

<b>Sponsor</b>	Universitätsklinikum Tübingen	
<b>Titel</b>	iVAC-XS15-CLL01: Personalisierte Multi-Peptid-Impfung in Kombination mit dem TLR1/2-Liganden XS15 bei CLL-Patienten im Rahmen einer BTK-Inhibitor-basierten Therapie	
<b>Kurztitel/Akronym</b>	iVAC-XS15-CLL01	
<b>EudraCT-Number</b>	2020-002367-65	
<b>Clinical Trials</b>	NCT04688385	
<b>Leiter der klinischen Prüfung (LKP)</b>	Prof. Dr. med. Juliane Walz	
<b>Studiendesign:</b>	Offene interventionelle klinische Phase I Studie	
<b>Anzahl von Patienten</b>	20	
<b>Patientenpopulation</b>	Chronische lymphatische Leukämie (CLL) unter BTK-Inhibitor-Behandlung	
<b>Studiendauer/ Time Lines</b>	Gesamtdauer: 3 Jahre	
	individuelle Dauer der Studienbehandlung für den einzelnen Patienten	
	:	Behandlungsdauer: 4 Monate
		Follow-up: 6 Monate
		Anzahl der Visiten: 6
	FSI (First Subject In):	01/2021
	LSI (Last Subject In):	09/2022
	LSO (Last Subject Out):	01/2024
	DBL (Data Base Lock):	03/2024
	Statistical Analyses Completed:	05/2024
	Trial Report Completed:	08/2024

---

**Ziel der Studie** Ziel dieser Studie ist es, die Effizienz sowie die Sicherheit und Toxizität eines personalisierten Multi-Peptid-Impfstoffs in Kombination mit dem TLR1/2-Liganden XS15 bei CLL-Patienten, die sich einem BTK-Inhibitor-basierten Regime unterziehen, zu untersuchen.

---

**Zielsetzung**

Primärer Zielsetzung

- Beurteilung der Immunogenität in Bezug auf die Induktion von peptidspezifischen T-Zell-Antworten
- Bewertung der Sicherheit und Toxizität des Peptid-Impfstoffs in Kombination mit dem TLR1/2-Liganden XS15 und Montanid ISA 51 VG bei CLL-Patienten, die sich einem BTK-Inhibitor-basierten Regime unterziehen

Sekundäre Zielsetzung

- Beurteilung der Wirksamkeit eines Peptid-Impfstoffs in Kombination mit XS15
- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens
- Beurteilung der Lebensqualität während der Studienbehandlung
- Beurteilung von Immunzellensubsets während der Impfung
- Charakterisierung der T-Zell-Antwort nach der Impfung

Explorative Zielsetzung

- Beurteilung des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und des Remissionsstatus
  - Korrelation der Immunantworten mit klinischen, biologischen und Massenspektrometrie-basierten Patientencharakteristika
-

**Einschlusskriterien**

- Dokumentierte Diagnose der CLL gemäß den IWCLL-Richtlinien

**Für die Screeningphase:**

- CLL, die eine Behandlung rechtfertigt (nach modifizierten Kriterien für die Einleitung der Therapie):
  - o Massive (d. h. Milzunterkante  $\geq 6$  cm unterhalb des linken Rippenbogens), progressive oder symptomatische Splenomegalie, oder
  - o Massive (d. h.  $\geq 10$  cm im längsten Durchmesser), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie, oder
  - o Progressive Lymphozytose in Abwesenheit einer Infektion, mit einer Zunahme der Blutmenge  $ALC \geq 50\%$  über einen Zeitraum von 2 Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von  $< 6$  Monaten (solange die ursprüngliche  $ALC \geq 30,000/L$  war), oder
  - o Konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden krankheitsbedingten Symptome oder Anzeichen, die auftreten, ohne dass ein Hinweis auf eine Infektion vorliegt:
    - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$  innerhalb der letzten 6 Monate, oder
    - Erhebliche Müdigkeit ( $\geq$  Grade 2), oder
    - Fieber  $> 38,0^\circ C$  für  $\geq 2$  Wochen, oder
    - Nächtliche Schweißausbrüche seit  $> 1$  Monat.
    - Geplanter Beginn einer BTK-Inhibitor-basierten Therapie (Ibrutinib, Acalabrutinib) (Monotherapie oder Kombinationstherapie (z.B. mit Anti-CD20-Antikörper))

