

Treatment of lymphoma with targeted internal radiation therapy (Betalutin)

| | | |
|--------------------------------|--|---|
| State Not Initialize | Type participants Population especially vulnerable , Patient | Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64) |
| Gender | Phases Phase I , Phase II | Participants 70 |

Information

Identifier

2011-000033-36

Investigated Disease

Lymph cancer

Scientific Title

A phase I/II study of 177Lu-HH1 (Betalutin®) radioimmunotherapy for treatment of relapsed non-Hodgkin lymphoma

Summary

Not provided

Main Objective

Phase I part: To define MTD of Betalutin

Phase II part: To explore tumour response rates in patients receiving Betalutin

Primary Endpoints

? Incidence and severity of adverse events and serious adverse events graded according to the National Cancer Institute ? Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4).

? Changes from baseline in laboratory variables: haematology and serum biochemistry. ? Changes from baseline in body temperature and vital signs (systolic/diastolic blood pressure and heart rate) during the treatment period.

? Changes from baseline in physical examination during the treatment period.

Temporary moments of secondary assessment

From baseline and up to 12 weeks post injection

Secondary Objective

Phase I part: To establish recommended dose of Betalutin for phase II, investigate safety, toxicity, biodistribution, pharmacokinetic and to explore the efficacy.

Phase II part: to confirm the recommended dose of Betalutin, investigate safety and toxicity, estimate progression free survival and overall survival, quality of life

Secondary Endpoints

? Incidence of potential late toxicity, such as new primary cancers and bone marrow changes (acute myelogenous leukaemia, myelodysplastic syndrome, and aplastic anaemia).

? Overall survival.

? Estimation of whole-body retention of radioactivity at each imaging time post-injection.

? Estimation of the individual organ uptake/retention of radioactivity at each imaging time-point after injection.

? Estimate retention of administered radioactivity in blood.

? Calculation of estimated absorbed radiation dose to target organs.

? Tumour response rate.

? Tumour response duration.

? Progression-free survival

? Performance status defined as improvement or worsening, respectively, by 1-point or more on the ECOG scale from the baseline value

? Quality of life (QoL) assessed using Functional Assessment of Cancer Therapy?Lymphoma (FACT-Lym) questionnaire

Temporary moments of secondary assessment

From baseline and up to 5 years post injection

Criteria of inclusion

1. Histologically confirmed (by WHO classification) relapsed incurable non-Hodgkin B-cell lymphoma of following subtypes; follicular grade I-IIIa, marginal zone, small lymphocytic, lymphoplasmacytic, mantle cell.

2. Age ? 18 years. 3. A pre-study WHO performance status of 0-1. 4. Life expectancy should be ? 3 months. 5. <25% tumour cells in bone marrow biopsy.

6. Measurable disease by radiological methods.

7. Women of childbearing potential must:

a) understand that the study medication is expected to have teratogenic risk.

b) have a negative pregnancy test.

c) agree to use, and be able to comply with, effective contraception without interruption, 4 weeks before starting study drug, throughout study drug therapy and for 12 months after end of study drug therapy, even if she has amenorrhoea.

8. Male subjects must agree to use condoms during intercourse throughout study drug therapy and the following 12 months.

9. Patients previously treated with native rituximab are eligible. 10. The patient is willing and able to comply with the protocol, and agrees to return to the hospital for follow-up visits and examination.

11. The patient has been fully informed about the study and has signed the informed consent form.

Criteria of exclusion

1. Medical contraindications, including uncontrolled infection, severe cardiac, pulmonary, neurologic, psychiatric or metabolic disease, steroid requiring asthma/allergy, known HIV positive.
2. Laboratory values within 15 days pre-registration: a. Absolute Neutrophil Counts (ANC) ? 1.5 x 10⁹ /l. b. Platelet count ? 150 x 10⁹ /l.
- c. Total bilirubin ? 30 mmol/l.
- d. ALP and ALAT ? 4x normal level.
- e. Creatinine ? 115 µmol/l (men), 97 µmol/l (women).
- f. IgG ? 3 gr/l.
3. Known CNS involvement of lymphoma. 4. Previous total body irradiation, or irradiation of > 25% of the patient?s bone marrow.
5. Known history of HAMA. 6. Chemotherapy or immunotherapy received within the last 4 weeks prior to start of study treatment. Pre-treatment with rituximab is allowed.
7. Pregnant or lactating women.
8. Previous hematopoietic stem cell transplantation (autologous and allogenic).
9. Previous treatment with radioimmunotherapy.
10. Actively participating in another study or received an investigational drug within 4 weeks prior to enrolment.
11. Receipt of live, attenuated vaccine within 30 days prior to enrolment.
12. Test positive for hepatitis B (HBsAg and anti-HBc).
13. A known hypersensitivity to rituximab, HH1, Betalutin or murine proteins or any excipient used in rituximab, HH1 or Betalutin.

