

Protokoll Synopse

Studientitel	Erstanwendungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des bispezifischen PSMAxCD3 Antikörpers CC-1 bei Patienten mit Prostatakarzinom
Studien-Phase	Erstanwendungsstudie/Phase-I
Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen, repräsentiert durch den leitenden ärztlichen Direktor: Prof. Dr. med. J. Maschmann Geschäftsführung: G. Sonntag Geissweg 3 72076 Tübingen
Leiter klinische Prüfung (LKP)	Prof. Dr. Helmut R. Salih
Wissenschaftliche Koordination	Prof. Dr. Gundram Jung
Finanzierung	Die Studie ist finanziert durch das deutsche Krebsforschungszentrum, das deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung und den Helmholtz Validierungsfond.
Indikation	Kastrationsresistentes Prostata-Karzinom (CPRP) nach Drittlinien-Therapie
Studienpopulation	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Schriftliche Einverständniserklärung• Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen und über die gesamte Studiendauer hinweg zu befolgen, inklusive notwendiger diagnostischer Untersuchungen, klinischer Visiten und Therapie• Prostata-Karzinom nach Drittlinien-Therapie• Lebenserwartung >3 Monate• Mindestens eine messbare Läsion im Ausgangs-CT oder MRT, welche sich zur Verlaufskontrolle eignet.• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2• Patienten ≥ 18, keine obere Altersbegrenzung• Sexuelle aktive Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter müssen Zustimmung eine effektive Kontrazeption mit mindestens zwei Verhütungsmethoden anzuwenden. Die Kontrazeptionsmaßnahmen müssen mit dem erfolgreichen Studieneinschluss beginnen für 3 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchgeführt werden.• PSMA Positivität im PSMA-PET

	<ul style="list-style-type: none">• Ausreichende Knochenmarksreserve, sowie renale und hepatische Funktion definiert durch folgende Laboruntersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Studientherapiebeginn:<ul style="list-style-type: none">○ Hämoglobin ≥ 9 g/dl (Bluttransfusion ist zulässig)○ Neutrophilenzahl $\geq 1,500/\text{mm}^3$○ Plättchenzahl $\geq 100,000/\mu\text{l}$○ Bilirubin ≤ 1.5 x oberer Referenzbereich (ULN)○ ALT und AST ≤ 2.5 x ULN○ gamma-GT ≤ 2.5 x ULN○ INR/PTT ≤ 1.5 x ULN○ Kreatininkinase ≤ 2.5 x ULN○ Serum Kreatinin ≤ 1.5 mg/dl oder Kreatinin Clearance ≥ 60 ml/min
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Vorangegangene Krebserkrankungen sofern der Patient nicht ≥ 5 Jahre rezidivfrei gewesen ist; Ausnahmen: Adäquat behandeltes Nicht-Melanom der Haut.• Andauernde Behandlung mit einem Prüfpräparat oder Behandlung mit einem Prüfparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening• Anhaltende Toxizität (\geqGrade 2 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 5.0) durch eine vorangegangene Therapie, außer Alopezie und Neurotoxizität (Grad 1 und 2)• Klinische Hinweise für eine aktive Infektion ($>$Grade 2 nach CTCAE version 5.0)• HIV Infektion oder angeborene/erworbene Immunschwäche• Chronische oder aktive Hepatitis B/C (HBV or HCV)• Bekannte Autoimmunerkrankung• Vorgeschichte einer relevanten ZNS-Pathologie oder der aktuell manifeste ZNS-Pathologie (z.B. Epilepsie, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörung) Behandlungsbedürftige Epilepsie• Therapeutische Antikoagulation• Ausgedehnte Operation 4 Wochen vor Studienstart. Die Patienten müssen sich vollständig von einer zu vorigen Operation erholt haben.

