einer Baseline GFR die durch den Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung für den Zustand vor Abstoßungsreaktion ermittelt wurde.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progression von interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie (ΔIFTA) zwischen der Biopsie, die zur Aufnahme in die Studie geführt hat und der Protokollbiopsie ein Jahr nach Studienaufnahme, mittels quantitativer Auswertung der Gewebeschnitte nach spezifischer Färbung und computergestützter Bildanalyse 2. Anteil der Patienten mit einer weiteren Abstoßungsreaktion, Transplantatverlust, schwerer Infektion oder Tod <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Erfassung unerwünschter Ereignisse im Rahmen des SAE und AE Reportings mit speziellem Augenmerk auf Infektionskomplikationen bei den immunsupprimierten Patienten</p>
Statistische Methoden	<p>Eine Zwischenauswertung der Studie war nach 116 Patienten geplant. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung sollte auf Wirksamkeit der experimentellen Therapie geschlossen werden, wenn der einseitige P-Wert kleiner als 0,005 ist. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung sollte außerdem geprüft werden, ob die Studie wegen Erfolglosigkeit abgebrochen werden muß. Hierbei sollte ein O'Brian & Fleming Design mit einem globalen Fehler 1. Art von 2,5% (einseitig) verwendet werden. Zum Zeitpunkt der Endauswertung sollte für einen einseitigen p-Wert kleiner 0,023 auf Wirksamkeit der experimentellen Therapie geschlossen werden.</p> <p>Die primäre Auswertung sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der primäre Endpunkt „Änderung der GFR zwischen Baseline und der Erhebung ein Jahr nach der Abstoßungsbehandlung“ wird mit einer ANCOVA analysiert, wobei Therapie, Baseline GFR und Zentrum als erklärende Faktoren ins Modell aufgenommen werden sollten.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit sollten die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen in den Therapiegruppen mit dem Chiquadrat-Test verglichen werden. P-Werte sind deskriptiv zu beurteilen.</p>

Zusammenfassung der Ergebnisse	Die Studie ist aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen worden, ohne dass die Fallzahl für Zwischenauswertung oder Endauswertung erreicht wurde. 14 Patienten wurden eingeschlossen, 13 Patienten wurden randomisiert, behandelt und in die Auswertung einbezogen. 12 der 13 Patienten wurden im Studienzentrum MHH eingeschlossen und behandelt, ein Patient ist im Studienzentrum Essen eingeschlossen und behandelt worden. Aus diesem Grund wird in allen Auswertungen auf eine Stratifizierung nach Zentrum verzichtet.			
	<u>Basisdeskription des Patientenkollektivs:</u>			
		Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	p-Wert*
	Alter [Jahre] (MW±Stdabw.)	46.2±16.1	49.0±12.1	0.7243
	Geschlecht männlich	2 (33.3%)	6 (85.7%)	0.0530
	Hautfarbe schwarz	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0.3352
	Vorherige Transplantation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Dauer Dialysebehandlung (Monate)	76.0±52.6	72.1±39.9	0.8833
	Leichenspende	5 (83.3%)	6 (85.7%)	0.3631
	C4d positiv	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	SV40 positiv	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Banff (Baseline) Borderline Rejektion 1a 1b Borderline Rejektion mit Kreatininanstieg über >= 20% des Ausgangswertes	2 (33.3%) 1 (16.7%) 2 (33.3%) 1 (16.7%)	1 (14.3%) 2 (28.6%) 2 (28.6%) 2 (28.6%)	0.8185
	Kreatinin [mg/dl] (Baseline)	1.73±0.34	1.92±0.38	0.3778
	GFR [ml/min/1.73m²] (Baseline)	42.5±16.2	46.5±6.0	0.5839
	IFTA [%] (Baseline)	9.2±5.8	12.1±14.4	0.6462
	* t-Test für stetige Variablen, Chi-Quadrat-Test für dichotome oder kategorielle Variablen			

Wirksamkeit:

Primäre Auswertung

Die Auswertung der 13 Patienten ergab folgende Ergebnisse für den primären Endpunkt Veränderung der GFR ein Jahr nach Abstoßungsbehandlung im Vergleich zu einer Baseline GFR die durch den Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung für den Zustand vor Abstoßungsreaktion ermittelt wurde (MW±SD):

GFR [ml/min/1.73m ²]	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)
Baseline	42.5±16.2	46.5±6.0
12 Monate	38.2±4.5	40.0±8.9
Differenz zu Baseline	-4.3±19.5	-6.5±11.6

Das primäre Auswertungsergebnis basiert auf einem Kovarianzanalysemodell mit den Faktoren Behandlung und Baseline: Es ergibt sich eine Mittelwertdifferenz (Rituximab minus Placebo) von -2.6 ml/min/1.73m², mit 95% Konfidenzintervall: (-11.7, 6.4), p-Wert: 0.5296.