**Für die Vakzinierungsphase:**

- o Laufende Therapie BTK-Inhibitor-Therapie
- o Erzielung eines Ansprechens (mindestens PR nach IWCLL-Richtlinien) bei laufender Behandlung.
- o MRD (minimale Resterkrankung)-Positiv (CLL-Zellen im peripheren Blut  $\geq 10^4$ ).
- o Negativer SARS-CoV-2-Test (solange die WHO die pandemische Ausbreitung von SARS-CoV-2 erklärt)
- o BTK-Inhibitor-Behandlung von mindestens 6 Monaten, nicht länger als 9 Monate.

- Positive HLA-Typisierung für eines der folgenden HLA-Allele: HLA-A\*02, A\*24, B\*07.
- Fähigkeit, die Einverständniserklärung zu verstehen und freiwillig zu unterzeichnen.
- Fähigkeit zur Einhaltung des Visitenplans und anderer Protokollanforderungen
- Alter  $\geq 18$  Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.
- Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG):  $\leq 2$ .
- Negativer serologischer Hepatitis-B-Test oder negative PCR bei positivem serologischem Test ohne Nachweis einer aktiven Infektion, negativer Test der Hepatitis-C-RNA, negativer HIV-Test innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss.
  
- Patientinnen im gebärfähigen Alter (FCBP) und männliche Freiwillige mit Partnern im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind, müssen der Verwendung von zwei wirksamen Formen (mindestens einer hochwirksamen Methode) der Empfängnisverhütung zustimmen. Dies sollte mit der Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung beginnen und während der gesamten Studiendauer fortgesetzt werden.
  - Postmenopausal oder Nachweis eines nicht-schwangeren Status. Für FCBP: negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor der Studienbehandlung. Postmenopausal oder Unfähigkeit zur Fortpflanzung ist definiert als:
    - Amenorrhöisch für 1 Jahr oder länger nach Beendigung exogener Hormonbehandlungen
    - Spiegel des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 50

---

**Ausschlusskriterien**

- Schwangere oder stillende Frauen.
- Behandlungsschemata ohne BTK-Inhibitor
- BTK-Inhibitor-bedingte Nebenwirkung > CTC Grad 2 (CTCAE V5.0)
- Die Teilnahme an einer klinischen Studie oder die Einnahme einer Prüftherapie, die die primären und sekundären Endpunkte der Studie innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening beeinträchtigen würde.
- Vorgeschichte von anderen bösartigen Tumoren als CLL, es sei denn, die Versuchsperson ist seit  $\geq 5$  Jahren frei von dieser Krankheit. Zu den Ausnahmen gehören die folgenden:
  - Basalzellkarzinom der Haut
  - Karzinom in situ des Gebärmutterhalses
  - Karzinom in situ der Brust
- zufälliger histologischer Befund von Prostatakrebs (TNM-Stage von T1a oder T1b)
- Krankheitstransformation (aktiv) (z.B. Richter-Syndrom, prolymphozytäre Leukämie).
- Autoimmunhämolyse oder Immunthrombozytopenie als Begleiterscheinung der CLL
- Jede immunsuppressive Behandlung, die nicht mit der CLL in Zusammenhang steht.
- Bestehende Autoimmunerkrankung, außer Hashimoto Thyreoditis und milde Psoriasis
- Chronische medikamentös behandelte Lungenerkrankung

**Statistik  
Sicherheitsparameter  
und Stopping Rules**

Wie bei frühen Studien der Phase 1 und 2 üblich, ist die statistische Planung so angelegt, dass eine statistisch begründete Entscheidung für oder gegen ein Follow-up des Therapiekonzepts in einer Phase 3-Studie getroffen werden kann. Die Fallzahl der Studie wurde unter der Annahme gewählt, dass bei der Induktion einer peptidspezifischen Immunantwort bei  $\leq 30\%$  der Patienten das Therapiekonzept mit einer Wahrscheinlichkeit von maximal 5% (Fehler erster Art) erweitert wird. Andererseits sollte im Falle der Induktion einer peptidspezifischen Immunantwort bei  $\geq 60\%$  der Patienten das Therapiekonzept mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% (Power) befolgt werden.

