

## Protokoll Synopse

<b>Studientitel</b>	Phase I zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des bispezifischen PSMAxCD3 Antikörpers CC-1 allein oder in Kombination mit Checkpoint Inhibition bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge
<b>Studien-Phase</b>	Phase-I
<b>Sponsor</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg
<b>Leiter klinische Prüfung (LKP)</b>	Prof. Dr. Juliane S. Walz
<b>Finanzierung</b>	Die Studie ist finanziert durch das deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), die Robert-Bosch Zentrum für Tumorerkrankungen am Bosch Health Campus (RBCT) und die Else-Kröner Fresenius Stiftung.
<b>Indikation</b>	Metastasiertes Plattenepithelkarzinom (SCC) der Lunge nach Erstlinientherapie.
<b>Studienpopulation</b>	
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>• Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen und über die gesamte Studiendauer hinweg zu befolgen, inklusive notwendiger diagnostischer Untersuchungen, klinischer Visiten und Therapie</li> <li>• Dosisescalation, Teil 1: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit nachweisbarer PMSA Expression (<math>\geq 10\%</math>) auf den malignen Zellen nach Zweitlinien-Therapie. Die PSMA Expression muss immunhistochemisch und zentral vor Studieneinschluss bestätigt werden.</li> <li>• Dosisescalation, Teil 2: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit nachweisbarer PMSA Expression (<math>\geq 10\%</math>) auf den malignen Zellen nach Zweitlinien-Therapie. Die PSMA Expression muss immunhistochemisch und zentral vor Studieneinschluss bestätigt werden.</li> <li>• Progressive Erkrankung nach (i)RECIST: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ für die Dosis-Eskalationsphase, Teil I: nach Zweitlinientherapie</li> <li>○ für Dosis-Eskalationsphase, Teil II und Dosis-Erweiterungsphase: nach einer Erstlinientherapie mit PD-1-Inhibition</li> </ul> </li> </ul>

	<p>(Pembrolizumab) in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie; eine Checkpoint-Inhibitor-Behandlung <u>allein</u> erfüllt dieses Einschlusskriterium nicht und ebenso ein Behandlungsregime ohne Checkpoint-Inhibitor-Behandlungen (Pembrolizumab) sind nicht ausreichend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebenserwartung &gt;3 Monate</li> <li>• Negativer SARS-CoV-2-Test vor Beginn der Behandlung nicht älter als 48 Stunden (PCR oder gleichwertiger Test)</li> <li>• Mindestens eine messbare Läsion im Ausgangs-CT oder MRT, welche sich zur Verlaufskontrolle eignet.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status <math>\leq 2</math></li> <li>• Patienten <math>\geq 18</math>, keine obere Altersbegrenzung</li> <li>• Postmenopausale oder nicht gebärfähige Frauen. Für gebärfähige Frauen: negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb 14 Tagen vor Studientherapiebeginn und bestätigt vor Tag 1 der Studientherapie Postmenopausal oder nicht gebärfähig ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amenorrhö für 1 Jahr oder mehr nach Durchführung einer Hormontherapie</li> <li>○ Konzentrationen des luteinisierenden Hormon (LH) und des follikelstimulierenden Hormon (FSH) im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 50 Jahren</li> <li>○ Strahlungsinduzierte Oophorektomie mit letzter Monatsblutung &gt;1 Jahr zuvor</li> <li>○ Chemotherapieinduzierte Menopause mit der letzten Monatsblutung &gt;1 Jahr zuvor</li> <li>○ Chirurgische Sterilisation (beidseitige Oophorektomie oder Hysterektomie)</li> </ul> </li> <li>• Gebärfähige Frauen und sexuelle aktive Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen eine effektive Kontrazeption mit mindestens zwei Verhütungsmethoden anzuwenden. Die Kontrazeptionsmaßnahmen müssen mit dem erfolgreichen Studieneinschluss beginnen und für Frauen und Männer bis zu vier Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchgeführt werden.</li> <li>• Ausreichende Knochenmarksreserve, sowie renale und hepatische Funktion definiert durch</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>folgende Laboruntersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Studientherapiebeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl (Bluttransfusion erfüllt)</li> <li>○ Neutrophilenzahl <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Plättchenzahl <math>\geq 100,000/\mu\text{l}</math></li> <li>○ Bilirubin <math>\leq 1.5</math> x oberer Referenzbereich (ULN)</li> <li>○ ALT und AST <math>\leq 2.5</math> x ULN (nur bei fehlender hepatischer Metastasierung)</li> <li>○ INR/PTT <math>\leq 1.5</math> x ULN</li> <li>○ Kreatininkinase <math>\leq 2.5</math> x ULN</li> <li>○ Serum Kreatinin <math>\leq 1.5</math> mg/dl oder Kreatinin Clearance <math>\geq 60</math> ml/min</li> </ul>
<p><b>Ausschlusskriterien</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Krebserkrankungen sofern der Patient nicht <math>\geq 5</math> Jahre rezidivfrei gewesen ist; Ausnahmen: Adequat behandeltes Nicht-Melanom der Haut.</li> <li>• PSMA Expression <math>&lt;10\%</math> auf den Tumorzellen des Plattenepithelkarzinoms der Lunge</li> <li>• Für Dosis-Eskalationsphase, Teil II und Dosis-Erweiterungsphase: Absetzen der Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) nach Fortschreiten der Erkrankung</li> <li>• Andauernde Behandlung mit einem Prüfpräparat oder Behandlung mit einem Prüfparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</li> <li>• Anhaltende Toxizität (<math>\geq</math>Grade 2 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 5.0) durch eine vorangegangene Therapie, außer Alopezie und Neurotoxizität (Grad 1 und 2)</li> <li>• Klinische Hinweise für eine aktive Infektion (<math>&gt;</math>Grade 2 nach CTCAE version 5.0)</li> <li>• HIV Infektion oder angeborene/erworbene Immunschwäche</li> <li>• Chronische oder aktive Hepatitis B/C (HBV or HCV)</li> <li>• Bekannte Autoimmunerkrankung oder Autoimmunphänomene aufgrund der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (<math>\geq</math> Grad 3)</li> <li>• Vorgeschichte einer relevanten ZNS-Pathologie oder der aktuell manifeste ZNS-Pathologie (z.B. Epilepsie, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung,</li> </ul>

