

Titel	Erstanwendungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit des bispezifischen PSMAxCD3-Antikörpers CC-1 in Männern mit biochemischem Rezidiv (BCR) eines Prostatakarzinoms (PC)
Kurztitel	ProSperA_CC-1
Phase	Phase I
Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen, repräsentiert durch den leitenden ärztlichen Direktor: Prof. Dr. med. M. Bamberg Kaufmännische Direktion: G. Sonntag
Sponsorvertreter	Prof. Dr. med. Helmut R. Salih
Leiterin der klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. Juliane Walz
Finanzierung	Diese Studie wird durch das AKF-Programm der Universität Tübingen und durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS) finanziert.
Indikation	Patienten mit biochemischem Rezidiv nach einer kurativ beabsichtigten Therapie bei nicht-metastasiertem PC
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einverständniserklärung • Der Patient muss in der Lage sein das Studienprotokoll zu verstehen und einzuhalten, einschließlich der Behandlung und der geplanten Besuche und Untersuchungen • Männer ab 18 Jahren • Frühere histologische Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata • Niedriges Risiko einer schnellen Krankheitsprogression, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ PSA-Verdopplungszeit > 1 Jahr UND pathologischer ISUP-Grad < 4 für Männer nach vorheriger radikaler Prostatektomie ODER ○ Intervall bis zum BCR > 18 Monate UND ISUP-Grad < 4 in der Biopsie für Männer nach vorheriger Strahlentherapie (RT) • BCR mit den 3 folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Letzte definitive Behandlung wurde abgeschlossen ○ $PSA \geq 0,2$ ng/ml oder $PSA > \text{Nadir} + 2$ ng/ml (nach definitiver RT) mit zwei ansteigenden PSA-Werten vor Studienbehandlung ○ Kein Nachweis von Fernmetastasen in der PSMA-PET-Bildgebung • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status ≤ 1 • Sexuell aktive Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode sowie einer Barrieremethode zustimmen. Die Verhütung sollte ab der Einwilligung begonnen werden und während

	<p>der gesamten Dauer der Studie sowie für 4 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes fortgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion, nachgewiesen innerhalb von 21 Tagen vor Studienbehandlung durch laborchemische Bestimmung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ≥ 9 g/dl (Transfusion von Blutkonserven bis zum Einschluss erlaubt) ○ Neutrophile Granulozyten $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ○ Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ○ Bilirubin $\leq 1,5$ x oberer Grenzwert (ULN) ○ ALT and AST $\leq 2,5$ x ULN ○ γ-GT $\leq 2,5$ x ULN ○ PT-INR/PTT $\leq 1,5$ x ULN ○ Kreatinkinase $\leq 2,5$ x ULN ○ Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl oder Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • PSA > 5 ng/ml • Bei Männern mit vorheriger radikaler Prostatektomie <ul style="list-style-type: none"> ○ PSA-Verdopplungszeit < 1 Jahr ODER ○ Pathologischer ISUP-Grad 4-5 • Bei Männern mit vorheriger Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervall bis zum biochemischen Rezidiv < 18 Monate ODER ○ ISUP-Grad 4-5 in der Biopsie • Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre außer adäquat behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs und niedrig-maligner, nicht muskel-invasiver papillärer Blasenkrebs • Gleichzeitige oder vorherige Behandlung innerhalb von 30 Tagen in einer anderen interventionellen klinischen Studie mit einer Studientherapie gegen die maligne Erkrankung • Patienten unter fortgesetzter Androgen-Entzugstherapie • Patienten nach Androgen-Entzugstherapie außer Patienten nach neoadjuvanter/adjuvanter Therapie mit einer Dauer ≤ 36 Monate und einem Abstand zur Studie ≥ 9 Monate • Serum-Testosteronlevel auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl) beim Screening • Vorgeschichte einer HIV-Infektion • Aktive oder chronische Hepatitis-Infektion (HBV oder HCV) • Aktive Autoimmunerkrankung

