

**Condición:** Reclutando  
**Droga en estudio:** Rituximab SC  
**Comparador:** Sin tratamiento  
**Fase del estudio:** III

**Título resumido:** MO25455

**Título completo:**

Estudio aleatorizado que compara el tratamiento de mantenimiento con Rituximab subcutáneo continuado hasta la progresión de la enfermedad con observación únicamente, en pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente, recidivante o farmacorresistente, que completaron y respondieron al tratamiento de inducción con inmunoterapia a base de Rituximab y al tratamiento de mantenimiento inicial de 2 años con Rituximab administrado por vía subcutánea.

**DISEÑO EXPERIMENTAL**

**Objetivo primario:**

Evaluar la eficacia de una formulación subcutánea (SC) de Rituximab en términos de sobrevida libre de progresión después de la aleatorización (SLPaleat) a mantenimiento prolongado con Rituximab hasta la progresión (Mantenimiento II) o a observación en pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente, recidivante o farmacorresistente, que respondieron al tratamiento de Inducción y al tratamiento de mantenimiento inicial de 2 años (Mantenimiento I).

**Objetivos secundarios:**

Evaluar la eficacia y seguridad del Rituximab SC durante la Inducción, el mantenimiento inicial de 2 años (Mantenimiento I) y el período de tratamiento aleatorizado (Mantenimiento II). La eficacia se evaluará en términos de Sobrevida Libre de Eventos (SLE), Tiempo hasta el Próximo Tratamiento para el Linfoma (TPTL), Sobrevida Global determinada desde la primera dosis de Inducción de Rituximab (SGregist) y desde el momento de la aleatorización a Mantenimiento II (SGaleat), Índice de Respuesta Global (IRG), tasa de conversión de Respuesta Parcial (RP) a Respuesta Completa (RC) al finalizar el Mantenimiento I y SLP determinada desde la primera dosis de Inducción de Rituximab (SLPregist). Las evaluaciones de seguridad incluirán la frecuencia de eventos adversos (EA), de eventos adversos serios (EAS), y de reacciones relacionadas con la infusión/inyección (RRI) y cuantificación de inmunoglobulinas (Ig).

**POBLACION**

**Criterios de inclusión:**

1. Formulario de consentimiento informado por escrito, firmado.
2. Edad  $\geq$  18 años.
3. LNH folicular CD20+ Grado 1, 2 ó 3a histológicamente confirmado, u otro LNH indolente CD20+ (macroglobulinemia de Waldenström o linfoma linfoplasmocítico, linfoma de la zona marginal), según el sistema de clasificación de la OMS.
4. Los pacientes debieron haber recibido y presentado recidiva o resistencia a una o más líneas de tratamientos apropiados antes de la incorporación, incluida por lo menos una línea compuesta por inmunoterapia y/o quimioterapia y/o radioterapia.
5. Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)  $<$  2.

