

Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen
Titel	AML-VAC-XS15-01: Multi-Peptid-Vakzinierung mit dem Adjuvanz TLR1/2 ligand XS15 bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die mit Erstlinientherapie eine komplette Remission erreicht haben
Kurztitel	AML-VAC-XS15-01
Eu Trial Number	2023-510316-39-00
Studiendesign	Phase I, offene, klinische Interventionsstudie
Indikation	Akute myeloische Leukämie (AML) in kompletter zytomorphologischer Remission nach/ unter Erstlinientherapie
Anzahl der Patienten	20
Einschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre • Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung • Nachgewiesene Diagnose einer AML nach WHO Leitlinie <ul style="list-style-type: none"> ○ morphologisch komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) ○ positiver MRD-Nachweis möglich ○ Abschluss einer vorangegangenen intensive Therapie (erste Impfung ca. 4-28 Wochen nach letzter Chemotherapie-Applikation) ○ Fortführung einer niedrigdosierten Therapie, z.B. mit hypomethylierenden Substanzen (HMA), Venetoclax, etc. ist möglich ○ Fortführung einer Erhaltungstherapie, z.B. mit oralem Azacytidin oder Midostaurin ist möglich ○ keine allogene Blutstammzelltransplantation geplant • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 2 • Ausreichende Laborwerte der Organfunktionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin ≤ 3-facher oberer Grenzwert des Normalbereichs (Ausnahme: isolierte indirekte Hyperbilirubinämie (Morbus Gilbert-Meulengracht)). ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aminotransferase (AST) ≤ 5-facher oberer Grenzwert des Normalbereichs ○ Kreatinin-Clearance GFR > 30 ml/min ○ Thrombozyten $> 50.000/\mu\text{l}$ ○ Absolute CD3+ T Zell Zahl $\geq 200/\mu\text{l}$ • Negativer serologischer Hepatitis-B-Test oder negativer PCR-Test bei positivem serologischem Test ohne Nachweis einer aktiven Infektion, negativer Test auf Hepatitis-C-RNA, negativer HIV-Test innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (FCBP) und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind, müssen sich verpflichten, zwei wirksame Formen der Empfängnisverhütung (mindestens eine hochwirksame Methode) anzuwenden. Die Verhütung muss mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung beginnen und bis 3 Monate (sowohl bei

	<p>weiblichen als auch bei männlichen Patienten) nach der letzten Impfung fortgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei FCBP zwei negative Schwangerschaftstests (Empfindlichkeit von mindestens 25 mIU/mL) vor der ersten Impfung, einer beim Screening und der andere vor (<24h) der ersten Impfung. • Postmenopausal oder nachweislich unfruchtbar.
Ausschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder Stillende • Nicht willens oder nicht in der Lage, den Studienplan einzuhalten, aus welchem Grund auch immer • Intensive Chemotherapie oder andere systemische Therapie oder Strahlentherapie, bis zu 14 Tage vor der ersten Impfung (Fortführung einer niedrigdosierten Therapie oder Erhaltungstherapie ist möglich). • Aktuelle oder frühere Behandlung innerhalb von 30 Tagen in einer anderen interventionellen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat gegen Krebs oder einer anderen interventionellen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das die primären und sekundären Endpunkte der Studie beeinträchtigen würde. • Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Impfung. • Vorherige Behandlung mit Immuntherapeutika innerhalb von 28 Tagen vor erster Impfung • Akute Promyelozytenleukämie (APL) • Diagnose einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert oder im letzten Jahr erfordert hat (mit Ausnahme niedrigdosierter Kortikosteroide (< 10 mg/Tag)). • Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von AML oder myelodysplastischem Syndrom (MDS), es sei denn, die Erkrankung befindet sich seit 3 Jahren in kompletter Remission. Ausnahmen: Basalzellkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Zervix, Carcinoma in situ der Brust, histologischer Nachweis eines Prostatakarzinoms mit dem TNM Stadium T1 • Vorangegangene Blutstammzell- oder Organtransplantation • Andauernde aktive Infektion (einschließlich SARS-CoV-2) • Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Impfung mit AML-VAC-XS15. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Impfstoffs
Studienmedikamente und Intervention:	<p><u>Peptidimpfstoff:</u> Multi-Peptidimpfstoff aus 9 immunopeptidomdefinierten mutierten und unmutierten HLA Klasse I und Klasse II Peptiden, die mit AML- bzw. Leukämienstamm- und vorläuferzellen assoziiert sind.</p> <p>Der Peptidimpfstoff wird im GMP-zertifizierten Wirkstoffpeptidlabor an der Universität Tübingen (Prof. Juliane Walz) synthetisiert.</p> <p><u>Behandlungsplan:</u></p> <p>Der Peptidimpfstoff wird subkutan (s.c.) verabreicht, zusammen mit dem TLR1/2-Liganden XS15, emulgiert in Montanide ISA 51 VG (1:1).</p> <p>Es sind zwei Impfungen in einem Abstand von 6 Wochen vorgesehen. Bei nicht ausreichender T-Zell-Antwort nach zwei Impfungen kann eine Booster-Impfung vier Monate nach zweiter Impfung erfolgen.</p>

