

Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen vertreten durch Medizinischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Bamberg Direktor der Verwaltung: G. Sonntag
Titel	P-pVAC-SARS-CoV-2: Monozentrische Phase-I Studie zur Prüfung der Sicherheit und Effektivität einer SARS-CoV-2 Peptid- Impfung bei Erwachsenen
Kurztitel	P-pVAC-SARS-CoV-2
EudraCT-Nr.	2020-002502-75
Prüfer	PD Dr. med. Juliane Walz
Stellvertretender Prüfer	Dr. med. Jonas Heitmann
Sponsorvertreter	Prof. Dr. med. Helmut Salih
Wissenschaftliche Koordinatoren	Prof. Dr. rer. nat. Hans-Georg Rammensee / Prof. Dr. rer. nat. Stefan Stevanović
Indikation	Teil I: Erwachsene im Alter von 18-55 Jahren Teil II: Erwachsene im Alter von 56-74 Jahren Teil III: Erwachsene im Alter von ≥ 75 Jahren
Anzahl gesunder Probanden	Gesamtzahl der Probanden: 36 Teil I: 12 Teil II: 12 Teil III: 12

Einschlußkriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Mann oder nicht schwanger, nicht stillende Frau<ul style="list-style-type: none">• Teil I: Alter 18-55 zum Zeitpunkt der Untersuchung• Teil II: Alter 56-74 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung• Teil III: Alter \geq 75 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung2. Vorbestehende Erkrankung<ul style="list-style-type: none">• Teil I und II: Keine klinisch relevanten Vorerkrankungen bei der Screeninguntersuchung3. Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und freiwillig zu unterzeichnen4. Fähigkeit sich an die Anforderungen der Studie zu halten (Studiensitzungen)5. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter und männliche Probanden mit Partnern im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind, müssen der Anwendung von zwei wirksamen Formen (mindestens einer hochwirksamen Methode) der Empfängnisverhütung zustimmen. Dies sollte mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung beginnen und bis 3 Monate nach Impfung fortgeführt werden.6. Postmenopausal oder Nachweis der Unfruchtbarkeit.. Für Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der Studienbehandlung. Postmenopausal oder Nachweis Unfruchtbarkeit wird definiert als:<ol style="list-style-type: none">1. Amenorrhoe für 1 Jahr oder länger nach Beendigung exogener Hormonbehandlungen2. Spiegel von luteinisierenden Hormons (LH) und von follikelstimulierenden Hormons (FSH) im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 507. Keine Exposition mit Blut und Körperflüssigkeiten anderer für 7 Tage nach der Impfung:<ul style="list-style-type: none">• Verwendung einer wirksamen Barriere-Prophylaxe, wie z.B. Latexkondome, beim Geschlechtsverkehr• Kein gemeinsamer Gebrauch von Nadeln, Rasierern oder Zahnbürsten• Kein Küssen mit dem offenen Mund8. Verzicht auf Blutspenden während der Studienteilnahme
--------------------	---

Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Schwangere oder stillende Frauen2. Teilnahme an einer klinischen Studie mit Einnahme eines Prüfpräparats, das den primären Endpunkt der Studie beeinträchtigt, wie folgt: -eine aktive Infektion,-psychiatrischen Erkrankungen,-bekannte systemische Anaphylaxie3. Jede Begleiterkrankung, die die Wirkung des therapeutischen Impfstoffs oder den primären Endpunkt der Studie beeinträchtigt4. Jede immunsuppressive Behandlung mit Ausnahme niedrig dosierter Kortikosteroide (entspricht $\leq 10\text{mg}$ Prednisolon/Tag)5. Frühere oder aktuelle Infektion mit SARS-CoV-2, serologisch oder durch Rachen-/Nasenabstrich (PCR) getestet6. Guillain-Barré-Syndroms7. Positiver serologischer HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Test. Bei positivem HBsAg muss der/die ProbandIn den Nachweis einer Hepatitis-B-Impfung erbringen, andernfalls muss der/die ProbandIn ausgeschlossen werden.8. Vorgeschichte relevanter ZNS-Pathologie oder aktuelle relevante ZNS-Pathologie (z.B. Krampfanfall, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörung, ausgenommen fieberhafte Anfälle im Kindesalter)9. Ausgangslabor mit Lymphozytenzahl $\leq 1000/\mu\text{l}$10. <u>Nur Teil I</u>: Akute oder chronische, klinisch relevante psychiatrische, hämatologische, pulmonale, kardiovaskuläre oder hepatische oder renale Funktionsanomalie, wie vom Arzt auf der Grundlage der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und/oder des Labor-Screeningtests festgestellt wurde
---------------------	---