Bei einer Stichprobengrösse von  $n = 20$  Patienten bedeutet dies, dass mindestens 10 Patienten eine Immunantwort haben müssen, damit das Therapiekonzept in einer randomisierten Phase-3-Studie evaluiert wird. Die exakte Power liegt bei 87%, der exakte Fehler erster Art bei 4,8% (Berechnungen auf Basis der Binomialverteilung mit  $n = 20$ ,  $p = 0,3$  oder  $p = 0,6$ ,  $k < 10$  oder  $k \geq 10$ ).

Die Sicherheit und Toxizität des personalisierten Multi-Peptid-Impfstoffs in Kombination mit dem TLR1/2-Liganden XS15 bei CLL-Patienten, die sich einer BTK-Inhibitor-Behandlung unterziehen, wird auf der Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 5.0) bestimmt und in deskriptiver Weise bewertet.

**Studienintervention**Peptid-Vakzine:

Multi-Peptid-Impfstoff-Cocktails, bestehend aus je 300 µg von 3 HLA Klasse I und 3 HLA Klasse II-restringierten CLL-assoziierten Peptiden und 2 HLA Klasse II-restringierten Kontrollpeptiden. Die Auswahl der HLA Klasse I-restringierten Peptide für jeden Patienten erfolgt individuell auf der Grundlage der patientenindividuellen HLA-Allotypen und der HLA-Ligandom-Analyse von CLL-Zellen aus einem vorgefertigten Lager, das aus 9 verschiedenen Peptiden besteht, die auf 3 der häufigsten HLA Klasse I-Allotypen (A\*02, A\*24, B\*07) beschränkt sind. Die 5 HLA-Klasse-II-Peptide werden jedem Patienten verabreicht. Die Peptide werden im GMP-zertifizierten Wirkstoffpeptidlabor der Universität Tübingen (Prof. Stefan Stevanovic) und von BCN Peptides, Barcelona, synthetisiert und im GMP-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen formuliert. Diese Lagerhauspeptide umfassen die am häufigsten nachgewiesenen CLL-assoziierten Antigene, die in unseren früheren experimentellen und klinischen Studien identifiziert wurden.

Die Peptide werden subkutan (s.c.) zusammen mit dem neuartigen TLR1/2-Liganden XS15, der in Montanid ISA 51 VG emulgiert ist, als Adjuvans verabreicht.

Die Impfung wird alle 4 Wochen erfolgen. Insgesamt sind 3 Impfungen geplant.

Behandlungsplan:

Die Peptidimpfung wird bei CLL-Patienten durchgeführt, die nach mindestens 6 und weniger als 9 Monaten einer BTK-Inhibitor-basierten Therapie eine zumindest partielle Remission mit nachweisbarer MRD erreicht haben. Die MRD wird mittels Durchflusszytometrie bestimmt. MRD-positiv ist definiert als  $> 10^{-4}$  CLL-Zellen im peripheren Blut oder Knochenmark. Die Patienten erhalten vor der Studienbehandlung entweder eine BTK-Inhibitor-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit BTK-Inhibitor. Die Impfung erfolgt unter BTK-Inhibitor-Monotherapie (d.h. nach Abschluss z.B. einer Anti-CD20-Behandlung, falls zutreffend).

**Teilnehmende Zentren**

Klinische Kooperationseinheit Translationale Immunologie, Abteilung Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

**GCP-Konformität**

Diese Studie wird nach den Richtlinien von GCP und ICH durchgeführt

---

**Finanzierung**

Diese Studie wird von der Excellence Initiative (EXC2180) und dem AKF-Programm der Universität Tübingen finanziert.

---