

Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen
Titel	„FusionVAC22_01: Eine Phase I Studie zur kombinierten Behandlung mit dem DNAJB1-PRKACA Fusionstranskript-Peptidimpfstoff und Immuncheckpoint-Inhibition bei Patienten mit Fibrolammelären Hepatozellulären Karzinom und anderen Tumorentitäten, die diese onkogene Treiberfusion aufweisen.“
Einfacher Titel	FusionVAC22_01: Frühe klinische Studie zur Untersuchung eines Krebsimpfstoffes zusammen mit einem Immuncheckpoint-Hemmstoff in Patienten mit fibrolamellären hepatozellulären Karzinom oder anderen Krebserkrankungen mit Nachweis der DNAJB1-PRKACA Genveränderung
Kurztitel	FusionVAC22_01:
Eu Trial Number	2022-502869-17-01
Clinical Trials No. (clinical trials.gov)	Noch nicht vorhanden
Leiterin der klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. Helmut Salih
Studiendesing:	Phase I, offene, multizentrische, klinische Interventionsstudie
Anzahl der Patienten	20
Indikation	Fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom (FL-HCC) oder andere Tumorentitäten mit Nachweis des DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskripts
Studiendauer und Daten	<p>Gesamtdauer der Studie: 3 Jahre und 5 Monate Dauer für einzelne Patienten: Studienbehandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 6 Monate Anzahl der Besuche: Bis zu 22</p> <p>Erste Visite des ersten Patienten (FPFV): 08/2023 Erste Visite des letzten Patienten (LPFV): 01/2025 Letzte Visite des letzten Patienten (LPLV): 07/2026 DBL (Data Base Lock): 09/2026 Statistische Auswertungen abgeschlossen: 12/2026 Studienbericht: 01/2027</p>

Ziel	Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Immunogenität, Sicherheit und Toxizität sowie die erste Wirksamkeit eines auf dem DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskript basierenden Peptidimpfstoffs (Fusion-VAC-XS15) in Kombination mit einer Anti-PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) durch Atezolizumab (Tecentriq™) bei Patienten mit fibrolamellären hepatozellulären Karzinom oder anderen Tumoren mit Nachweis des DNAJB1-PRKACA Fusionstranskripts, zu untersuchen
Zielsetzungen	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Beurteilung der Immunogenität im Hinblick auf die Induktion peptidspezifischer T-Zell-Reaktionen• Beurteilung der Sicherheit und Toxizität des Peptidimpfstoffs in Kombination mit Anti-PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibition <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Beurteilung der Immunogenität im Hinblick auf die Induktion peptidspezifischer T-Zell-Reaktionen bis zum Ende der Studie• Bewertung der Wirksamkeit des Peptidimpfstoffs in Kombination mit XS15 und in Kombination mit der Anti-PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibition in Bezug auf die objektive Ansprechrage (iRECIST)• Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS)• Beurteilung der Krankheitskontrollrate (CR, PR, SD)• Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS)• Beurteilung der Lebensqualität während der Studienbehandlung <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Weitere Charakterisierung der T-Zell-Reaktion nach der Impfung• Korrelation der Induzierbarkeit von Immunantworten mit klinischen, biologischen (z. B. PD-L1-Status und HLA-Allotypisierung) und Patientenmerkmalen• Analyse der Unterschiede bei verschiedenen Krebsarten, die das DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskript tragen (z. B. hinsichtlich der Induktion einer Immunantwort, der Sicherheit und Toxizität sowie der Wirksamkeit) des Peptidimpfstoffs in Kombination mit einer Anti-PD-L1-Immun-Checkpoint-Hemmung

