

1 Synopsis

Titel der klinischen Prüfung	Prospektive, offene, randomisierte, zweiarmige, kontrollierte, multizentrische klinische Prüfung der Phase I/IIa zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit einer adoptiven Immuntherapie mit allogenen CMV-/EBV-spezifischen peptidstimulierten T-Zellen (CD3+) zur Verhinderung (präventiv) oder Behandlung (präemptiv) der Reaktivierung von CMV und/oder EBV bei Patienten nach allogener HLA-identer Stammzelltransplantation
Phase der klinischen Prüfung	I/IIa
Indikation	Immunschwäche nach allogener Stammzelltransplantation (SZT)
Studiendesign	Prospektiv, offen, randomisiert, zweiarmig, kontrolliert, multizentrisch
Prüfpräparat und Applikationsweg	Allogene CMV-/EBV-spezifische peptidstimulierte T-Zellen (CD 3+) Injektionslösung Einzeldosis (ED): 5×10^4 allogene T-Zellen (CD3+) Applikationsweg: Intravenöse Injektion
Therapie/Interventionen	Interventionsgruppe: Repetitive Applikation von ED des Prüfpräparates (3x im Abstand von mindestens 4 Wochen) beginnend frühestens 30 Tage nach SZT + Standardtherapie nach SZT Kontrollgruppe: Standardtherapie nach SZT Follow-up: bis 204 ± 7 Tage nach SZT
Ziele der klinischen Prüfung	Primäres Ziel der klinischen Prüfung ist die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit einer adoptiven Immuntherapie mit CMV-/EBV-spezifischen peptidstimulierten T-Zellen (CD3+) zur Verhinderung (präventiv) oder Behandlung (präemptiv) der Reaktivierung von CMV und/oder EBV bei Patienten nach allogener HLA-identer Stammzelltransplantation. Sekundäre Ziele: <ul style="list-style-type: none"> Einfluss einer präventiven/präemptiven adoptiven Immuntherapie mit CMV-/EBV-spezifischen T-Zellen auf das Auftreten einer Reaktivierung von CMV und/oder EBV bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation Einfluss einer präventiven/präemptiven adoptiven Immuntherapie mit CMV-/EBV-spezifischen T-Zellen auf den Verbrauch antiviral wirksamer Medikamente gegen CMV (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscavir, Cidofovir) Einfluss einer präventiven/präemptiven adoptiven Immuntherapie mit CMV-/EBV-spezifischen T-Zellen auf den Verbrauch von Rituximab bei EBV-Reaktivierung Einfluss einer präventiven/präemptiven adoptiven Immuntherapie mit CMV-/EBV-spezifischen T-Zellen auf die Rekonstitution des T-Zellkompartiments
Primäre und sekundäre Endpunkte	<u>Primäre Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Auftreten einer Akuttoxizität i.S. einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion (CTCAE Grad ≥ 2)

	<ul style="list-style-type: none"> • De novo Auftreten einer akuten GvHD innerhalb von jeweils 14 Tagen nach Applikation des Prüfpräparates. Kriterien: Stadieneinteilung und Graduierung nach Glucksberg • Auftreten einer Verschlechterung einer vorbestehenden akuten GvHD (persistierende akute GvHD). Kriterien: Stadieneinteilung und Graduierung nach Glucksberg <p><u>Sekundäre Studienendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten mindestens einer CMV-Reaktivierung (definiert als Anstieg der CMV-DNA-Kopienzahl/ml Plasma über die untere Nachweisgrenze, gemessen durch quantitative PCR) im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15; EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12; EOS]) • Auftreten mindestens einer EBV-Reaktivierung (definiert als Anstieg der EBV-DNA-Kopienzahl/ml Plasma über die untere Nachweisgrenze, gemessen durch quantitative PCR) im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15; EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12; EOS]) • Auftreten einer behandlungsbedürftigen CMV-Viruslast im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15;EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12;EOS]) • Auftreten einer behandlungsbedürftigen EBV-Viruslast im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15;EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12;EOS]) • Quantitativer Nachweis EBV-spezifischer T-Zellen zum Zeitpunkt 204±7 Tage nach SZT • Quantitativer Nachweis CMV-spezifischer T-Zellen zum Zeitpunkt 204±7 Tage nach SZT • Verbrauch der Virustatika Ganciclovir/ Valganciclovir/Foscavir/Cidofovir angegeben in DDD im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15;EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12;EOS]) • Verbrauch an Rituximab bei EBV-Reaktivierung angegeben in DDD im Beobachtungszeitraum (Interventionsgruppe: Tag des Transfers #1 [V3] bis Tag 204±7 nach SZT [V15;EOS]; Kontrollgruppe: Tag 28±2 nach SZT [V2] bis Tag 204±7 nach SZT [V12;EOS])
<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Person • Alter: 18 bis 75 Jahre • uneingeschränkt einwilligungsfähig • Vorliegen der schriftlichen Einwilligung • Hämato-onkologische Erkrankung mit Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation • HLA-identer Spender, verwandt oder unverwandt,

