

Synopse

Studiennummer:	PTT101
Studientitel:	Eine nicht verblindete Dosis-Eskalationsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Biodistribution und Wirksamkeit von [⁹⁰ Y]Y-PentixaTher für die Therapie von rezidivierten oder refraktären primären oder isolierten sekundären Lymphomen des Zentralnervensystems
Kurztitel:	⁹⁰ Y-PTT-Endoradiotherapie bei ZNS-Lymphom-Patienten.
Ziele der Studie:	<p><i>Primäres Ziel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Dosen der Endoradiotherapie (ERT) mit [⁹⁰Y]Y-PentixaTher [⁹⁰Y-PTT], die einmalig bei Patienten mit C-X-C-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4)-positivem primärem oder isoliertem sekundärem Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS) verabreicht wird. • Bestimmung einer empfohlenen Phase-2-Dosis. <p><i>Sekundäres Ziel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Biodistribution nach Verabreichung von ⁹⁰Y-PTT. • Bestimmung der Strahlendosimetrie von ⁹⁰Y-PTT (Strahlenbelastung der Organe) nach Verabreichung von ⁹⁰Y-PTT. • Durchführung einer vorläufigen Evaluierung der therapeutischen Wirksamkeit von ⁹⁰Y-PTT ERT durch Bestimmung der objektiven Ansprechrate (ORR), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS).
Studienendpunkte:	<p><i>Primärer Sicherheitsendpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten, Schweregrad und Verhältnis von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) und unerwünschten Ereignissen (AEs) (abgestuft nach Schweregrad gemäß der Richtlinie 5.0 des National Cancer Institute (NCI CTCAE Version 5.0)). <p><i>Zusätzliche Sicherheitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Schweregrad der dosislimitierenden Toxizität (DLT, wie in Abschnitt 4.2 des Studienprotokolls definiert). • Veränderungen der Vitalparameter im Vergleich zum Ausgangswert. • Veränderungen der Laborparameter im Vergleich zum Ausgangswert (Hämatologie und Biochemie, Urinanalyse). • Abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung. • Befunde 12-Kanal-EKG. <p><i>Sekundäre Studienendpunkte:</i></p> <p><u>Biodistribution:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aufnahme (%) in der Zielläsion. • Maximale Aufnahme (%) in erkennbaren Organen. • Zeit-Aktivitätskurven (TAC) in erkennbaren Thoraxorganen, Abdomen, der Zielläsion und im Blut. • Fläche unter der Kurve (AUC) von ⁹⁰Y-PTT in erkennbaren Thoraxorganen, Abdomen, der Zielläsion und im Blut. • AUC von ⁹⁰Y-PTT im Urin. <p><u>Strahlendosimetrie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Organ mit der höchsten absorbierten Dosis. • Spezifische absorbierte Dosis pro Organ und für die Zielläsion (Gy/GBq). • Kumulative absorbierte Organdosen/Läsionsdosen (Gy). <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach einem Monat und nach drei Monaten. • PFS nach einem Monat und nach drei Monaten. • PFS nach 12 Monaten (einschließlich eines neunmonatigen FU nach Ermessen des lokalen Prüfarztes). • OS nach 12 Monaten (einschließlich eines neunmonatigen FU nach Ermessen des Prüfarztes vor Ort). <p>Zur Bestimmung der sekundären Endpunkte werden die von der International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group (IPCG) empfohlenen Ansprechkriterien angewandt.</p>
Phase der Studie:	1/2
Studiendesign:	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, nationale therapeutische Studie der Phase 1/2 zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit von ⁹⁰Y-PTT für die Behandlung von rezidierten oder refraktären primären oder isolierten sekundären ZNS-Lymphomen.</p> <p>Die Studie wird in drei Kohorten mit unterschiedlichen Dosisstufen nach dem Best-of-5-Dosis-Eskalationsdesign durchgeführt. Ein Sicherheitsausschuss (Safety Review Committee, SRC) wird die dosislimitierenden Toxizitäten bewerten und über Eskalation und Deeskalation entscheiden.</p> <p>Die in Frage kommenden Patienten erhalten jeweils einen Zyklus von ⁹⁰Y-PTT, der intravenös verabreicht wird. In dieser Studie wird es keine Vergleichsmedikation geben.</p> <p>Sicherheit, Biodistribution, Dosimetrie und Wirksamkeit werden während der Hauptstudienphase (Besuch 1 bis Besuch 5) bewertet. Danach finden drei Follow-up (FU)-Besuche im Abstand von je drei Monaten statt, um das Ausmaß der Erkrankung zu beurteilen.</p>
Studienpopulation:	Insgesamt drei bis fünfzehn Patienten mit gesicherter Diagnose eines ZNS-Lymphoms.
Haupteinschlusskriterien:	Erwachsene Patienten beider Geschlechter, mit histologisch bestätigten rezidierten oder refraktären primären oder isolierten sekundären ZNS-Lymphomen, werden rekrutiert. Patienten mit einem systemischen sekundären ZNS-Lymphom sind ausgeschlossen.

