

KURZPROTOKOLL **MP0274-CP101**

Öffentlicher Titel	First-in-Human-Studie zu MP0274 bei fortgeschrittenen, HER2-positiven Tumoren
Wissenschaftl. Titel	A phase 1, first-in-human, single-arm, multi-center, open-label, repeated-dose, dose-escalation study to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of MP0274 in patients with advanced HER2-positive solid tumors
Kurztitel	MP0274-CP101
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, offen/unverblindet, einarmig, Pharma-Studie
Studienphase	Phase I
Erkrankung	Niere/Harnwege: Harnblasenkrebs: Zweitlinie oder höher Geschlechtsorgane: Brustkrebs: Zweitlinie oder höher Verdauung: Magen-/Speiseröhrenkrebs (Magen-/Ösophaguskarzinom): Zweitlinie oder höher Nervensystem: Gliome: Glioblastom (WHO Grad IV) - Zweitlinie oder höher
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Erwachsene Patienten mit histologisch bestätigten und dokumentierten HER2-positiven soliden Tumoren, die inoperabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert mit P• Patienten haben standardmäßige, verfügbare Therapien erhalten, die für ihre Krebserkrankungen zugelassen sind, außer wenn die Behandlungen für sie ungeeignet sind (unheilbare Krankheit)- Krankheitsprogression liegt vor- Krankheitsprogression nach jüngsten systemischen Antitumorbehandlungen, dokumentiert durch die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterienprogression sind. Version 1.1- innerhalb von 4 Wochen vor oder beim Screening- Erkrankungsbewertung:<ul style="list-style-type: none">- -> Teil A: Bewertbare Erkrankung (Erkrankung, die sich nicht direkt durch die Tumorgöße messen lässt, sondern mit anderen Methoden) oder messbare Erkrankung (gemäß RECIST V1.1 [im Fall von Hautläsionen ist Dokumentation durch Farbfotografie einschließlich Messlineal zur Messung der Läsion akzeptabel])- -> Teil B: Messbare Erkrankung- Eastern Cooperative Oncology Group -Leistungsstatus von 0-2- Angemessene hämatologische und Nierenfunktion- Hochwirksame Verhütung sowohl für Frauen als auch für Männer
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Hämatologische Malignitäten oder anderes zweites Primärmalignom, das derzeit klinisch signifikant ist oder eine aktive Intervention erfordert- Bekannte Hirnmetastasen, die trotz Behandlung mit Antikonvulsiva und/oder Kortikosteroiden über mindestens 8 Wochen vor der ersten geplanten Dosis MP0274 klinisch instabil sind- Erhalt einer der folgenden Anti-Tumorbehandlungen:<ul style="list-style-type: none">- -> Kumulatives Doxorubicin \geq 360 mg/m²- -> Kumulatives Epirubicin \geq 720 mg/m²- -> Lapatinib innerhalb von 7 Tagen der geplanten Dosierung am Tag 1- -> Chemotherapie, Trastuzumab, oder Trastuzumab Emtansin, andere Biologika, gezielte oder experimentelle Therapie innerhalb von 4 Wochen vor der geplanten Dosierung am Tag 1 und für Pertuzumab innerhalb von 12 Wochen- -> Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor der geplanten Dosierung am Tag 1

KURZPROTOKOLL **MP0274-CP101**

- -> Hormonelle (z. B. Tamoxifen) oder Aromatasehemmer-Therapie innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis MP0274, außer wenn keine Veränderung der Dosis oder des Zeitplans innerhalb von 8 Wochen vor der ersten geplanten Dosis MP0274 auftritt
- -> Neu eingeleitete Therapie mit Bisphosphonat oder RANKL-Therapie [receptor activator of nuclear kappa-B ligand] innerhalb von 8 Wochen vor der ersten geplanten Dosis MP0274. Bei mehr als 8-wöchiger Stabilität des Dosierungsschemas vor der ersten geplanten Dosis MP0274 sind diese Therapien zulässig. Allerdings ist keine neue Bisphosphonat-/RANKL-Therapie während des Studienverlaufs zugelassen
- -> Erhalt gleichzeitiger Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor der ersten geplanten Dosis MP0274. Lokale Strahlungstherapie von schmerzhaften Knochenmetastasen (Einzeldosis 8 Gy und Gesamtdosis nicht höher als 33 Gy) ist zulässig.
- Vorliegen einer Neuropathie als Resttoxizität nach früherer Anti-Tumorthherapie von Grad > 2
- Jedes der folgenden kardiologischen Ausschlusskriterien:
 - -> Bekannte symptomatische kongestive Herzinsuffizienz in der Anamnese
 - -> Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 55 % beurteilt mittels zweidimensionaler Echokardiographie (2D-Echo)
 - -> Bekannte absolute Abnahme der LVEF von ≥ 15 absoluten Prozentpunkten unter früherer anti-HER2-Therapie, selbst wenn dies asymptomatisch ist
 - -> Gefährliche unkontrollierte Arrhythmien wie Bradykardie in Ruhe $55/\text{min}$, Vorhofftachykardie mit einer Herzfrequenz $> 100/\text{min}$ in Ruhe, klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie (ventrikuläre Tachykardie) oder atrioventrikulärer (AV) Block höheren Grades (AV-Block Typ 2 zweiten Grades oder AV-Block dritten Grades), familiäre Vorgeschichte von Long-QT-Syndrom, implantierbarer Herzschrittmacher oder Defibrillator
 - -> QTc-Verlängerung Grad 1 (480 ms) beim Screening, in 2 EKGs mit 10 min Abstand gemessen
 - -> Angina pectoris mit erforderlicher Anti-Angina-Medikation
 - -> Herzinfarkt in der Anamnese oder transmuraler Infarkt beim Elektrokardiogramm (EKG)
 - -> Troponin über der Normgrenze
 - -> Kreatinkinase (CK) 2,5-fach Obergrenze des Normalbereichs und CK-Isoenzym MB (CK-MB) 6 % Anteil des Gesamt-CK beim Screening
 - -> Koronararterien-Bypass-Chirurgie, Koronararterien-Angioplastie oder Stentimplantation innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening
 - -> Klinisch signifikante Herzklappenkrankheit
- Elektrolyte: Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie (gemäß CTCAE 4,03 Grad 2)
- Hypertonie, die nicht auf $< 160 \text{ mm/Hg}$ systolisch und $< 100 \text{ mm/Hg}$ diastolisch reguliert wird
- Klinisch signifikante Lungenkrankheiten wie:
 - -> Nicht-maligne interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease) oder Pneumonitis
 - -> Dyspnoe jeglicher Ursache, die eine ergänzende Sauerstofftherapie erfordert, sowie Ruhedyspnoe infolge von Komplikationen des fortgeschrittenen Melanoms oder Begleiterkrankungen

KURZPROTOKOLL
MP0274-CP101

- Bekannter Hyperthyreoidismus und/oder Patienten mit TSH < 10mIU/l bei Screening
Frühere allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation
- Bekannt positive Reaktion auf das Humanimmundefizienz-Virus (HIV) oder in der Anamnese
- Aktive Hepatitis B oder aktive Hepatitis C
- Begleitmedikation: Medikamente, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern oder zu Torsade de Pointes führen, sind zu vermeiden

Alter	18 Jahre und älter
Molekularer Marker	HER2/neu pos.
Sponsor	Molecular Partners AG
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT03084926 (primäres Register) EudraCT 2016-004712-36