	<p>HLA-Match: 10/10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stammzellquelle: G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellen • Nachweis vorgegebener HLA-Klasse I Merkmale • Adäquate Kontrazeption • Spender EBV-seropositiv • Spender CMV-seropositiv
Wesentliche Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmark oder Nabelschnurblut als Stammzellquelle • Alemtuzumab (Campath®) zur Konditionierung des Studienteilnehmers vor SZT oder Gabe < 30 Tage vor SZT • Jedwede andere Erkrankung oder medizinische Behandlung, die nach Einschätzung des Prüfers (oder eines Mitglieds der Prüfgruppe, das Arzt ist) mit der Studienteilnahme nicht vereinbar ist • Sorrow-Score >3 • Schwangere oder stillende Frau • Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung oder Verabreichung eines nicht zugelassenen Wirkstoffs innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening-Termin. • Spender EBV-seronegativ • Spender CMV-seronegativ
Zusätzliche Eignungskriterien jeweils vor Gabe des Prüfpräparats	<p>Die nachfolgend aufgeführten Kriterien müssen zum Zeitpunkt der Visiten V2, V6 und V10 vor dem jeweiligen Transfer erfüllt sein, damit der Studienteilnehmer das Prüfpräparat erhalten kann</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine klinischen Zeichen einer akuten Infektion (Fieber > 38,0°C); • Keine andere Erkrankung oder medizinische Behandlung, die nach Einschätzung des Prüfers (oder eines Mitglieds der Prüfgruppe, das Arzt ist) mit der Applikation des Prüfpräparates nicht vereinbar ist. • Keine klinischen Zeichen (Glucksberg-Score) oder Laborparameter einer behandlungsbedürftigen akuten GvHD (Grad II-IV nach Glucksberg) • Keine Therapie mit systemisch applizierten (p.o. oder i.v.) Glucocorticoiden in einer Dosierung von >0,5 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent pro Tag • Keine steroidrefraktäre GvHD (kein Ansprechen einer eventuell bestehenden akuten GvHD auf eine suffiziente Glucocorticoidtherapie innerhalb einer Therapiedauer von 7 Tagen).
Studienzeitraum (geplant)	<p>Einschluss des ersten Teilnehmers: 01.07.2014 Einschluss des letzten Teilnehmers: 31.12.2015 Visite des letzten Teilnehmers: 30.09.2016</p>
Anzahl der Studienteilnehmer	<p>50 auswertbare Patienten (25 Patienten pro Gruppe); 1:1 Randomisierung</p>
Anzahl der Prüfstellen	<p>6</p>

Anzahl der Visiten	Interventionsgruppe: 15 Visiten Kontrollgruppe: 12 Visiten
Statistik	<p>Die bei der statistischen Analyse zum Einsatz kommenden Methoden werden vor Beginn der Auswertung in einem SAP („Statistical Analysis Plan“) im Detail beschrieben. Die Abfassung des SAPs obliegt dem für die statistische Auswertung verantwortlichen Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg. Der SAP bedarf vor der praktischen Umsetzung der Zustimmung durch den Leiter der klinischen Prüfung/Bevollmächtigten des Sponsors. Der SAP ist Bestandteil der Studiendokumentation.</p> <p>Für die statistische Auswertung wird das statistische Programmpaket SAS in der dann aktuellen Version (derzeit Version 9.3) verwendet. Dadurch werden alle Anforderungen an die Sicherstellung, nur validierte Software für die statistische Analyse zu verwenden, vollumfänglich erfüllt.</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Die primären Zielparameter der klinischen Prüfung, systemische Sicherheit und Verträglichkeit werden einer vergleichenden deskriptiven Analyse zwischen Interventions- und Kontrollarm unterzogen. AEs und ARs werden nach Organsystemen geordnet und gelistet. SAEs, SARs und SUSARs werden in Form von Line Listings (eine Zeile pro Fall mit Standardangaben) aufgeführt. SUSARs werden zudem in Form von kurzen, prägnanten Zusammenfassungen der Fälle dargestellt. EBV- und CMV-Viruslast werden vergleichend zeitpunktspezifisch als auch über den gesamten Therapiezeitraum hinweg graphisch aufbereitet. Für die Beschreibung des Auftretens einer behandlungsbedürftigen EBV- und CMV-Viruslast kommen klassischen Methoden der Überlebenszeitanalyse zum Einsatz</p> <p>Wirksamkeitsparameter</p> <p>Die sekundären Zielparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Intervention (siehe Abschnitt 12.3.2) werden rein explorativ statistisch analysiert. Es erfolgt keine Anwendung statistischer Verfahren mit confirmatorischer Zielsetzung. Durch die im SAP im Detail festzulegenden Methoden der vergleichenden statistischen Analyse werden Basisinformationen zur Planung gezielter Folgestudien zum confirmatorischen Nachweis der Wirksamkeit der Intervention geschaffen.</p>