**Criterios de exclusión:**

1. Transformación a linfoma de alto grado de malignidad.

2. Pacientes con linfoma de gran malignidad (por ej., linfoma de células del manto).
3. Presencia o antecedentes de enfermedad linfomatosa a nivel del sistema nervioso central (SNC) (ej., linfoma del SNC o meningitis linfomatosa).
4. Otros tumores malignos dentro de los 5 años anteriores a la incorporación, con las siguientes excepciones (mientras estén bajo tratamiento curativo): cáncer de cuello de útero in situ, carcinoma espinocelular o carcinoma basocelular. Se podrá considerar el cáncer de cuello de útero estadio 1B o inferior, cáncer de mama in situ, o cáncer de próstata localizado estadio T1c o inferior, siempre que el paciente haya sido tratado con intención curativa y no haya presentado metástasis o recidiva durante por lo menos 2 años antes de la incorporación.
5. Función hematológica deficiente dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis de inducción de Rituximab, según determinación por alguno de los siguientes parámetros (a menos que la anomalía estuviera relacionada con compromiso medular debido al LNH):
  - a. Hemoglobina (Hb) < 9 g/dl (5,6 mmol/l)
  - b. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.
  - c. Recuento de plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/l; se aceptará un recuento plaquetario inferior (pero no menor a 50 x 10<sup>9</sup>/l) si se debiera a toxicidad por la quimioterapia anterior y no estuviera acompañado por hemorragia.
6. Pacientes con citopenias autoinmunes severas, según evaluación del médico.  
Nota: Los pacientes con Coombs positivo sin signos clínicos de anemia hemolítica autoinmune se consideran aptos para la incorporación.
7. Función hepática deficiente antes de la primera dosis de Inducción de rituximab, según las siguientes determinaciones:
  - a. Bilirrubina total > 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN). Nota: los pacientes con enfermedad de Gilbert confirmada podrán ser incorporados si la bilirrubina total es < 3,0 veces el LSN.
  - b. Alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) > 2,5 veces el LSN
  - c. fosfatasa alcalina > 2,5 veces el LSN
8. Función renal deficiente antes de la primera dosis de Inducción de Rituximab, definida por clearance de creatinina (ClCr) <30 ml/minuto o creatinina sérica >2 mg/dl.
9. Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
10. Infección activa y/o severa (por ej., tuberculosis, septicemia e infecciones oportunistas, infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).
11. Otras patologías serias subyacentes que, a criterio del Investigador, pudieran afectar la capacidad del paciente de participar en el estudio (ej., diabetes mellitus no controlada, úlceras gástricas, enfermedad autoinmune activa).
12. Hipersensibilidad conocida o presunta a los componentes del producto en investigación, incluida hipersensibilidad o reacción anafiláctica anterior conocida a los anticuerpos o proteínas murinos.
13. Empleo regular de corticoides dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis de Inducción con Rituximab, a menos que se administre en dosis equivalentes a <20 mg/día de prednisona/ prednisolona.  
Nota: se permitirán los corticoides inhalatorios o tópicos.
14. Cirugía mayor (excluida biopsia de ganglios linfáticos) dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis de Inducción de Rituximab.
15. Tratamiento con un medicamento en fase de investigación dentro de los 30 días anteriores a la incorporación.
16. Incapacidad de otorgar el consentimiento informado.
17. Expectativa de vida de menos de 6 meses.
18. Antecedentes de cumplimiento deficiente durante líneas de tratamientos anteriores.
19. Pacientes embarazadas o en período de lactancia. Se exigirá una prueba de embarazo en sangre negativa de las mujeres fértiles dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis de Rituximab o dentro de los 14 días si contarán con una prueba de embarazo en orina

confirmatoria dentro de los 7 días anteriores. Las mujeres fértiles se definen como mujeres premenopáusicas o mujeres con < 2 años transcurridos desde el comienzo de la menopausia que no se hayan sometido a esterilización quirúrgica.

20. Varones o mujeres fértiles que no acepten emplear medidas anticonceptivas altamente eficaces (tales como anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino o método de barrera junto con gel espermicida, o esterilización quirúrgica) durante todo el estudio y por lo menos 12 meses después de la última dosis de Rituximab subcutáneo.

#### **CENTROS Y CONTACTOS:**

<b>Centro de Investigación</b>	<b>Investigador Principal</b>
Instituto DAMIC	Dra. Norma Pilnik
CEMIC	Dr. Dardo Riveros
Hospital de Agudos General San Martín	Dra. Lucía Zoppegno
Hospital Privado de la Comunidad	Dr. Fernando Santini

#### **DATOS ADMINISTRATIVOS:**

**Disposición de ANMAT N°:** 0284/2013

**Número RENIS:** IS000292

**Patrocinador principal:** Productos Roche SAQel

**Patrocinador secundario:** NA

#### **Persona de Contacto:**

**Nombre:** Alejandro Minetto

**Entidad:** Productos Roche SAQel

**Domicilio:** Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Buenos Aires

**Teléfono:** 011-5129-8422

**e-mail:** alejandro.minetto@roche.com

#### **Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio:**

Albania, Argentina, Austria, Brasil, Bulgaria, Colombia, Ecuador, Egipto, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Italia, Lituania, Rumania, Rusia, Noruega, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido.

**Número esperado de participantes de Argentina:** 12

**Número esperado de participantes mundialmente:** 700

**Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina:** 29/04/2013

**Fecha de fin de reclutamiento esperada:** 13/12/2013