Calendar

| Authorization | Start of Test | End of test | Last Update |
|---------------|---------------|-------------|-------------|
| 01/06/2016 | No aportado | No aportado | 04/10/2016 |

Sponsor

Nordic Nanovector ASA Noruega

Kjelsåsveien 168B NO-0884 Oslo

Contact Person

Nordic Nanovector ASA - Head of Regulatory Affairs

+34 911917418

imlindvig@nordicnanovector.com

Monetary support: Innovation Norway|Skattefunn|Kreftforeningen|

Centers

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SALAMANCA
SALAMANCA

Oncología Médica

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA
MAJADAHONDA
MADRID

Oncología Médica

Medication

Betalutin
Solución inyectable

Active Principles: Not available|

Orphan **Experimental**

MabThera
Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: RITUXIMAB|

Orphan **Experimental**

Tetulomab

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Not available|

Experimental

Tratamiento del linfoma con terapia de radiación interna dirigida (Betalutin)

| | | |
|---------------|--|-----------------------------------|
| Estado | Tipo Participantes | Rangos de Edad |
| No iniciado | Población especialmente vulnerable , Pacientes | Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) |
| Género | Fases | Participantes |
| | Fase I , Fase II | 70 |

Información

Identificador

2011-000033-36

Enfermedad investigada

Cáncer linfático

Título Científico

Estudio en fase I/II sobre la radioinmunoterapia ¹⁷⁷Lu-HH1 (Betalutin®) para el tratamiento del linfoma no Hodgkin recurrente.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Parte Fase I: Definir la dosis máxima tolerada de Betalutin
Parte Fase II: Explorar las tasas de remisión tumoral en los pacientes que reciban Betalutin.

Variables de Evaluación Primaria

¿Incidencia e intensidad de los acontecimientos adversos y de los acontecimientos adversos graves, de acuerdo con los criterios terminológicos comunes para los acontecimientos adversos del National Cancer Institute (CTCAE; versión 4).

¿Variaciones respecto al período basal en las variables analíticas: hematología y bioquímica sérica.

¿Variaciones durante el período de tratamiento respecto al período basal en las constantes vitales (tensión arterial sistólica/diastólica y frecuencia cardiaca).

¿Variaciones durante el período de tratamiento respecto al período basal en las exploraciones físicas.

¿Incidencia de posibles reacciones adversas tardías, como nuevas neoplasias malignas primarias y cambios en la médula ósea (leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica).
¿Supervivencia global.

Momentos temporales de evaluación primaria

Desde el periodo basal hasta 12 semanas después de la inyección

Objetivo Secundario

Parte Fase I: Establecer la dosis recomendada de Betalutin para la fase II, investigar la seguridad, toxicidad, biodistribución, farmacocinética sanguínea y explorar su eficacia.

Parte Fase II: Confirmar la dosis recomendada de Betalutin, investigar la seguridad y la toxicidad, estimar la supervivencia sin progresión y la supervivencia global, y calidad de vida.

Variables de Evaluación Secundaria

¿Incidencia de posibles reacciones adversas tardías, como nuevas neoplasias malignas primarias y cambios en la médula ósea (leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica).

¿Supervivencia global.

¿Estimar la retención de radioactividad en todo el cuerpo en cada momento posterior a la inyección en el que se realicen pruebas de imagen.

¿Estimar la captación/retención de radioactividad en cada órgano individual en cada momento posterior a la inyección en el que se realicen pruebas de imagen.

¿Estimar la retención de la radioactividad administrada en la sangre.

¿Calcular la dosis de radiación que se estima que han absorbido los órganos destinatarios.

¿Tasa de remisión tumoral.

¿Duración de la remisión tumoral.

¿Supervivencia sin progresión.