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben.• Histologisch bestätigtes FL-HCC oder andere bösartige Erkrankung, die lokal fortgeschritten oder metastatisch ist.• Nicht-FL-HCC-Patienten können eingeschlossen werden<ul style="list-style-type: none">○ bei Fortschreiten der Erkrankung nach der Therapie und bei Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien<ul style="list-style-type: none">i. Es ist keine weitere Standardtherapie verfügbar.ii. der Patient wird als ungeeignet für eine weitere verfügbare Standardtherapie angesehen.iii. der Patient lehnt es ab sich mit den verfügbaren Standardtherapie behandeln zu lassen.○ wenn es keine Standardtherapie gibt.• Vorhandensein eines DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskripts, nachgewiesen durch RNA-basiertes NGS oder RT-PCR.• Alter \geq 18 Jahre.• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus 0 oder 1.• Die Patienten müssen eine messbare Krankheit gemäß iRECIST haben.• Negativer SARS-CoV-2-Schnelltest (solange die WHO die pandemische Ausbreitung von SARS-CoV-2 erklärt).• Adäquate Laborwerte der Organfunktionen<ul style="list-style-type: none">○ Absolute Lymphozytenzahl $>$ 500/μl○ Thrombozyten $>$ 50.000/μl○ Kreatinin-Clearance GFR $>$ 30 ml/min○ Leberfunktion Child-Pugh-Score Klasse A oder B7○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aminotransferase (AST) \leq 5-facher oberer Grenzwert des Normalbereichs○ Bilirubin \leq 3 mg/dl• 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
---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>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 5 Monate (sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten) nach der letzten Dosis eines IMP (Atezolizumab (Tecentriq™) oder Impfung) fortgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei FCBP zwei negative Schwangerschaftstests (Empfindlichkeit von mindestens 25 mIU/mL) vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments (Impfung bei Besuch V1), einer beim Screening und der andere bei Besuch V1 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.• Chemotherapie oder andere systemische Therapie oder Strahlentherapie, bis zu 14 Tage vor der ersten Dosis eines Studienmedikaments.• 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 Verabreichung des Studienmedikaments.• Anhaltende Toxizität (\geq Grad 2 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 5.0) durch eine vorangegangene Therapie, außer Alopezie und Neurotoxizität (\leq 2 Grad).• Stattgehabte Autoimmunphänomene aufgrund einer Behandlung mit Immuntherapeutika (einschließlich, Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CTLA4-Antikörper, usw.) (\geq Grad 3).• Behandlung mit Immuntherapeutika (einschließlich Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CTLA4-Antikörper usw.) innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments.• Erhalt eines Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Studienbehandlung.• Bekannte Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen auf eines der Prüfpräparate oder bekannte Überempfindlichkeit gegen Produkte aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters.• Schwere allergische anaphylaktische Reaktionen auf chimäre, menschliche oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine in der Vorgeschichte.• Aktive Autoimmunerkrankung, die eine systemische immunsuppressive Behandlung erfordert oder in den letzten 2 Jahren erfordert hat.• Vorhandensein eines Gewebe- oder Organtransplantats, unabhängig von der Notwendigkeit einer Immunsuppression, einschließlich eines Hornhauttransplantats. Patienten mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte werden ausgeschlossen.• Diagnostizierte Immunschwäche• Systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (>10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder anderen
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische interstitielle Lungenerkrankung. • Aktive oder unbehandelte Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. • Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf unkontrollierte Infektionen, symptomatische Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, andere metastasierende Krebserkrankungen als die, die zur Aufnahme in die Studie geführt hat, oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würden.
<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> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheit und Toxizität des auf DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskripts-basierten Peptidimpfstoffs in Kombination mit einer Anti-PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibition wird auf der Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 5.0) bestimmt und auf deskriptive Weise bewertet.

Studienmedikamente und Intervention	<p><u>Peptidimpfstoff Fusion-VAC-XS15:</u> Der DNAJB1-PRKACA-Fusionstranskript-basierte Peptidimpfstoff (Fusion-VAC-XS15) besteht aus 300 µg eines 22mer Neoepitops, das die Fusionsregion überspannt (FusionVAC-22). Der Peptidimpfstoff wird im GMP-zertifizierten Wirkstoffpeptidlabor an der Universität Tübingen (Prof. Juliane Walz) synthetisiert. Das Peptid FusionVAC-22 wird subkutan (s.c.) verabreicht, zusammen mit dem TLR1/2-Liganden XS15 (50 µg), emulgiert in Montanide ISA 51 VG (1:1). Die Impfung wird alle 4 Wochen zu Beginn von Zyklus 1 und 2 erfolgen. Insgesamt sind zwei Impfungen vorgesehen. Nach 11 Monaten kann in Abhängigkeit von der T-Zell-Antwort eine Auffrischungsimpfung durchgeführt werden.</p> <p><u>Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI):</u> Atezolizumab (Tecentriq™, Roche Pharma AG) ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin (Ig) G1-Antikörper, der auf PD-L1 abzielt und intravenös (i.v.) verabreicht wird. Der Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (Tecentriq™) 1680 mg wird alle 4 Wochen als 30-minütige Infusion (60-minütige erste Infusion) verabreicht, beginnend am Tag 15 nach der ersten Impfung. Die Anti-PD-L1-Behandlung wird nach dem Ende der Impfphase während des gesamten Studienzeitraums bis zum Ende der Behandlung (EOT) oder bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einem anderen Grund für den Abbruch der Studie fortgesetzt.</p>
GCP-compliance	Diese klinische Studie wird gemäß den GCP- und ICH-Richtlinien 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. Der Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (Tecentriq™) wird von der Roche Pharma AG bereitgestellt.