	<p>organisches Hirnsyndrom, Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsbedürftige Epilepsie</li> <li>• Therapeutische Antikoagulation</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Ausgedehnte Operation 4 Wochen vor Studienstart. Die Patienten müssen sich vollständig von einer zu vorigen Operation erholt haben.</li> <li>• Systemische Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb von zwei Wochen vor Studientherapiestart.</li> <li>• Herzinsuffizienz NYHA III/IV</li> <li>• Stenose der A. carotis von <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Nicht kontrollierte arterielle Hypertonie, definiert als mittlere Blutdruckwerte von <math>&gt;130</math> mmHg oder <math>&gt;90</math> mmHg für systolisch oder diastolisch</li> <li>• Schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung</li> <li>• Gastrointestinale Hohlorganperforation in der Vorgeschichte</li> <li>• Bekannte Unverträglichkeit gegenüber CC-1, Tocilizumab, Pembrolizumab oder anderen Immunglobulin-produkten sowie Überempfindlichkeit gegenüber einem der in den jeweiligen Arzneimitteln vorhandenen Zusatzstoffe (CC-1, Tocilizumab).</li> <li>• Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der Behandlung und während der Behandlung mit Tocilizumab</li> </ul>
<b>Studienziele</b>	
	<p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisescalation Phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Part I: Definition der maximal tolerierten CC-1 Dosis (MTD) und das Sicherheitsprofil unter präemptiver Tocilizumab (IL6R-Blockade) Gabe.</li> <li>○ Part II: Definition der maximal tolerierten CC-1 Dosis (MTD) und das Sicherheitsprofil unter präemptiver Tocilizumab (IL6R-Blockade) Gabe und Checkpoint Inhibition.</li> </ul> </li> <li>• Dosisexpansionsphase: Definition der empfohlenen Phase-II Dosis von CC-1 unter präemptiver Tocilizumab (IL6R-Blockade) Gabe.</li> </ul>

	<p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präliminäre Untersuchung des Ansprechens auf CC-1 Therapie bei SCC.</li> <li>• Untersuchung der Langzeitsicherheit und CC-1 spezifische Sicherheit</li> <li>• Untersuchung des Behandlungsergebnisses</li> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik von CC-1</li> </ul> <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition möglicher Bio-/Bildgebende Marker im Rahmen der Studie</li> </ul>	
<b>Studiendesign</b>	Offene, einarmige, multizentrische Dosiseskaltionsstudie zur Feststellung der maximal tolerierten Dosis und empfohlenen Phase II Studiendosis von CC-1 in erwachsenen Patienten mit SCC der Lunge	
<b>Prüfpräparat</b>	CC-1, ein bispezifischer PSMAxCD3 Antikörper	
<b>Patientenzahl</b>	<p>Eine Mindestzahl von 31 Patienten wird behandelt, aber möglicherweise können bis zu 100 Patienten in die Studie einbezogen werden. Die Anzahl hängt vom Auftreten von DLT in der Dosiseskaltation Phase ab. Aufgrund der Drop-Out-Rate (PSMA-Negativität) können bis zu 200 Patienten gescreent werden.</p> <p>Dosiseskaltation Phase: 10-72 Patienten  Teil 1 (CC-1): n = 11-54  Teil 2 (CC-1 + Checkpoint Inhibitor): n = 6-18  Dosisexpansionsphase: 14 zusätzliche Patienten</p>	
<b>Statistische Analyse und Biometrie</b>	<p>Dosiseskaltionsstudie 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 während der Studienmedikation vom Referenzbereich abweichen oder gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern</p>	
<b>Studiendauer/ Zeitschiene</b>	Studienzeitraum:	39 Monate
	Zeitspanne der klinischen Studienbehandlung:	30 Monate
	Einschluss des ersten Patienten:	4. Quartal 2021
	Einschluss des letzten Patienten:	4. Quartal 2024
	Letzter Visit des letzten Patienten:	1. Quartal 2025

2019-004849-32

V1.2

PSMAxCD3\_SCC\_01

	Datenbank-Schluss:	3. Quartal 2025
--	--------------------	-----------------