¿Categoría funcional, definida como una mejoría o un empeoramiento, respectivamente, de al menos 1 punto en la escala ECOG respecto al valor basal

¿Calidad de vida (CdV), de acuerdo con el cuestionario «Evaluación funcional del tratamiento antineoplásico - linfoma» (FACT-Lym).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Desde el periodo basal hasta 5 años después de la inyección

Criterios de Inclusión

1. Linfoma no hodgkiniano de linfocitos B recurrente e incurable, confirmado histológicamente (de acuerdo con la clasificación de la OMS) de los subtipos siguientes: folicular de grado I-IIIa, de zona marginal, linfocítico de células pequeñas, linfoplasmacítico, de células del manto.

2. Edad \geq 18 años

3. Presentar antes del estudio una categoría funcional de 0-1 de acuerdo con la clasificación de la OMS

4. Presentar una esperanza de vida de \geq 3 meses

5. $<$ 25 % de células tumorales en una biopsia de la médula ósea

6. Enfermedad mensurable, de acuerdo con métodos radiológicos

7. Las mujeres fértiles deben:

a) comprender que se espera que el fármaco del estudio presente riesgo teratógeno;

b) presentar un resultado negativo en una prueba de embarazo;

c) estar de acuerdo en utilizar y poder adoptar medidas anticonceptivas eficaces sin interrupción durante las 4 semanas anteriores al inicio de la administración del fármaco del estudio, a lo largo del tratamiento con el fármaco del estudio y durante los 12 meses posteriores al final del tratamiento con el fármaco del estudio, incluso aunque tengan amenorrea.

8. Los sujetos varones deben estar de acuerdo en utilizar preservativos durante el acto sexual, tanto a lo largo del tratamiento con el fármaco del estudio como durante los 12 meses posteriores

9. Los pacientes que hayan recibido rituximab se consideran idóneos para participar

10. El paciente está dispuesto y es capaz de cumplir el protocolo, y está de acuerdo en volver al hospital para realizar las visitas y exploraciones de seguimiento

11. Se ha informado al paciente de todos los aspectos del estudio y este ha firmado el documento de consentimiento informado

Criterios de Exclusión

1. Contraindicaciones médicas, entre otras, infecciones sin controlar, enfermedades cardíacas, pulmonares, neurológicas, psiquiátricas o metabólicas graves, alergia/asma que requiera la administración de corticoesteroides o presentar infección por el VIH

2. Valores analíticos en el transcurso de los 15 días anteriores al registro:

a. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9 / l$

b. Recuento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9 / l$

c. Bilirrubina total $\geq 30 \text{ mmol/l}$

d. FA y ALAT $\geq 4 \times$ nivel normal

e. Creatinina $\geq 115 \mu\text{mol/l}$ (varones), $97 \mu\text{mol/l}$ (mujeres)

f. IgG $\geq 3 \text{ g/l}$

3. El linfoma ha afectado al SNC

4. Irradiación anterior de cuerpo entero o irradiación de $> 25 \%$ de la médula ósea del paciente

5. Antecedentes de AAH

6. Haber recibido quimioterapia o inmunoterapia en el transcurso de las últimas 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento del estudio. Se permite haber recibido tratamiento previo con rituximab.

7. Mujeres embarazadas o en período de lactancia

8. Haber recibido un trasplante (autotrasplante y alotrasplante) de hemocitoblastos)

9. Tratamiento previo con radioinmunoterapia

10. Estar participando activamente en otro estudio o haber recibido un fármaco en investigación en el transcurso de las 4 semanas previas

11. Haber recibido una vacuna atenuada, elaborada con microbios vivos, en el transcurso de los 30 días anteriores a la inclusión

12. Presentar un resultado positivo en una prueba de detección del virus de la hepatitis B (HBsAg y anti-HBc)

13. Presentar hipersensibilidad a rituximab, HH1, Betalutin o las proteínas murinas o a cualquier excipiente utilizado con el rituximab, el HH1 o Betalutin

Calendario

Autorización

01/06/2016

Inicio de Ensayo

No aportado

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

04/10/2016

Promotor

Nordic Nanovector ASA Noruega

Kjelsåsveien 168B NO-0884 Oslo

Contact Person

Nordic Nanovector ASA - Head of Regulatory Affairs

+34 911917418

imlindvig@nordicnanovector.com

Monetary support: Innovation Norway|Skattefunn|Kreftforeningen|

Centros

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SALAMANCA
SALAMANCA

Oncología Médica

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA
MAJADAHONDA
MADRID

Oncología Médica

Medicamentos

Betalutin
Solución inyectable

Principios Activos: Not available|

Huérfano **Experimental**

MabThera
Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: RITUXIMAB|

Huérfano **Experimental**

Tetulomab

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Not available|

Experimental