

# Een gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, dubbelblind fase 1/3-onderzoek met parallelle groepen naar de equivalentie van de farmacokinetiek en de non-inferioriteit van de werkzaamheid van CTP10 in vergelijking met Rituxan, waarbij elk middel in combinatie met cyclofosfamide, vincristine en prednison (CVP) wordt toegediend bij patiënten met gevorderd folliculair lymfoom

Gepubliceerd: 22-01-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstellingen:- Aantonen dat CT-P10 gelijk is aan Rituxan voor wat betreft farmacokinetiek zoals bepaald aan de hand van het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve bij steady state (AUC<sub>tau</sub>) en de maximale serumconcentratie bij steady...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt            |
| <b>Type aandoening</b>      | Non-Hodgkin B-cel lymfomen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47777

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Celltrion CT-P10 3.3 AFL

## Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

### Synoniemen aandoening

Folliculair lymfoom in een vergevorderd stadium, kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** CELLTRION, Inc

**Overige ondersteuning:** Sponsor/Farmaceut

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** CT-P10 3.3, CVP, Folliculair lymfoom in een vergevorderd stadium, Rituximab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire PK Eindpunten

\* AUC<sub>tau</sub>

\* C<sub>max</sub>SS

Primaire werkzaamheidseindpunt:

\* Het totale responspercentage (CR + CRu + PR) gedurende de

Hoofdonderzoeksperiode, volgens de IWG-criteria uit 1999.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire PK Eindpunten:

\* C<sub>max</sub> bij iedere dosis

\* C<sub>trough</sub> bij iedere dosis

\* C<sub>av</sub>

- \* Vd
- \* CL
- \* T<sub>1/2</sub>
- \* T<sub>max</sub>
- \* MRT
- \* PTF
- \* \*z

Secundaire werkzaamheidseindpunten::

- \* Het totale responspercentage (CR + PR) gedurende de Hoofdonderzoeksperiode, volgens de IWG-criteria uit 2007 voor patiënten die PET-CT ondergingen.
- \* Progressie-vrije overleving
- \* Tijd tot progressie
- \* Tijd tot mislukken van behandeling
- \* Duur repsonse
- \* Ziektevrije overleving
- \* Overall overleving

Aanvullende werkzaamheidsparameters:

farmokinetiek, farmodynamic en algemene veiligheid

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

CT-P10 wordt ontwikkeld als biosimilar van Rituxan (rituximab). Op dit moment behelst de aanbevolen behandeling voor gevorderd folliculair lymfoom (FL) het gebruik van rituximab in combinatie met chemotherapie gevolgd door onderhoudstherapie met rituximab. Dit onderzoek omvat een onderhoudstherapieregime met rituximab bij patiënten met FL stadium III IV. Het voorgestelde doseringsregime komt overeen met de goedgekeurde etikettering voor Rituxan. Onderhoudstherapie met Rituximab heeft verbeterde progressievrije overleving laten zien bij patiënten met FL in klinische fase 3-onderzoeken. Het algehele veiligheidsprofiel van CT-P10 (rituximab) weerspiegelt naar verwachting dat van Rituxan. De meest geobserveerde ongewenste geneesmiddelreacties bij patiënten die Rituxan ontvingen, waren infusiegerelateerde reacties die bij de meeste patiënten gedurende de eerste infusie optraden. De voorgestelde veiligheidsbewaking wordt voldoende geacht om mogelijke risico's van CT-P10-toediening in de gaten te houden. Dit onderzoek is opgezet om equivalentie in farmacokinetiek en non-inferioriteit qua werkzaamheid van CT P10 aan Rituxan aan te tonen als coprimaire eindpunten bij gelijktijdige toediening van CVP bij patiënten met gevorderde FL.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstellingen:

- Aantonen dat CT-P10 gelijk is aan Rituxan voor wat betreft farmacokinetiek zoals bepaald aan de hand van het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve bij steady state (AUC<sub>tau</sub>) en de maximale serumconcentratie bij steady state (C<sub>max</sub>SS) in Cyclus 4.

Secundaire doelstellingen:

- Andere farmacokinetische (PK) parameters van CT-P10 evalueren in vergelijking met Rituxan zoals bepaald aan de hand van maximale serumconcentratie (C<sub>max</sub>), dalserumconcentratie (C<sub>dal</sub>), gemiddelde concentratie (C<sub>av</sub>), tijd tot maximale serumconcentratie (T<sub>max</sub>), volume van distributie (V<sub>d</sub>), totale klaring (CL), terminale eliminatiehalfwaardetijd (T<sub>1/2</sub>), gemiddelde verblijfstijd (MRT), piek tot dal fluctuatieverhouding (PTF) en terminale eliminatiesnelheidsconstante (\*z).
- Aantonen van totale responspercentage (CR + PR) over 8 cycli (Hoofdonderzoeksperiode) volgens de IWG-criteria uit 2007.
- Evalueren van aanvullende werkzaamheidsparameters (progressievrije overleving, tijd tot progressie, tijd tot behandelfalen, responsduur, ziektevrije overleving en algehele overleving) volgens de IWG-criteria uit 1999 en de IWG-criteria uit 2007 voor patiënten die positronemissietomografie-computertomografie (PET CT) ondergingen.
- Evalueren van farmacodynamiek (B-lymfocyten [B-cel]-kinetiek, inclusief depletie en herstel), algehele veiligheid en biomarkers van CT-P10 in vergelijking met Rituxan.