	<p>11. Für alle Teile der klinischen Prüfung:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Diabetes mellitus Typ II, der medikamentös behandelt werden muss○ chronische Erkrankungen der Lunge, die medikamentöse Behandlung erforderlich machen○ jegliche chronische Erkrankungen oder unbekannter Abnormitäten der Leber, wie:<ul style="list-style-type: none">• ALT und AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$• Y-GT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$○ Chronisch renal Dysfunktion definiert als GFR $< 60 \text{ml/min/1,73m}^2$○ Schwerwiegende pre-existierende kardiovaskuläre Erkrankungen wie NYHA $\geq \text{II}$, koronare Herzkrankheit, die einen operativen koronaren Eingriff erforderlich machen oder eine bekannte pAVK ≥ 2○ Sichelzellanämie○ Adipositas definiert durch altersangepassten Body Mass Index <p>12. Krankenhausaufenthalt bei Studieneinschluss</p> <p>13. Verabreichung von Immunglobulinen und/oder Blutprodukten innerhalb der 120 Tage vor Studieneinschluß oder geplante Verabreichung während der Studiendauer</p> <p>14. Blutspenden innerhalb von 30 Tagen nach Einwilligung oder geplante Spenden innerhalb des Studienzeitraums</p> <p>15. Bekannte Hypersensitivität auf jegliche Komponenten der CoVac-1 Vakzine</p> <p>16. Pre-existierenden Autoimmun-Erkrankung außer Hashimoto Thyroiditis und milde Psoriasis (keine immunsuppressive Behandlung notwendig)</p>
--	---

Beschreibung der Prüfmedikation	<p><u>Peptid Vakzine:</u> CoVac-1 ist ein Multipепtid Cocktail und besteht aus:</p> <ol style="list-style-type: none">1. <u>SARS-CoV-2 Peptide:</u> Sechs HLA-DR-restringierte Peptide (je 240 µg), die aus dem Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2 oder aus dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 stammen.2. <u>XS15:</u> Das Lipoprotein XS15 ist ein wasserlösliches synthetisch hergestelltes Pam₃Cys-Derivat. Der TLR1/2 Ligand wird als Adjuvanz der Peptidvakzine hinzugefügt. <p>Die Peptide werden im GMP-zertifizierten Wirkstoffpeptidlabor der Universität Tübingen (Prof. Stefan Stevanović) synthetisiert und im GMP-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen formuliert. Das GMP-zertifizierte Wirkstoffpeptidlabor ist auf Multipепtid-Cocktails mit variabler Zusammensetzung spezialisiert und verfügt über eine Herstellungserlaubnis für verschiedene Multipепtid-Cocktails einschließlich des TLR 1/2-Liganden XS15.</p> <ol style="list-style-type: none">3. <u>Montanide ISA 51 VG:</u> Vor der Anwendung wird der Peptidcocktail (bestehend aus 6 SARS-CoV-2-Peptiden und XS15) in einer Wasser-Öl-Emulsion 1:1 mit Montanid ISA 51 VG bis zu einem Endvolumen von 500 µl emulgiert.
	<p><u>Behandlungsplan:</u></p> <p>Die einmalige Impfung mit der Prüfmedikation CoVac-1 (SARS-CoV-2 HLA-DR-Peptide, XS15 emulgiert in Montanide ISA 51 VG) (500 µl) wird subkutan (s.c.) in den Bauch appliziert.</p>

