

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2015-1711
Fecha de Registro	05/08/2015
Estado de reclutamiento	En marcha
EUDRACT Nr.	2014-005324-10

Descripción del estudio

Título no científico	Estudio para comparar la eficacia y la seguridad de CT-P10 y Rituxan en pacientes con linfoma folicular con carga tumoral baja
Título científico	Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con fármaco activo para comparar la eficacia y la seguridad de CT-P10 y Rituxan en pacientes con linfoma folicular con carga tumoral baja
Acrónimo del estudio	NA
Justificación	<p>El objetivo de este estudio es demostrar que CT P10 en monoterapia es tan eficaz y seguro como Rituxan en pacientes con linfoma folicular con carga tumoral baja (LFCTB) no tratado. También se investiga la similitud farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y eficacia globales de CT P10 en comparación con Rituxan. El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no hodgkiniano (LNH), es un cáncer que comienza en las células del sistema inmunitario cuando un linfocito B se hace anómalo y comienza a fabricar copias de sí mismo y a generar más células anormales. Los linfocitos B anormales no mueren cuando deberían y no protegen el organismo contra las infecciones y otras enfermedades. Rituximab es un tratamiento muy activo y bien tolerado como fármaco en monoterapia de primera línea para el LFCTB, su uso podría retrasar la necesidad de aplicar quimioterapia y podría reducir las tasas de progresión de la enfermedad. El tratamiento con rituximab en monoterapia ha demostrado una mejoría significativa de la tasa de respuesta global en pacientes con LFCTB no tratados previamente. El CT P10 es un biosimilar del rituximab (aprobado como Rituxan en EEUU y como Mabthera en la UE). Un producto en investigación es un fármaco que no ha sido autorizado por las autoridades sanitarias. Un biosimilar es un fármaco semejante, pero no idéntico, a un fármaco aprobado. CT P10 se considera similar a Rituxan (rituximab) en cuanto a la eficacia y la seguridad, se espera que funcione de la misma manera. Rituxan está aprobado en EEUU y en muchos otros países para el tratamiento de pacientes con LNH de linfocitos B, positivo para CD 20, de grado bajo o folicular, recidivante o resistente en monoterapia. Los pacientes recibirán CT-P10 o Rituxan (la probabilidad de ser asignado a uno de los tratamientos es del 50 %) administrada mediante una infusión IV semanal cada 4 semanas en el período de inducción del estudio y cada 8 semanas durante 2 años (a partir de la semana 12) en el período de mantenimiento del estudio</p>
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	24/07/2015

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Descripción del estudio

Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	04/08/2015
Enfermedad tratada	Linfoma folicular con carga tumoral baja.
Enfermedad Rara	No
Objetivo principal	Demostrar que CT-P10 es similar a Rituxan en cuanto a eficacia, determinada mediante la tasa de respuesta global (TRG) (respuesta completa (RC) + respuesta completa no confirmada (RCnc) + respuesta parcial (RP)) a los 7 meses (antes del ciclo 3 del período de mantenimiento del estudio) conforme a los criterios de respuesta modificados para el linfoma maligno.
Variables Evaluación primaria	Tasa de respuesta global (RC + RCnc + RP) a los 7 meses (antes del ciclo 3 del período de mantenimiento del estudio) conforme a los criterios de respuesta modificados para el linfoma maligno.
Momentos temporales evaluación primaria	A los 7 meses (antes del ciclo 3 del período de mantenimiento del estudio)
Objetivo secundario	<ul style="list-style-type: none">. Evaluar la TRG (RC + RCnc + RP) conforme a los criterios de respuesta modificados para el linfoma maligno durante el período del estudio.. Evaluar otros parámetros de eficacia (supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión y supervivencia global conforme a los criterios de respuesta modificados para el linfoma maligno).. Evaluar la farmacocinética, farmacodinamia (cinética de linfocitos B), seguridad global y biomarcadores de CT-P10 en comparación con Rituxan.

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Descripción del estudio

Variables Evaluación secundaria	<ul style="list-style-type: none">- Los siguientes parámetros de eficacia del fármaco del estudio (CT-P10 o Rituxan) se determinarán como criterios de valoración secundarios:<ul style="list-style-type: none">. Tasa de respuesta global (RC + RCnc + RP) durante el período del estudio conforme a los criterios de respuesta modificados para el linfoma maligno.. Supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión/recidiva de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que antes ocurra.. Tiempo hasta la progresión, definido como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión/recidiva de la enfermedad o la muerte como consecuencia del linfoma, lo que antes ocurra.. Supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.- Los siguientes parámetros de farmacocinética (FC) del fármaco del estudio (CT-P10 o Rituxan) se determinarán como criterios de valoración secundarios:<ul style="list-style-type: none">. Concentración sérica máxima (C_{máx}) con cada dosis. Concentración sérica mínima (C_{mín}) con cada dosis- Los Criterio Farmacodinámico (FD) secundario Cinética de linfocitos B- Los objetivos de seguridad serán valorados usando lo siguiente: AAs, AAGs, medicamentos concomitantes, hipersensibilidad (mediante monitorización de las constantes vitales, entre ellas, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura), hallazgos de la exploración física, determinaciones de constantes vitales, análisis clínicos, hallazgos en las radiografías de tórax y electrocardiográficos, infecciones, reacciones relacionadas con la infusión, pruebas de inmunogenicidad, análisis de inmunoglobulinas y evaluación de tuberculosis.- Los objetivos de biomarcadores: el genotipo FcyR (FcyRIIa, IIIa y/o cualquier genotipo necesario) serán valorados como objetivos secundarios.
Momentos temporales evaluación secundaria	Los objetivos serán valorados durante todo el estudio y hasta la visita de seguimiento (Día 1 del ciclo 1 del período de inducción del estudio y día 1 de los ciclos 1-2 y día 1 de los ciclos 2-4 del período de mantenimiento y del periodo de seguimiento del estudio). Por favor, tenga en cuenta que no todos los objetivos serán evaluados en cada una de las visitas.
Incluye subestudios	NO