## **Onderzoeksopzet**

Gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, dubbelblind fase 1/3-onderzoek met parallelle groepen naar de equivalentie van de farmacokinetiek en de non-inferioriteit van de werkzaamheid van CTP10 in vergelijking met Rituxan, waarbij elk middel in combinatie met cyclofosfamide, vincristine en prednison (CVP) wordt toegediend bij patiënten met gevorderd folliculair lymfoom.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patienten krijgen CT-P10 of Rituxan toegediend (375 mg/m<sup>2</sup> IV) gelijktijdig toegediend met CVP: cyclofosfamide (750 mg/m<sup>2</sup> IV), vincristine (1,4 mg/m<sup>2</sup> [tot maximaal 2 mg] IV) en prednison (40 mg/m<sup>2</sup> oraal) van elke behandelcyclus

## **Inschatting van belasting en risico**

1x medische achtergrond  
24-27x lichamelijk onderzoek  
23x vitale functies  
7x ECG  
1x biopt voor pathologie (optioneel)  
1x beenmerg biopt (of 3 als arts daar reden voor ziet)  
20x urine onderzoek  
23x zwangerschapstest (3x bloed, 20x urine)  
7x X-ray  
8-11x CT Scan  
23x TBC symptomen  
Max 8 cycli toediening studiemedicatie tijdens hoofdonderzoeksperiode  
Max 12 cycli toediening studiemedicatie tijdens onderhoudsperiode  
Max 8 cycli chemo tijdens hoofdonderzoeksperiode  
24-27x bloedafname, in totaal 421 ml per patiënt plus 168 ml voor PK (alleen eerste 120 patienten)

De meest voorkomende bijwerkingen en ongemakken die voor CT-P10/Rituxan zijn gemeld, zijn infusiegerelateerde reacties, infecties en aandoeningen zoals angina pectoris, hartfalen, myocardinfarct, depressie, angstgevoelens, duizeligheid, diarree, buikpijn. Daarnaast kunnen de patienten ongemak ervaren door de gelijktijdig toegediende chemotherapie (CVP) en door onderzoeksprocedures.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

CELLTRION, Inc

Academy-ro 23  
Incheon 22014  
KR

## Wetenschappelijk

CELLTRION, Inc

Academy-ro 23  
Incheon 22014  
KR

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt is een man of een vrouw 18 jaar of ouder.
2. De patiënt heeft histologisch bevestigde FL volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie uit 2008; graad 1 tot 3a gebaseerd op lokale laboratoriumanalyse.
3. De patiënt heeft ten minste 1 meetbare tumormassa die niet eerder bestraald is, en de massa moet de volgende omvang hebben:
  - Nodale lesie >15mm in de langste dimensie; of
  - Nodale lesie >10mm tot \*15mm in de langste dimensie en >10mm in de kortste dimensie; of
  - Extra nodale lesie met zowel langste als kortste dimensie \*10mm.
4. Patiënt heeft bevestigde CD20+ lymfoom, bepaald door lokaal laboratorium beoordeling
5. De patiënt heeft een ziekte in Ann Arbor stadium III of IV.
6. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0 tot 2
7. Voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten en hun partners die kinderen kunnen

krijgen, stemt de patiënt in met totale onthouding of het gebruik van een van de volgende medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden tijdens het verloop van het onderzoek en gedurende 12 maanden na staking van de onderzoeksbehandeling (behalve vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen en mannen die gesteriliseerd zijn):

- \* Barrière-anticonceptiemiddelen (mannencondoom, vrouwencondoom of pessarium met zaaddodende gel)
- \* Hormonale anticonceptiemiddelen (implantaten, injectiemiddelen, een combinatie van orale anticonceptiemiddelen, transdermale pleisters of anticonceptieringen)
- \* Spiraaltjes

Mannelijke of vrouwelijke patiënten en hun partners die minder dan 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek operatief gesteriliseerd zijn, moeten instemmen met gebruik van 1 medisch aanvaardbare anticonceptiemethode of totale onthouding.

Vrouwen in de menopauze moeten hun laatste menstruatie meer dan 12 maanden voor opname in het onderzoek hebben gehad (d.w.z. wanneer het ICF wordt ondertekend) om geclassificeerd te worden als vrouw die geen kinderen kan krijgen.