Studiendesign	<p>Monzentrische Phase I Studie</p> <p><u>Part I:</u></p> <p>12 ProbandInnen erhalten nicht-verblindet eine 500-μl-Subkutaninjektion mittels Nadel und Spritze der Prüfmedikation (CoVac-1). Es wird nicht mehr als ein Teilnehmer pro Tag behandelt. 28 Tage nach der Impfung des 12. Probanden wird eine Zwischenanalyse zur Sicherheit mit Bewertung durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) durchgeführt wie auch ein Amendment, das dem PEI und der Ethikkommission zur Bewertung vorgelegt wird, und erst nach positiver Genehmigung des Amendments durch PEI und Ethikkommission zu Teil II übergegangen wird.</p> <p><u>Part II:</u></p> <p>12 ProbandInnen erhalten nicht-verblindet eine 500-μl-Subkutaninjektion mittels Nadel und Spritze der Prüfmedikation (CoVac-1). 28 Tage nach der Impfung des 12. Probanden werden eine Zwischenanalyse zur Sicherheit mit Bewertung durch das DSMB sowie ein substantielle Amendment für die regulatorischen Behörden (Paul-Ehrlich-Institut und Ethikkommission)durchgeführt, ob zu Teil III übergegangen werden darf.</p> <p><u>.Part III:</u></p> <p>12 Probanden erhalten nicht-verblindet eine 500-μl-Subkutaninjektion mittels Nadel und Spritze der Prüfmedikation (CoVac-1).</p>
Ziel der Studie	<p>Bewertung der Sicherheit und Immunantwort einer einmaligen Gabe eines SARS-CoV-2-spezifischen Multi-Peptid-Impfstoffs in Kombination mit dem TLR1/2-Liganden XS15 bei Erwachsenen.</p>

Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Die Art, Häufigkeit und Schwere von AEs und/oder SAEs im Zusammenhang mit der Gabe von CoVac-1:• <u>Gewünschte:</u> AEs, die ab dem Zeitpunkt jeder Injektion innerhalb von 28 Tagen nach der Gabe auftreten, durch die Verwendung eines Tagebuchs der Probanden• <u>Unerwünschte:</u> AEs ab dem Zeitpunkt der Injektion bis 56 Tage nach der Injektion• SAEs von der Impfung bis zur letzten Studienvisite• Auftreten von AESIs bis zur letzten Studienvisite <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Entwicklung einer CoVac-1-spezifischen T-Zell-Antwort zu mindestens einer der einzelnen SARS-CoV-2 T-Zellen Epitope, die im CoVac-1-Impfstoff bei Besuchen enthalten sind 2, 3, 4, 5 gemessen durch IFN-γ ELISpot ex vivo und nach in-vitro-T-Zellamplifikation (im Vergleich zu Visit 1), dies schließt ein: Zelluläre Konversionsrate (CCR) bei den Visiten 2, 3,4, 5 nach der Impfung
-----------	---

	<p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Charakteristika der T-Zell-Antwort bei den Visiten 2, 3, 4, 5, gemessen mit. ELISpot/ICS, beinhaltet:<ul style="list-style-type: none">-Phänotypisierung von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen (CD4, CD8 etc.), durchflusszytometrisch bestimmt- Charakterisierung der Zytokinprofile von SARS-CoV-2 spezifische T-Zellen (TNF, IFN, IL-2, CD107a usw.) durch intrazelluläre Zytokin-Färbung, bzw.- Erkennungsrate definiert als Prozentsatz der Peptid-Induktion einer T-Zell-Antwort bei einem Individuum- Intensität der T-Zell-Antwort auf eine einzelnes SARS-CoV-2 T-Zell-Epitop, das im CoVac-1-Impfstoff enthalten ist• Induktion von langfristigen SARS-CoV-2-spezifischen T-Zell-Reaktionen 3 und 6 Monate nach der Peptidimpfung• Induktion von Antikörpern, die spezifisch für SARS-CoV-2 auf die im CoVac-1-Impfstoff enthaltene T-Zell-Epitope sind• Im Falle eines unerwarteten Nachweises von CoVac-1-spezifischem Antikörpern werden die folgenden Tests durchgeführt:<ul style="list-style-type: none">- Individuelle Neutralisations-Antikörper-Titer- Serokonversionsraten- Berechnung des geometrischen Mittelwerts der Titer (GMT) für neutralisierende und bindende Antikörper• Biomarker und klinische Merkmale, die die Immunantwort beeinflussen.
--	--

