

Synopsis

Titel	iVAC-CLL01: Patienten-individualisierte Peptidvakzinierung nach Erstlinientherapie der CLL
Version und Datum	<i>V03_06.04.2018</i>
Kurztitel/ Prüfplan Code	<i>iVAC-CLL01</i>
EudraCT-Nummer	<i>2015-005817-61</i>
Interne Studiencodierung	<i>iVAC-CLL01</i>
Leiter der klinischen Prüfung	<i>Prof. Dr. med. Helmut R. Salih</i>
Name, Anschrift und	Medizinische Klinik II Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen
Telefonnummer	Tel.+49 (0)7071/29-83275 Fax: +49 (0)7071/29-4391
Art der Prüfung, Studiendesign / Methodik :	<i>Phase II</i> Interventionelle, multizentrische, stratifizierte Open-Label-, 2- armige klinische Prüfung
Patientenanzahl :	<i>56</i>
Indikation	<i>Chronische lymphatische Leukämie (CLL) nach Erstlinientherapie</i>

Zeitplan:

Dauer der Studie: **4 Jahre**

Dauer der Studie pro Patient Behandlung: **12 Monate**

Follow-up: **6 Monate**

Einschluss erster Patient (FSI:First Subject In):

09/2016

Einschluss letzter Patient (LSI : Last Subject In):

04/2018

Prüfungsende des letzten Patienten (LSO:Last Subject Out):

04/2020

DBL (Data Base Lock):

10/2020

Abschluss der statistischen Analyse:

11/2020

Abschlussbericht:

12/2020

Ziele der Studie:

Das Ziel der Studie ist die Induktion einer Peptid-spezifischen Immunantwort bei CLL-Patienten durch eine Multi-Peptid-Vakzinierung mit einem Patienten-individualisierten Peptid-Cocktail

Primäre Zielgröße:

- Induktion und Aktivierung Peptid-spezifischer T-Zellen

Sekundäre Zielgrößen:

- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben, Ansprechen auf die Studientherapie
- Remissionsstatus
- Toxizität und Sicherheit gemäß CTCAE V4.03
- MRD-Reduktion oder Erreichen einer MRD-Negativität bei MRD-positiven Patienten

Explorative Zielgrößen:

- Gesamtüberlebensrate, Remissionsstatus und MRD-Level nach 5 Jahren.
 - Korrelation klinischer und biologischer Marker mit der Induktion einer Immunantwort.
-

Haupteinschlusskriterien:

1. Dokumentierte Diagnose der CLL nach IWCLL-Richtlinien

Screening-Phase:

- Keine Vorbehandlung der CLL
- Fähigkeit eine T-Zellimmunantwort zu generieren: positive Immunantwort auf EBV/CMV Peptid-Mix (IFN γ ELLISPOT)

Behandlungsphase/Vakzinierungsphase:

- Komplette oder partielle Remission (nach IWCLL-Richtlinien) nach der Erstlinientherapie
2. Positive HLA-Typisierung auf die folgenden HLA-Allele mit überprüfter Immunogenität: HLA-A*01; A*02; A*03; A*24; B*07; B*08.
 3. Der Patient muss die Fähigkeit besitzen, die Einwilligungserklärung zu verstehen und sie freiwillig zu unterzeichnen.
 4. Das Alter des Patienten muss zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre betragen.
 5. Der Patient muss das Vermögen besitzen dem Studien-Visiten-Protokoll Folge zu leisten bzw. andere studienspezifische Anforderungen gerecht zu werden.
 6. Der ECOG Performance Status muss ≤ 2 betragen.
 7. Negativer serologischer Hepatitis B-Test oder negative PCR im Fall eines positiven serologischen Tests ohne Anzeichen einer akuten Infektion; negativer Hepatitis C RNA-Test; negativer HIV-Test innerhalb von 6 Wochen vor Vakzinierung.

Fortsetzung der
Haupteinschlusskriterien:

-
- | | |
|--------------------------|---|
| Hauptausschlusskriterien | <ol style="list-style-type: none">1. High-Risk-CLL: 17p-Depletion; TP53-Mutation2. Schwangere oder stillende Patientinnen3. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, oder die Einnahme einer anderen klinisch zu prüfenden Therapie, die sich störend auf die primären Endpunkte der hier vorliegenden Studie auswirken könnte.4. Patienten, die eine andere Vakzine innerhalb eines Monats vor Studieneinschluss erhalten haben.5. Vorgegangene Malignome (andere als CLL) in den letzten (\leq) 5 Jahren. Ausnahmen beinhalten: Basalzellkarzinom der Haut; Cervixkarzinom in situ; Mammakarzinom in situ; Prostatakarzinom (TNM Stadium T1a oder T1b).6. Veränderung des Krankheitsverlaufs (z.B. Richter-Syndrom, prolymphozytische Leukämie).7. Jegliche Behandlung mit Immunsuppressiva, ausgenommen Kortikosteroide. |
|--------------------------|---|

Statistische Methoden und
Abbruchkriterien (Stopping
Rules)