	<ul style="list-style-type: none"> • Aktuell relevante ZNS-Pathologie (z. B. Krampfanfall, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörung) • Therapeutische Antikoagulation • Nicht kontrollierter Bluthochdruck definiert als mittlerer Blutdruckwert bei einer 24-Stunden Blutdruckmessung mit Werten von >130 mmHg systolisch oder >90 mmHg diastolisch • Herzinsuffizienz NYHA III/IV • Schwere obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung • Bekannte Unverträglichkeit von CC-1 oder anderen Immunglobulinen sowie Überempfindlichkeit gegenüber einem der in CC-1 enthaltenen Hilfsstoffe
Ziele	
	<p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalationsphase: Definition der maximal tolerierten Dosis (MTD) von CC-1 als 3-stündige Infusion • Dosisexpansionsphase: Definition der empfohlenen Phase-II-Dosis von CC-1
	<p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von CC-1 • Bewertung der Wirksamkeit in Bezug auf PSA-Ansprechen und PSA-Progression nach Behandlung mit CC-1 • Beurteilung des klinischen Verlaufes in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, das behandlungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben • Beurteilung der Pharmakokinetik von CC-1 • Beurteilung der Lebensqualität
	<p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifikation prädiktiver Biomarker für Ansprechen und Resistenzen • Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von CC-1
Studiendesign	Unverblindete, monozentrische Dosisescalations- und Dosisexpansionsstudie, die darauf ausgelegt ist, die maximal verträgliche und empfohlene Phase-II-Dosis von CC-1 bei Männern mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms zu bestimmen.
Studienmedikament und Intervention	<p><u>Studienmedikament:</u> CC-1, ein bispezifischer PSMAxCD3 Antikörper</p>

	<p><u>Intervention:</u> Gabe eines PSMAxCD3-bispezifischer Antikörper (CC-1) als zweimal wöchentliche intravenöse Kurzinfusion (3 Stunden) nach initialer Stufendosierung in einem 28-Tage-Zyklus.</p> <p><u>Dosiseskalation:</u> Zu Beginn des ersten Zyklus wird eine Stufendosierung (10 µg an Tag 1, 28 µg an Tag 2, jeweilig getestete Dosisstufe an Tag 3) angewendet. Die Stufendosierung wird in jeder Kohorte durchgeführt. Im Anschluss wird die Dosis des dritten Tages zweimal wöchentlich für drei Wochen in 28-Tage-Zyklen angewendet. Die Zyklen werden wiederholt bis zum Auftreten einer PSA-Progression über 5 ng/ml (definiertes Ausschlusskriterium), eines klinischen Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Patienten können, je nach klinischer Wirksamkeit, bis zu sechs Behandlungszyklen erhalten. Bei PSA-Werten unter der Nachweisgrenze in zwei aufeinanderfolgenden Messungen wird die Behandlung gestoppt.</p> <p>Für die Dosiseskalation wird ein standardmäßiges 3+3-Design angewendet, und die folgenden sieben Dosisstufen (DLs) werden getestet: 78 µg (DL3), 110 µg (DL4), 150 µg (DL5), 210 µg (DL6), 300 µg (DL7), 400 µg (DL8) und 600 µg (DL9) (jeweils absolute Dosis).</p> <p>Patienten, die mit derselben DL behandelt werden, gehören zu einer Dosiskohorte (1-7); eine Dosiskohorte umfasst mindestens 3 auswertbare Patienten.</p> <p>Im Fall von ≥ 2 dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) bei einer DL (Kohorte) wird die Dosis an Tag 3 um eine Stufe reduziert. Die MTD wird basierend auf dem Auftreten von DLT definiert, d. h. der höchsten Dosisstufe, bei der bei mindestens 6 Patienten ≤ 1 DLT beobachtet wird, gemäß der 3+3-Regel. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten, werden analysiert.</p> <p><u>Dosisexpansion:</u> In der Dosisexpansion werden 14 Patienten auf der MTD der Dosiseskalationsphase behandelt.</p>
<p>Statistiken, Sicherheitsvariablen und Abbruchkriterien</p>	<p>Zusammenfassende Statistiken werden für jede Dosisstufe von CC-1, jeden Zyklus, jede Toxizität, jeden Abbruch und jeden Ausschluss aus der Studienbehandlung sowie Ausschluss aus der Nachsorge im Rahmen der Nachstudienphase vorgelegt.</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit basiert auf der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (AE) und auf der Anzahl von Laborwerten, die außerhalb der festgelegten Bereiche liegen und/oder während der Studienphase bei jeder Dosisstufe eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert zeigen. Alle AE werden nach CTCAE v5.0 bewertet, mit Ausnahme des Zytokin-Freisetzungs-</p>