	<p>Ihre Erkrankungen müssen mindestens einen messbaren Lymphombefall im ZNS aufweisen, entweder eine kontrastverstärkte Läsion im Gehirnparenchym oder eine messbare meningeale Läsion.</p> <p>Die CXCR4-Expression muss bei technisch auswertbaren Tumorkläsionen durch eine visuell CXCR4-positive [⁶⁸Ga]Ga-PentixaFor-PET-Untersuchung innerhalb von zwei Monaten vor der Aufnahme in die Studie oder während des Screenings bestätigt werden.</p> <p>Darüber hinaus muss der Patient über gelagerte Stammzellen mit mindestens $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg Körpergewicht und einen akzeptablen ECOG-Performance-Score (≤ 2) verfügen, um in die Studie aufgenommen werden zu können.</p> <p>Eine vollständige Liste der Ein- und Ausschlusskriterien finden Sie in Abschnitt 5.2 und 5.3 des Studienprotokolls.</p>
Studienbehandlung:	<p>[⁹⁰Y]Y-PentixaTher (⁹⁰Y-PTT) ist ein therapeutisches Arzneimittel mit drei Hauptbestandteilen: (a) Yttrium-90, ein beta-emittierendes Radionuklid mit einer Halbwertszeit von 64,1 Stunden; (b) PentixaTher, ein antagonistisches FC-131-Analogon, das an CXCR4 bindet und in seiner Molekularstruktur ein DOTA-Anteil für die Komplexierung von Yttrium-90 aufweist; (c) Hilfsstoffe.</p> <p>Jede Dosis entspricht einer hergestellten Charge und es wird jedem Patienten durch eine einzige intravenöse Infusion verabreicht.</p>
Statistische Methode:	<p>Die statistische Analyse wird mit dem Softwarepaket SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Die einzelnen Daten sowie die Ergebnisse der statistischen Analysen werden in Listen mit den einzelnen Patientendaten und/oder in statistischen Übersichtstabellen dargestellt.</p> <p>Im Allgemeinen werden die Daten mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst. Gegebenenfalls werden zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle angegeben.</p> <p>Kontinuierliche Daten werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, einschließlich des arithmetischen Mittelwerts, des geometrischen Mittelwerts (sofern zutreffend), der Standardabweichung, des Medians, des Minimums, des Maximums und der Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Werten. Kategoriale Daten werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. Die Daten über die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses werden anhand von Überlebensanalysemethoden wie Cox-Proportional-Hazard-Modellen oder Kaplan-Meier-Methoden zusammengefasst.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken werden für jede Kohorte separat und für die gepoolten Kohorten bereitgestellt.</p> <p>Weitere Stratifizierungen oder Subgruppenanalysen, z. B. nach Diagnose oder Begleittherapie, können im statistischen Analyseplan (SAP) eingebaut werden.</p> <p>Die Analyse wird auf beobachteten Daten basieren. Fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht ersetzt.</p> <p>Einzelheiten werden im SAP beschrieben.</p>