	Rituximab (n=6) LSMean	Placebo (n=7) LSMean	Mittelwert- differenz LSMean	95% Konfidenzintervall	p-Wert
ΔGFR [ml/min/ 1.73m ²]	-6.8843	-4.2420	-2.6423	(-11.6834, 6.3988)	0.5296

Sekundäre Auswertungen

1.) IFTA:

Für die Progression der interstitiellen Fibrose und Tubulusathropie zwischen Aufnahmebiopsie und Protokollbiopsie nach einem Jahr standen für 5/6 Patienten in der Rituximab-Gruppe und 6/7 Patienten in der Placebo-Gruppe die entsprechenden Ergebnisse zur Verfügung:

IFTA %	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)
Baseline (n*= 5/6)	9.0±6.5	10.8±15.3
12 Monate (n*= 5/6)	16.6±10.7	40.0±34.1
Differenz zu Baseline (n*= 5/6)	7.6±15.5	29.17±26.4

Die Differenz zu Baseline wurde nur für die vollständig verfügbaren Beobachtungen ohne Ersetzung berechnet. Ausgewertet wird analog zum primären Endpunkt mit einer Kovarianzanalyse, die IFTA zur Baseline und die Therapiegruppe berücksichtigt. Es ergibt sich eine Mittelwertsdifferenz von -21.2, 95% Konfidenzintervall (-54.0, 11.6), p=0.1738.

	Rituximab (n=6) LSMean	Placebo (n=7) LSMean	Mittel- wertdifferenz LSMean	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Δ IFTA %	7.7843	29.0131	-21.2287	(-54.0149, 11.5575)	0.1738

2.) Tod, Transplantatverlust, schwere Infektion oder weitere Abstoßungsreaktion:

Ereignis	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	Total (n=13)
Patienten	3	3	6
Weitere Abstoßungsreaktion	0	3	3
Schwere Infektion	2	0	2
Transplantatverlust	1	0	1
Tod	0	0	0

Für den Vergleich von Rituximab vs. Placebo ergibt sich mit Hilfe der Logistischen Regression OR=1.33, 95% Konfidenzintervall (0.15,11.93), p=0.7969.

	Rituximab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Abstoßungsreaktion, schwere Infektion, Transplantatverlust oder Tod	3/6 (50.0%)	3/7 (42.9%)	1.33	(0.15, 11.93)	0.7969

Weitere Abstoßungsreaktionen traten in der kleinen hier untersuchten Fallzahl ausschließlich in der Placebo-Gruppe auf (P=0.1923, zweiseitig).

	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Adverse Events:</p> <table><tr><th>AE</th><th>Rituximab (n=6)</th><th>Placebo (n=7)</th><th>Total (n=13)</th></tr><tr><td>Patienten mit mindestens einem AE</td><td>6</td><td>7</td><td>13</td></tr><tr><td>1 – mild</td><td>5</td><td>5</td><td>10</td></tr><tr><td>2 – moderate</td><td>4</td><td>5</td><td>9</td></tr><tr><td>3 - severe</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td></tr></table> <p>Serious Adverse Events (SOC):</p> <table><tr><th>SAE</th><th>Rituximab (n=6)</th><th>Placebo (n=7)</th><th>Total (n=13)</th></tr><tr><td>Patienten mit mindestens einem SAE</td><td>3</td><td>4</td><td>7</td></tr><tr><td>Immune system disorders</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Infections and infestations</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Injury, poisoning and procedural complications</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>Neoplasms</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Social circumstances (*)</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr></table> <p>(*) Schwangerschaft d. Partners</p>	AE	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	Total (n=13)	Patienten mit mindestens einem AE	6	7	13	1 – mild	5	5	10	2 – moderate	4	5	9	3 - severe	2	3	5	SAE	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	Total (n=13)	Patienten mit mindestens einem SAE	3	4	7	Immune system disorders	0	2	2	Infections and infestations	1	0	1	Injury, poisoning and procedural complications	1	2	3	Neoplasms	1	0	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1	1	Social circumstances (*)	0	1	1
AE	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	Total (n=13)																																																		
Patienten mit mindestens einem AE	6	7	13																																																		
1 – mild	5	5	10																																																		
2 – moderate	4	5	9																																																		
3 - severe	2	3	5																																																		
SAE	Rituximab (n=6)	Placebo (n=7)	Total (n=13)																																																		
Patienten mit mindestens einem SAE	3	4	7																																																		
Immune system disorders	0	2	2																																																		
Infections and infestations	1	0	1																																																		
Injury, poisoning and procedural complications	1	2	3																																																		
Neoplasms	1	0	1																																																		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1	1																																																		
Social circumstances (*)	0	1	1																																																		
Schlussfolgerung	Erwartungsgemäß sind in aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Rituximab im Rahmen der Abstoßungsbehandlung bei nierentransplantierten Patienten möglich. Dargestellt sind die Ergebnisse zu den präspezifizierten Endpunkten und die berichteten Parameter zur Bewertung der Sicherheit. Es ergeben sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Therapie mit Rituximab als Zusatz der Standard-Rejektionstherapie.																																																				
Datum des Berichts	26.04.2017																																																				