Erstanwendungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit des bispezifischen PSMAxCD3-Antikörpers CC-in Männern mit biochemischem Rezidiv (BCR) eines Prostatakarzinoms (PC) (ProSperA) – Studie AP 130/23 der AUO

Phase I study to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of the bispecific PSMAxCD3 antibody CC-1 in men with biochemical recurrence of prostate cancer (ProSperA) – Study AP 130/23 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer[1], Prof. Dr. M. Graefen[2], Dr. Jonas Heitmann[3]

[1]AUO Geschäftsstelle, Oswald-Zobel-Str. 34, 76332 Bad Herrenalb, AUO@MeckEvidence.de
[2]Organgruppe Prostatakarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin
[3]Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Klinische Kooperationseinheit Translationale Immunologie, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen

Für Patienten mit biochemischem Rezidiv eines lokalen Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie und guter Prognose (PSA-Verdoppelungszeit > 12 Monate, ISUP < 4) sieht die aktuelle Leitlinie als Therapieoption eine Salvage-Strahlentherapie (SRT) von mind. 66 Gy vor. Alternativ besteht die Möglichkeit eines abwartenden Verhaltens. In dieser Situation prüft die vorliegende Studie einen neuen Therapieansatz mit dem bispezifischen PSMAxCD3-Antikörper CC-1. PSMA wird auf gesunden und malignen Prostatazellen exprimiert und darüber hinaus auch auf der Neovaskularisation des Tumors. Die neovaskuläre Expression könnte von großer Bedeutung für den

therapeutischen Erfolg sein: bsAbs (und auch CART Zellen) sind bei soliden Tumoren bislang weit weniger erfolgreich als in hämatologischen Malignomen, was wesentlich auf einen unzureichenden Einstrom der Immunzellen in den Tumor zurückzuführen ist. Dieses Problem könnte durch Verwendung von Zielantigenen für immuntherapeutische Ansätze gelöst werden, die nicht nur auf den Tumorzellen selbst, sondern auch auf Tumorgefäßen exprimiert werden: das dadurch mögliche "duale Targeting" beider Strukturen könnte die Einwanderung von Immunzellen über das geschädigte Endothel mit nachfolgender Zerstörung der Tumorzellen ermöglichen.

Die Studie besteht aus zwei Teilen: In Teil I (Dosiseskalation) soll die maximal tolerierbare Dosis von CC-1 in dieser Krankheitssituation ermittelt werden, die dann in Teil II (Dosisexpansion) weiter untersucht wird. Zur „Gewöhnung“ werden im ersten der insgesamt sechs Zyklen zunächst zwei geringere Dosen CC-1 verabreicht, gefolgt von der Gabe von je zwei Dosen pro Woche über drei Wochen innerhalb der vierwöchentlichen Zyklen. Die Verabreichung erfolgt als Kurzinfusionen über 3 Stunden.

Hauptziel der Dosiseskalationsphase ist die Definition der maximal tolerierten Dosis (MTD) von CC-1 als 3-stündige Infusion, in der Dosisexpansionsphase erfolgt die Definition einer empfohlenen Phase-II-Dosis. Sekundäre Endpunkte sind die Sicherheit und Verträglichkeit von CC-1, die Wirksamkeit in Bezug auf ein PSA-Ansprechen und die Beurteilung des klinischen Verlaufs in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, das behandlungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von CC-1 und der Lebensqualität sowie weitere explorative Untersuchungen im Labor runden den Erkenntnisgewinn ab.

In diese unverblindete einarmige nationale Studie sollen insgesamt bis zu 56 Patienten (24-42 in der Dosiseskalation und zusätzliche 14 in der Dosisexpansion) eingeschlossen werden. Derzeit wird die Studie monozentrisch am Zentrum in Tübingen (Abbildung 1) durchgeführt, eine Hinzunahme weiterer Zentren ist möglich. Das Zentrum nimmt gerne Patientenzuweisungen entgegen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 enthält einen Überblick über die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Abbildung 2 zeigt die bisherige Rekrutierungskurve.