Promotor principal

Nombre	CELLTRION, Inc.
Dirección	23, Academy-ro 406-840 - Yeonsu-Gu, Incheon Corea del Sur
Financiador principal	CELLTRION, Inc.

Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	CELLTRION, Inc.
Nombre Funcional Contacto	SuEun Song - Clinical Operation
Dirección	23 Academy-ro 406-840 - Yeonsu-gu, Incheon Corea del Sur

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Punto de Contacto Información Adicional

Telefono	+34-900834223
E-mail	RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Clasificación del Estudio

Ambito del estudio	<ul style="list-style-type: none">▪ Eficacia▪ Farmacocinética▪ Farmacodinámica▪ Farmacogenética▪ Seguridad▪ Tratamiento▪ Otros:
Tipo de Estudio	<ul style="list-style-type: none">▪ Intervencional▪ Medicamentos

Reclutamiento de casos del estudio

Estado de reclutamiento	En marcha
Fecha inclusión primer caso en España	30/10/2015
Fecha real	12/11/2015
Fecha prevista de conclusión del estudio	-
Países	<ul style="list-style-type: none">▪ Argentine Republic▪ Commonwealth of Australia▪ Czech Republic▪ Federative Republic of Brazil▪ Georgia▪ Italian Republic▪ Kingdom of Spain▪ Kingdom of Thailand▪ Malaysia▪ Portuguese Republic▪ Republic of Chile▪ Republic of India▪ Republic of Korea▪ Republic of Latvia▪ Republic of Peru▪ Republic of Poland▪ Republic of South Africa▪ Republic of Turkey

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10

Telefono: +34-900834223

Fecha de Registro: 05/08/2015

Reclutamiento de casos del estudio

- Romania
- Russian Federation
- State of Israel
- Taiwan
- Ukraine
- United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
- United Mexican States
- United States of America

Criterios de inclusión

1. Paciente de uno u otro sexo con una edad ≥ 18 años.
 2. Presencia confirmada histológicamente de un LF CD20+, de grado 1 a 3a según la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud (Jaffe 2009); biopsia practicada en los 3 meses anteriores al tratamiento con el fármaco del estudio.
 3. Presencia de como mínimo una masa tumoral mensurable en 2 dimensiones, con las características siguientes:
 - . Lesión ganglionar > 15 mm en la dimensión mayor; o . Lesión ganglionar > 10 mm a ≤ 15 mm en la dimensión mayor y > 10 mm en la dimensión menor; o
 - . Lesión extraganglionar con dimensiones mayor y menor ≥ 10 mm.
 4. Enfermedad en estadio II, III o IV según la clasificación de Ann Arbor.
 5. Presencia de carga tumoral baja, definida según los criterios del Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires (GELF):
 - . Ausencia de síntomas B,
 - . Nivel de LDH dentro del intervalo normal,
 - . Masa ganglionar o extraganglionar más grande < 7 cm,
 - . Afectación de menos de 3 regiones ganglionares con un diámetro ≥ 3 cm,
 - . Ausencia de derrames serosos significativos, detectables clínicamente o mediante TC (los derrames pequeños, sin manifestaciones clínicas o en la TC no se considerarán significativos),
 - . Bazo ≤ 16 cm mediante TC, and
 - . Ausencia de insuficiencia orgánica o compresión orgánica clínicas (p. ej., obstrucción ureteral)
 6. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 (Oken y cols. 1982).
 7. El paciente, sea varón o mujer, y su pareja en edad fértil se comprometen a practicar la abstinencia total o a utilizar uno de los siguientes métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante el estudio y hasta 12 meses después de suspender el fármaco del estudio (exceptuando las mujeres que no estén en edad fértil y los varones que se hayan sometido a esterilización):
 - . Anticonceptivos de barrera (preservativo masculino, preservativo femenino o diafragma con gel espermicida).
 - . Anticonceptivos hormonales (implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, parches transdérmicos o anillos anticonceptivos).
 - . Dispositivos intrauterinos.
- Los pacientes, sean varones o mujeres, y sus parejas, que se hayan sometido a una esterilización quirúrgica menos de 6 meses antes de la primera administración del fármaco del estudio deberán comprometerse a utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptable o a practicar la abstinencia total durante el tratamiento del estudio.
- Se considerará que no están en edad fértil las mujeres menopáusicas que hayan tenido su última menstruación más de 12 meses antes de la entrada en el estudio (es decir, en el momento de la firma del documento de consentimiento informado [DCI]).
- En las mujeres premenopáusicas y en las que no hayan transcurrido más de 12 meses desde el comienzo de la menopausia, se debe tener una prueba de embarazo en suero

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10

Teléfono: +34-900834223

Fecha de Registro: 05/08/2015

Reclutamiento de casos del estudio

negativa durante el período de selección.