Die Patientenquote mit einer induzierten Peptid-spezifischen T-Zell-Antwort innerhalb von 12 Monaten nach Start der Therapie wird als primärer Endpunkt der Wirksamkeit festgelegt. Sekundäre Endpunkte sind die Gesamtüberlebensrate, das Erreichen eines MRD-negativen Status oder eine Reduzierung bei MRD⁺-Patienten, sowie die Punkte Sicherheit und Toxizität (CTCAE V4.03). Das Toxizitätsprofil der Peptid-Vakzine wurde ausführlich und ausgiebig in einer Vielzahl von Studien mit anderen Indikationen untersucht und als unbedenklich eingestuft (Feyerabend *et al.* Prostate 2009; Walter *et al.* Nature Medicine 2012; etc). Daher ist die Untersuchung des toxikologischen Profils kein primärer Endpunkt in der vorliegenden Studie. Allerdings werden natürlich alle sicherheitsrelevanten Vorkommnisse regelmäßig dokumentiert und während der gesamten Studiendauer analysiert.

Zur statischen Evaluierung des primären Endpunktes wurde ein 2-Stufen-Design nach Simon (1989) gewählt. Ein Patientengut von maximal 56 Patienten (Arm 1: 28 Patienten; Arm 2: 28 Patienten) wird nach diesem Protokoll in die Studie eingeschlossen mit folgenden Überlegungen:

Im ersten Schritt wurde eine Erfolgsquote von $p_1=0.20$ (20 %) gewählt. D.h., dass die Studientherapie hinreichend geeignet für die zweite Stufe ist, wenn ein Minimum von 20 % der Patienten eine positive bzw. erfolgreiche Therapie hat (Induktion einer Immunantwort). In der zweiten Stufe wurde eine Erfolgsquote von $p_2=0.35$ (35 %) gewählt. Dies wiederum bedeutet, dass sich das Prüfpräparat für weitere klinische Studien (Phase III) qualifiziert hat, wenn ein Minimum von 35 % der Patienten einen Therapieerfolg aufweist (Immunantwort).

Mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha=0.2$ und $\beta=0.2$ in diesem 2-Stufen-Design nach Simon (1989), ergibt sich ein Maximum von 15 Patienten pro Behandlungsarm, die in der ersten Stufe therapiert werden. Im Fall, dass weniger als 3 Patienten einen erfolgreichen Therapieverlauf aufweisen, wird die Studie abgebrochen. Wenn jedoch ≥ 3 von 15 Patienten erfolgreich behandelt werden, wird die Studie weitergeführt und die Gruppengröße auf 28 Patienten aufgestockt. Danach wird die Erfolgsquote evaluiert. Im Falle, dass ≥ 8 von 28 Patienten einen erfolgreichen Therapieverlauf aufzeigen, wird die hier zu prüfende Studientherapie für weitere klinische Studien weiterempfohlen.

Bezeichnung der	<u>Patientenstratifizierung:</u>
Prüfmedikation	Arm 1: MRD-negative Patienten (Immunphänotypisierung < 10 ⁻⁴ CLL Zellen im peripheren Blut 6-10 Wochen nach Abschluss der Erstlinientherapie) erhalten die Peptidvakzine mit Imiquimod als Adjuvans.
/Intervention	
Medizinprodukt	Arm 2: MRD-positive Patienten (Immunphänotypisierung ≥ 10 ⁻⁴ CLL Zellen im peripheren Blut 6-10 Wochen nach Abschluss der Erstlinientherapie) erhalten die Peptidvakzine mit Imiquimod als Adjuvans

Studientherapie:

- Peptidvakzine (bestehend aus 5 HLA Klasse I und 4 Klasse II Peptiden) auf Basis einer individuellen HLA-Ligandomanalyse der CLL-Zellen des Patienten.
- Imiquimod (Aldara®) lokal 18-24h vor Vakzinierung an der Impfstelle

Erläuterung der Vakzine und Ablauf der Studientherapie:

Vakzine: Peptidcocktail bestehend aus ca. 5 Klasse I und 4 Klasse II Peptiden. Auswahl der Peptide erfolgt aus einem vorgefertigten Peptidstock (34 Peptide der 6 häufigsten HLA Typen) nach Analyse des individuellen HLA-Ligandoms des Patienten. Zunächst werden Peptide ausgewählt, die auf den CLL-Zellen des individuellen Patienten präsentiert werden. Noch fehlende Peptide werden dann, zum entsprechenden HLA-Typ des Patienten passend, aus dem bestehenden Peptidstock ausgewählt.

Beginn der Vakzinierung 8-14 Wochen nach Abschluss der Erstlinientherapie.

Die Vakzinierung erfolgt an den Studientagen 1, 4, 8, 15, 22, und dann alle 4 Wochen für 1 Jahr.

Imiquimod (Aldara®) wird 18- 24h vor Vakzinierung an der Impfstelle, lokal aufgetragen.

Prüfzentren

- Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II
 - Marienhospital Stuttgart
 - Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart
 - Katharinenhospital Stuttgart
 - Diakonie-Klinikum Stuttgart
-