<p>Statistik, Sicherheitsparameter und Stopping Rules</p>	<p>Sicherheit:</p> <p>In dieser Phase I-Studie wird die Sicherheit/Toxizität einer Impfung untersucht. Zu diesem Zweck wird untersucht, ob die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse (SAE) im Zusammenhang mit der Verabreichung von CoVac-1 eine vorgegebene Rate von 5% (= P1 = Alternativhypothese) in der gesamten Studienpopulation überschreitet. Die Sicherheit des CoVac-1-Impfstoffs ist nachgewiesen, wenn in der Studienpopulation kein SAE (= P0 = Nullhypothese) auftritt. Bei einer auswertbaren Stichprobengröße von 33 erreicht eine Power von 81,6% um eine Differenz von 0,0499 (= P1-P0) bei einem angestrebten Signifikanzniveau von 0,05 mit einem one-sided exact test bei einer Binomialverteilung. Das tatsächliche Signifikanzniveau, das durch diesen Test erreicht wird, beträgt 0,003. Diese Ergebnisse gehen davon aus, dass der Anteil in der Population unter den Nullhypothesen (P0) 0,0001 beträgt. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 7,5% (Prozentsatz der Probanden, die im Verlauf der Studie voraussichtlich zufällig verloren gehen und für die keine Daten über das Vorhandensein von SAE erhoben werden, d.h. als "fehlend" behandelt werden) sollte die Gesamtzahl von 36 Probanden in die Studie aufgenommen werden, um am Ende 33 auswertbare Probanden zu erhalten. Stichprobengröße wurde berechnet mit PASS 2020 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA).</p> <p>Fallzahlgröße: 36</p> <p><u>Part I:</u> n=12</p> <p><u>Interimsanalyse nach Part I und ein substantielles Amendment an die Behörden</u></p> <p><u>Part II:</u> n=12</p> <p><u>Interimsanalyse nach Part II</u></p> <p><u>Part III:</u> n=12</p>
<p>Databank</p>	<p>Eine validierte GCP-konforme Datenbank für klinische Studien, die vom IKEAB Tübingen (SecuTrial) gehostet wird, wird für die Datenerfassung und Validierung in dieser Studie verwendet</p>
<p>Participating Centers and Investigators</p>	<p>KKE Translationale Immunologie, Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen, (PD Dr. Walz)</p>
<p>Rechtsrahmen der klinischen Prüfung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AMG

(Bundes-)Behörden	<ul style="list-style-type: none"> • PEI and Ethikkommission (Tübingen)
Monitoring nach GCP	Das Monitoring der klinischen Studie durch das ZKS Tübingen durchgeführt.
Studiendauer für die Teilnehmer	<p>Studiendauer für jeden einzelnen ProbandIn: 6 Monate</p> <p>Dauer der Safety Überprüfung für jeden ProbandIn: 8 Wochen</p> <p>Follow up (exploratorische Endpunkte) für jede ProbandIn: 4 Monate</p> <p>Anzahl der Visiten: 8</p>
Time Lines	<p>Gesamt Laufzeit der Studie: 1 Jahr</p> <p>FSI (First Subject In): Q4/2021</p> <p>LSI (Last Subject In): Q2/2021</p> <p>LSO (Last Subject Out): Q4/2021</p> <p>DBL (Data Base Lock): Q4/2021</p> <p>Statistische Analyseabgeschlossen: Q4/2021</p> <p><i>Trial Report abgeschlossen: Q4/2021</i></p>