	<p>Syndroms, das nach modifizierten Kriterien von Lee et al. (2014) bewertet wird.</p> <p>Lebensqualität ist definiert als Gesamtwert der Lebensqualität (EORTC QLQ C-30).</p> <p><u>Wirksamkeit:</u> PSA-Ansprechen wird definiert als ≥ 50 % PSA-Abnahme (gemessen bei C1-6EOT, EOSf und FU1-5 im Vergleich zum Ausgangswert). Darüber hinaus wird der Wirksamkeitsendpunkt „keine PSA-Verdopplung“, definiert als PSA bei C1-6EOT, EOSf und FU1-5 dividiert durch den zu Studienbeginn gemessenen PSA-Wert, bestimmt. Des Weiteren wird der Prozentsatz der Patienten ermittelt, die keinen klinischen Rückfall erleiden, keine Salvage-Therapie und keine konsekutive antineoplastische Therapie erhalten.</p> <p><u>Regeln zum Abbruch der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede DLT während der Dosisescalation definiert einen Abbruch der Studie, der auf der Grundlage einer Entscheidung des DSMB ausgesetzt werden kann. Nach jeder Kohorte, definiert als mindestens drei Patienten, die in der gleichen DL behandelt werden, wird eine DSMB-Bewertung durchgeführt, bevor mit der nächsten Dosis-Kohorte oder der Behandlung von drei weiteren Patienten derselben Kohorte fortgefahren wird. <p><u>Regeln zum Abbruch der Studie für einen Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung, definiert als eines der folgenden Kriterien: (i) PSA-Progression, definiert durch einen PSA-Anstieg über 5 ng/ml (definiertes Ausschlusskriterium) oder (ii) klinisches Rezidiv, je nachdem, was zuerst eintritt. • PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze, bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen im Abstand von mindestens 4 Wochen • Auftreten einer DLT
Datenbank	Eine validierte, GCP-konforme Datenbank für klinische Studien, die vom IKEAB Tübingen (SecuTrial) gehostet wird, wird für die Datenerfassung und -validierung in dieser Studie verwendet
Teilnehmende Zentren und Prüfer	KKE translationale Immunologie, Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen (Dr. med. Jonas Heitmann, Prof. Dr. med. Juliane Walz)
Patientenzahl	<p>Die Gesamtstichprobe hängt von der Anzahl der geprüften Dosisstufen und der Anzahl der Patienten in jeder Dosisstufe ab. Tritt keine DLT auf, werden 38 Patienten im Rahmen der Studie behandelt. Tritt eine DLT auf, erhöht sich die Anzahl und es werden bis zu 56 Patienten behandelt. Die Anzahl hängt somit vom Auftreten von DLT im Dosis-Eskalations-Teil ab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalationsphase: 24 – 42 Patienten

	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisexpansionsphase: 14 zusätzliche Patienten 	
Studientyp	AMG	
Verantwortliche Bundesoberbehörde und Ethikkommission	PEI und Lokale Ethikkommission (Universität Tübingen)	
Monitoring nach GCP	Das Monitoring der Studie wird durch das ZKS Tübingen gewährleistet	
Studiendauer	<p>Gesamtdauer der Studie für den einzelnen Patienten: Max. 12 Monate</p> <p>Dauer der Intervention für den Patienten: Max. 6 Monate</p> <p>Nachbeobachtung für den einzelnen Patienten: 6 Monate</p>	
Studiendauer und Daten	Gesamte Studienzeit:	36 Monate
	Klinische Phase	27 Monate
	Erste Visite des ersten Patienten (FPFV):	Drittes Quartal 2022
	Ende der Dosiseskulation:	Drittes Quartal 2023
	Erste Visite des letzten Patienten (LPFV):	Zweites Quartal 2024
	Letzte Visite des letzten Patienten (LPLV):	Viertes Quartal 2024
	Studienbericht:	Viertes Quartal 2025