	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb von zwei Wochen vor Studientherapiestart. • Herzinsuffizienz NYHA III/IV • Stenose der A. carotis $\geq 50\%$ • Schlecht eingestellter arterieller Hypertonus, definiert als Blutdruck >130 mmHg (systolisch) oder >90 mmHg (diastolisch) • Schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung • Gastrointestinale Hohlorganperforation in der Vorgeschichte • Nur für den IV (intravenös) Abschnitt: Nachweis von anti-human Antikörpern (HAHA) • Bekannte Unverträglichkeit gegenüber CC-1, Tocilizumab oder anderen Immunglobulinprodukten sowie Überempfindlichkeit gegenüber einem der in den jeweiligen Arzneimitteln vorhandenen Zusatzstoffe (CC-1, Tocilizumab).
Studienziele	
	Primäres Studienziel (wird separat untersucht für IV und subkutane (SC) Gabe): <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalation Phase: Definition der maximal tolerierten CC-1 Dosis (MTD) und das Sicherheitsprofil unter präemptiver Tocilizumab (IL6R-Blockade) Gabe. • Dosisexpansionsphase: Definition der empfohlenen Phase-II Dosis von CC-1 unter präemptiver Tocilizumab (IL6R-Blockade) Gabe.
	Sekundäre Studienziele (wird separate untersucht für IV und subkutane (SC) Gabe): <ul style="list-style-type: none"> • Präliminäre Untersuchung des Ansprechens auf CC-1 Therapie bei CRPC. • Untersuchung der Langzeitsicherheit und CC-1 spezifische Sicherheit • Untersuchung des Behandlungsergebnisses • Definition möglicher Biomarker im Rahmen der Studie • Untersuchung der Pharmakokinetik von CC-1
Studiendesign	Offene, einarmige, multizentrische Dosisescalationsstudie zur Feststellung der maximal tolerierten Dosis und empfohlenen Phase II Studiendosis für die IV- und SC-Gabe von CC-1 in erwachsenen Patienten mit CRPC.
Prüfpräparat	CC-1, ein bispezifischer PSMAxCD3 Antikörper
Patientenzahl	IV-Gabe: Eine Mindestzahl von 24 Patienten wird behandelt, aber möglicherweise können bis zu 95 Patienten in die Studie

	<p>einbezogen werden. Die Anzahl hängt vom Auftreten von DLT in der Dosiseskulation Phase ab.</p> <p>Dosiseskulation Phase: 10-66 Patienten Dosisexpansionsphase: 14 zusätzliche Patienten</p> <p>SC-Gabe:</p> <p>Eine Mindestzahl von 24 Patienten wird behandelt, aber möglicherweise können bis zu 44 Patienten in die Studie einbezogen werden. Die Anzahl hängt vom Auftreten von DLT in der Dosiseskulation Phase ab.</p> <p>Dosiseskulation Phase: 10-30 Patienten Dosisexpansionsphase: 14 zusätzliche Patienten werden eingeschlossen um mind. 20 Patienten zu haben, die die MTD (maximal tolerierte Dosis) erhalten</p>	
<p>Statistische Analyse und Biometrie</p>	<p>Dosiseskulationsstudie mit statistischer Auswertungen nach CC-1 Dosisstufe und Zyklus, bzgl. Toxizität, Unterbrechung sowie des Studienabbruchs und Dop-outs in der Nachbeobachtungsphase</p> <p>Die Auswertung der Sicherheit basiert auf der Häufigkeit von AEs, sowie laborchemischen Ergebnissen, welche unter Studienmedikation vom Referenzbereich abweichen oder sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern oder verbessern (strenggenommen).</p> <p>Der IV- und der SC-Teil werden separat ausgewertet.</p>	
<p>Studiendauer/ Zeitschiene</p>	<p>Studienzeitraum:</p>	<p>66 Monate</p>
	<p>Zeitspanne der klinischen Studienbehandlung:</p>	<p>57 Monate</p>
	<p>Einschluss des ersten Patienten:</p>	<p>4. Quartal 2019</p>
	<p>Einschluss des letzten Patienten:</p>	<p>3. Quartal 2024</p>
	<p>Letzte Visite des letzten Patienten:</p>	<p>4. Quartal 2023</p>
	<p>Datenbank-Schluss:</p>	<p>3. Quartal 2025</p>