	<p>Die Peptidimpfung erfolgt bei AML-Patienten, die mit Erstlinientherapie eine komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) erreicht haben. MRD-Positivität ist möglich.</p> <p>Die Impfung beginnt 4 bis 28 Wochen nach letzter Applikation einer intensiven Chemotherapie. Die Fortführung einer niedrigdosierten Therapie, z.B. mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) oder Venetoclax, bzw. eine Erhaltungstherapie, z.B. mit oralem Azacytidin oder Midostaurin, ist gestattet und kann während bzw. nach Studientherapie im Ermessen des behandelnden Hämatologen durchgeführt werden.</p>
Studiendauer und -daten	<p><u>Rekrutierungsphase:</u> 11,5 Monate <u>Erster eingeschlossener bis letzter abgeschlossener Patient:</u> 37 Monate <u>Statistische Auswertung:</u> 6 Monate <u>Gesamtstudiendauer:</u> 44 Monate <u>Studiendauer für individuellen Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbehandlung 1,5 Monate • Nachbeobachtung: 24 Monate • Gesamtstudiendauer für individuellen Patient: 25,5 Monate • Anzahl der Studienvisiten: 9 (10, wenn die Booster-Gabe erfolgt ist)
Studienziel	<p>Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Immunogenität, Sicherheit und Toxizität sowie die erste Wirksamkeit eines Multipeptidimpfstoffs mit dem Adjuvanz TLR1/2 Ligand XS15, emulgiert in Montanide ISA 51 VG (AML-VAC-XS15) bei AML Patienten in kompletter Remission durch Erstlinientherapie, zu untersuchen</p>
Zielsetzungen:	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Immunogenität des Peptidimpfstoffs (AML-VAC-XS15) • Beurteilung der Sicherheit und Toxizität des Peptidimpfstoffs (AML-VAC-XS15) <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Immunogenität des Peptidimpfstoffs (AML-VAC-XS15) bis zum Ende der Studie • Bewertung der Wirksamkeit des Peptidimpfstoffs (AML-VAC-XS15) • Beurteilung der Lebensqualität während der Studienbehandlung • Charakterisierung der T-Zell-Antworten, die durch AML-VAC-XS15 induziert werden <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation der Induzierbarkeit von Immunantworten mit klinischen, biologischen und immunozeptidombasierten Patientenmerkmalen • Weitere Charakterisierung der T-Zell-Reaktion nach der Impfung
Endpunkte:	<p><u>Primärer Endpunkt Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil von Patienten mit Induktion einer AML-VAC-XS15-spezifischen T-Zellantwort innerhalb von 28 Tagen nach zweiter Impfung im Vergleich zum Ausgangswert, bestimmt durch Interferon-γ (IFN-γ) enzyme-linked immunospot (ELISpot)