8. Voor zowel vrouwen vóór de menopauze als vrouwen minder dan of precies 12 maanden na het begin van de menopauze: de patiënt dient tijdens de Screeningsperiode een negatieve serumzwangerschapstest te hebben

9. De patiënt heeft voldoende beenmerg-, lever- en nierfunctiereserve wat blijkt uit:

- \* Hemoglobinegehalte van  $\geq 8$  g/dl
- \* Absoluut aantal neutrofielen  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- \* Aantal bloedplaatjes  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- \* Totaal bilirubinegehalte van  $\leq 2,0$  mg/dl
- \* Aspartaataminotransferase- en alanine-aminotransferaseconcentratie van  $\leq 3$  maal de bovenlimiet van normaal (ULN) voor het referentielaboratorium ( $\leq 5 \times \text{ULN}$  voor het referentielaboratorium met bekende leveraantasting door lymfoom)
- \* Een serumcreatinineconcentratie van  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  voor het referentielaboratorium of een met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking berekende creatinineklaring van  $\geq 50$  ml/min

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. De patiënt heeft rituximab (of een rituximab voorgesteld biosimilar product), cyclofosfamide of vincristine ontvangen.
  2. De patiënt heeft allergieën of overgevoeligheid voor murine, chimerische, humane of gehumaniseerde eiwitten, cyclofosfamide, vincristine of prednison.
  3. De patiënt heeft bewijs van histologische transformatie naar hooggradig of diffuus grote B cellymfoom.
  4. De patiënt heeft bekend lymfoom van het centrale zenuwstelsel.
  5. Eerdere behandeling inclusief chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie en/of chirurgie (uitzonderlijk eerder biopsie). Echter, patiënten die radiotherapie als onderdeel van palliatieve therapie hebben ondergaan mogen deelnemen aan de studie indien de laatste fractie radiotherapie ondergaan is ten minste 4 weken voor dag 1 van cyclus 1 en de patiënt moet hersteld zijn van alle radiotherapie gerelateerde toxiciteit voor de randomisatie.
- Alle doses corticoidentherapie voor de behandeling van NHL.

- Corticoidtherapie gedurende de 4 weken voor Dag 1 van Cyclus 1, met prednison >20mg per dag voor welk doel dan ook
- 6. De patiënt heeft een huidige diagnose van actieve tuberculose (gedefinieerd aan de hand van röntgenfoto van de borstkas, CT, of geschikte beeldvorming) of andere ernstige infecties, zoals sepsis, abcessen of opportunistische infecties.
- 7. De patiënt heeft een bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B of hepatitis C. (Dragers van hepatitis B mogen niet aan het onderzoek deelnemen.)
- 8. De patiënt heeft hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association, een ernstige hartaandoening die niet onder controle is (instabiele angina, klinisch significante electrocardiogram abnormaliteiten) of myocardinfarct binnen de periode van 6 maanden voordat het ICF wordt ondertekend.
- 9. De patiënt heeft een andere maligniteit dan NHL, behalve adequaat behandeld plaveisel- of basale celcarcinoom van de huid of cervixcarcinoom in situ, binnen de 5 jaar voor dag 1 van cyclus 1.
- 10. De patiënt heeft een huidige of recente (binnen 30 dagen voor dag 1 van cyclus 1) behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel.
- 11. De patiënt heeft diabetes mellitus die niet onder controle is, ook na insulinebehandeling.
- 12. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding. Patiënten die van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding te geven voor, tijdens of binnen 12 maanden na de laatste infusie met onderzoeksbehandeling mogen niet aan het onderzoek deelnemen.
- 13. De patiënt neemt een levend, levend-verzwakt of niet-levend vaccin binnen 4 weken voor Dag 1 van Cyclus 1 van de onderzoeksbehandeling.
- 14. Er zijn aanwijzingen dat de patiënt een andere gelijktijdige ziekte of medische of psychologische aandoening heeft, een metabolische disfunctie, lichamelijke onderzoeksbevinding of klinische laboratoriumbevinding die een redelijk vermoeden oplevert van een ziekte of aandoening die het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel contra-indiceert of waardoor de patiënt een hoog risico loopt van behandelcomplicaties.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Geneesmiddel           |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 13-10-2014  
Aantal proefpersonen: 15  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: CT-P10  
Generieke naam: Rituximab  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Rituxan  
Generieke naam: Rituximab  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-01-2014  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-03-2014  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-04-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-04-2014

|                           |                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 21-05-2014                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 28-05-2014                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 24-10-2014                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 31-03-2015                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 01-04-2015                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 03-04-2015                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 09-02-2016                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 10-05-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-01-2018                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-01-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 06-02-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2013-004493-96-NL |
| CCMO     | NL47361.101.14         |

# Resultaten

Datum resultaten gemeld: 24-12-2019

**Datum eerste publicatie onderzoek**

30-07-2019