8. Presencia de una reserva medular, hepática y renal adecuada, manifestada por:

- . Concentración de hemoglobina ≥ 10 g/dl
- . Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$
- . Recuento de plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- . Concentración de bilirrubina total $\leq 2,0$ mg/dl
- . Concentración de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) del laboratorio de referencia (≤ 5 veces el LSN del laboratorio de referencia con afectación hepática conocida por el linfoma).
- . Concentración de creatinina sérica $\leq 1,5$ veces el LSN del laboratorio de referencia o aclaramiento de creatinina calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault (Rostoker y cols. 2007) ≥ 50 ml/min.

9. El paciente es capaz de comprender instrucciones verbales o escritas y de cumplir todos los requisitos del estudio.

10. El paciente ha sido informado, ha tenido tiempo suficiente y se le ha brindado la oportunidad de leer y entender lo que conlleva su participación en el estudio y ha firmado y fechado el DCI por escrito.

Crterios de exclusión

1. El paciente ha recibido rituximab (o un producto biosimilar de rituximab propuesto).
2. El paciente presenta alergias o hipersensibilidad a los medios de contraste utilizados en las pruebas radiológicas y a proteínas murinas, quiméricas, humanas o humanizadas.
3. El paciente tiene datos de transformación histológica en un linfoma de alto grado de malignidad o linfoma B difuso de células grandes.
4. El paciente presenta afectación conocida del sistema nervioso central o indicios de compresión de la médula espinal por el linfoma.
5. El paciente ha recibido tratamiento previo para el LNH:
 - . El tratamiento previo comprende quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía (excepto una biopsia previa). . Cualquier dosis de corticoides para tratar el LNH.
 - . Tratamiento con corticoides en las 4 semanas previas a la primera administración del fármaco del estudio, con > 20 mg al día de prednisona para cualquier fin excepto el LNH.
6. El paciente tiene un diagnóstico presente de tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves, como sepsis, abscesos o infecciones oportunistas.
7. El paciente tiene una infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C (los portadores de hepatitis B y hepatitis C no podrán participar en el estudio).
8. El paciente ha tenido insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (Raphael y cols. 2007), cardiopatía grave no controlada (angina inestable, anomalías clínicamente significativas en el electrocardiograma [ECG]) o infarto de miocardio en los 6 meses anteriores a la primera administración del fármaco del estudio.
9. El paciente ha presentado una neoplasia maligna distinta del LNH, excepto carcinoma basocelular o espinocelular cutáneo o carcinoma de cuello uterino in situ debidamente tratados, en los 5 años anteriores a la administración de la primera dosis del fármaco del estudio.
10. El paciente recibe o ha recibido recientemente (en los 42 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio o el periodo equivalente a 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la aleatorización) tratamiento con cualquier otro fármaco o dispositivo en investigación.
11. El paciente presenta diabetes mellitus no controlada, incluso después del tratamiento con insulina.
12. La paciente está embarazada o dando el pecho. Las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas o amamantar antes, durante o en los 12 meses siguientes a la última dosis del fármaco del estudio no podrán participar en el estudio.

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Reclutamiento de casos del estudio

	<p>13. El paciente ha recibido una vacuna de microorganismos vivos, vivos atenuados o muertos en las 4 semanas previas a la primera dosis del fármaco del estudio.</p> <p>14. El paciente tiene signos de cualquier otra enfermedad concomitante o trastorno médico o psicológico, disfunción metabólica, hallazgo en la exploración física o resultado analítico que depare sospechas razonables de una enfermedad o proceso que contraindique el uso de un producto en investigación o el paciente corre un riesgo elevado de presentar complicaciones del tratamiento.</p>
Grupo de edad	<ul style="list-style-type: none">Ancianos (Mayores de 64 años)Adultos (18-64 años)
Sexo	Ambos
Reclutamiento de voluntarios sanos en el estudio	NO

Centros de Investigacion

Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO
Provincia	SEVILLA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA
Provincia	VALENCIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL INFANTA ELENA (*)
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO

Detalle del Estudio - REec-2015-1711

Nombre Organización: CELLTRION, Inc.
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005324-10
Fecha de Registro: 05/08/2015

Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	CT-P10
Código Medicamento	CT-P10
Categoría	Experimental
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">RITUXIMAB (SUB12570MIG)
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía intravenosa
Nombre Comercial	Rituxan
Nombre Medicamento	RITUXIMAB
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">RITUXIMAB (SUB12570MIG)
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía intravenosa
Vías de Administración de placebos	