	<p><u>Beurteilung von Sicherheit und Toxizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (AEs), inklusive AEs von speziellem Interesse (AESIs), schwere AEs (SAEs) und vermutete unerwartete schwere unerwünschte Nebenwirkungen (SUSARs) gemäß der common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAEv5.0) ab erster Impfung bis zum Besuch bei Behandlungsende, oder, für den Fall einer vorzeitigen Beendigung, bis zum letzten Besuch. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil von Patienten mit Induktion einer AML-VAC-XS15-spezifischen T-Zellantwort bis zum Besuch bei Studienende (EOS) im Vergleich zum Ausgangswert, bestimmt durch IFNγ ELISPOT • Inzidenz und Schweregrad von AEs, AESIs, SAEs und SUSARs gemäß der common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAEv5.0) ab erster Impfung bis zum Besuch bei Studienende • Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) definiert als Zeitspanne ab Ausgangspunkt vor erster Impfung bis zur allogenen Stammzelltransplantation, hämatologischen Rückfall oder Tod, jeweils bis zur EOS-Visite (2 Jahre nach EOT). • Lebensqualitätswerte (EORTC QLQ C-30) bis EOS. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation der Immunantwort mit Patientencharakteristika: Korrelation der Induktion einer T-Zellantwort nach Vakzinierung zu bestimmten Zeitpunkten (s. Studienablauf), verglichen zum Ausgangswert, bestimmt durch IFNγ ELISPOT, mit klinischen, biologischen und Patientenmerkmalen, die ab Studieneinschluss bis Studienende erhoben werden. • Charakterisierung der vakzininduzierten T-Zellantwort: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderungen in Anzahl und Anteil der Lymphozytensubpopulationen (z.B. B-, T-Zellpopulationen) Ab Studienbeginn bis Studienende. ○ Charakterisierung der vakzininduzierten T-Zellantwort ab Studieneinschluss bis Studienende: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phänotypisierung peptidspezifischer T-Zellen mittels Durchflusszytometrie und Einzelzellsequenzierung. ▪ Charakterisierung der T-Zellfunktionalität mittels Durchflusszytometrie und Einzelzellsequenzierung
<p>Statistiken, Sicherheitsvariablen und Abbruchkriterien</p>	<p>Wie bei frühen klinischen Studien der Phase 1 üblich, ist die statistische Planung so angelegt, dass eine statistisch begründete Entscheidung für oder gegen eine anschließende klinische Studie der Phase 2 getroffen werden kann. Der Stichprobenumfang der Studie wurde unter der Annahme gewählt, dass im Falle einer peptidspezifischen Immunantwortinduktion bei $\leq 30\%$ der Patienten das Therapiekonzept mit einer Wahrscheinlichkeit von höchstens 5 % erweitert wird (Fehler vom Typ 1, einseitig). Andererseits sollte bei einer peptidspezifischen Immunantwortinduktion bei $\geq 60\%$ der Patienten das Therapiekonzept mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% (Power) verfolgt werden.</p>

	<p>Bei einem Stichprobenumfang von $n = 20$ Patienten bedeutet dies, dass mindestens 10 Patienten eine Immunantwort zeigen müssen, damit das Therapiekonzept zur weiteren Evaluierung in einer randomisierten Phase-2-Studie empfohlen wird. Die exakte Power liegt bei 87%, der exakte Typ-1-Fehler bei 4,8% (Berechnungen auf Basis der Binomialverteilung mit $n = 20$, $p = 0,3$ oder $p = 0,6$, $k < 10$ oder $k \geq 10$).</p> <p>Sicherheitsanalysen werden bezogen auf die Sicherheitsanalysepopulation durchgeführt, definiert als alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Impfung mit AML-VAC-XS15 erhalten haben. Alle unerwünschten Ereignisse werden auf der Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 5.0) bestimmt und auf deskriptive Weise bewertet.</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet.</p>
Datenbank:	Eine validierte, GCP-konforme klinische Datenbank der IKEAB (SecuTrial) wird für Datensammlung und -validierung verwendet
Teilnehmende Zentren:	Universitätsklinik Tübingen, Klinische Kooperationseinheit Translationale Immunologie
Monitoring nach GCP	Das Monitoring der Studie, wird durch das ZKS Tübingen durchgeführt.
Finanzierung	Diese klinische Studie wird durch ein AKF-Stipendium der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen sowie durch finanzielle Zuwendungen der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS) finanziert.