Der Sponsor dieser IIT-Studie ist die Universität Tübingen, Lead-PI der Studie ist Prof. Dr. Juliane Walz. Die Studie ist unter der Nummer NCT05646550 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Tübingen	Prof. Dr. Juliane Walz , Tel.: 07071/29-82 834, Email: kketi@med.uni-tuebingen.de

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

Tübingen

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Frühere histologische Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata - Niedriges Risiko einer schnellen Krankheitsprogression, definiert als ■ PSA-Verdoppelungszeit > 1 Jahr UND pathologischer ISUP-Grad < 4 nach vorheriger RPE ODER ■ Intervall bis zum BCR > 18 Monate UND ISUP-Grad < 4 in der Biopsie nach vorheriger RT - BCR mit folgenden Bedingungen ■ Letzte definitive Behandlung ist abgeschlossen ■ PSA >= 0,2 ng/ml oder PSA > Nadir + 2ng/ml (nach definitiver RT) mit zwei PSA-Anstiegen ■ Kein Nachweis von Fernmetasten in der PSMA-PET-Bildgebung - ECOG-Status 0 oder 1 - Bereitschaft zur Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (bei Partnerinnen im gebärfähigen Alter) - Adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion	- PSA > 5 ng/ml - Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre (mit Ausnahmen) - Gleichzeitige oder vorherige Behandlung (innerhalb 30 Tagen) in anderer klinischen Studie - Fortgesetzte Androgen-Entzugstherapie - Z. n. Androgen-Entzugstherapie > 36 Monaten und einem Abstand von < 9 Monaten zur Studie - Serum-Testosteronlevel auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl) im Screening - Anamnese eine HIV-Infektion - Aktive oder chronische Hepatitis Infektion (HBV oder HCV) - Aktive Autoimmunerkrankung - Aktuell relevante ZNS-Pathologie - Therapeutische Antikoagulation - Nicht kontrollierte Hypertonie - Herzinsuffizienz NYHA III/IV - Schwere obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung
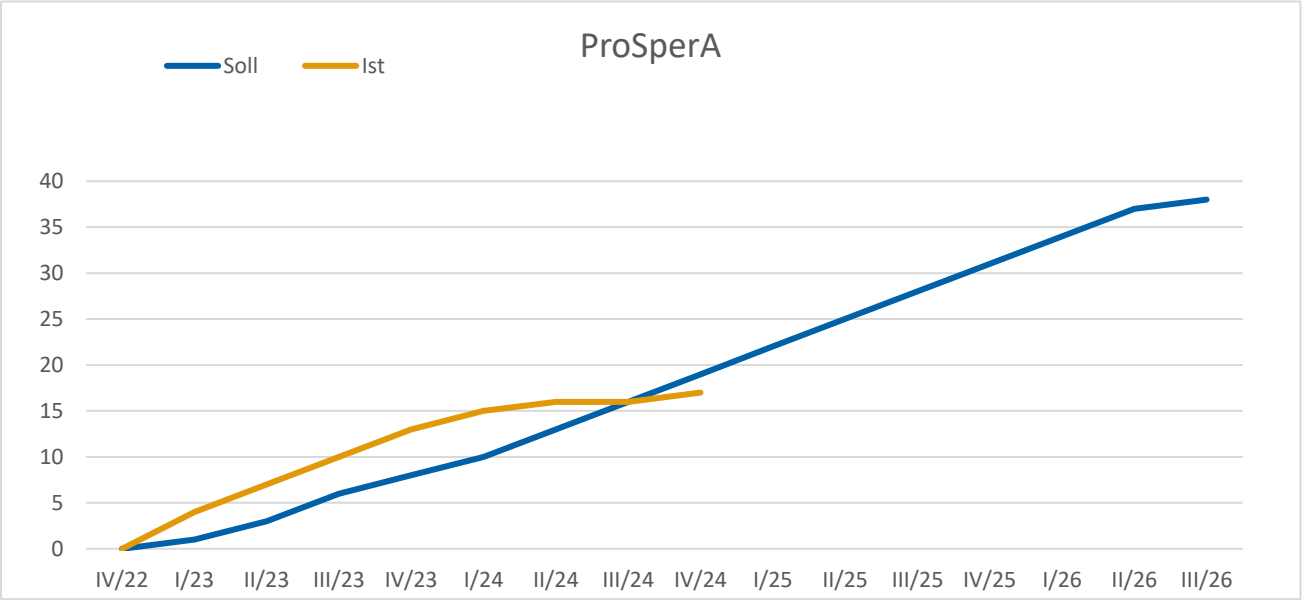
Abbildung 2: Rekrutierungsverlauf in Deutschland