

zertifiziert na
DIN EN ISO 9001:2015



Ergebnisbericht (Clinical Study Report) nach ICH E3 für die Studie 2011-01

1. Name des Sponsors (Name of Sponsor)

| | |
|---|-----------------------------------|
| Sponsor | Klinikum der Universität München |
| Beauftragte des Sponsors (Sponsor delegated person) | Prof. Dr. Marion Subklewe |
| Adresse des Sponsors | Marchioninistr. 15, 81377 München |

2. Bezeichnung des fertigen Arzneimittels (Name of finished product)

Autologous DC

3. Bezeichnung des Wirkstoffes (Name of active ingredient)

WT-1-loaded Mature Dendritic Cells,
PRAME-loaded Mature Dendritic Cells,
hCMV-pp65-loaded Mature Dendritic Cells

4. Inhaltsübersicht (Individual study table)

Nicht zutreffend. Es wurde kein Dossier für eine Arzneimittelzulassung eingereicht.

5. Titel der Studie (Title of Study)

Active immunotherapy of patients with acute myeloid leukemia using autologous dendritic cells transfected with RNA encoding leukemia associated antigens

Kurztitel: DC vaccination for postremission therapy in AML

Studiencode: 2011-01

EudraCT-Nr.: 2010-022446-24

6. Ärzte (Investigators)

Prof. Dr. M. Subklewe (Prüferin, Studienleiterin, beauftragte des Sponsors)

Prof. Dr. W. Hiddemann (Stellvertreter)

Dr. F. Lichtenegger, Dr. V. Bücklein, Dr. T. Köhnke

7. Prüfzentrum (Study center)

Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München

8. Publikation (Referenz)

Subklewe M, Geiger C, Lichtenegger FS, Javorovic M, Kvalheim G, Schendel DJ, Bigalke I: New generation dendritic cell vaccine for immunotherapy of acute myeloid leukemia. Cancer Immunol Immunother. 2014; 63:1093-103

Lichtenegger FS, Deiser K, Rothe M, Schnorfeil FM, Krupka C, Augsberger C, Köhnke T, Bücklein VL, Altmann T, Moosmann A, Brüggemann M, Heemskerk MHM, Wittmann G, Wagner B, Hiddemann W, Bigalke I, Kvalheim G, Subklewe M: Induction of antigen-specific T-cell responses through dendritic cell vaccination in AML: results of a phase I/II trial and ex vivo enhancement by checkpoint blockade. ASH Annual Meeting, 2016, San Diego, CA, USA, Vortrag, publiziert in Blood, 2016; 128:764.

9. Studiendauer (Studied period)

Die Studie wurde am 05.11.2013 initiiert. Der erste Patient wurde am 16.01.2014 in die Studie eingeschlossen, die Abschlussvisite des letzten Patienten erfolgte am 23.01.2017.

10. Entwicklungsphase (Phase of development)

Phase I / II

Die Studie wurde am 23.09.2013 vom PEI nach Wiedereinreichung genehmigt. Die ursprünglich genehmigte Version des Prüfplans war Version 4.0 vom 8. Mai 2013.

Das positive Votum der zuständigen Ethik-Kommission (EK bei der medizinischen Fakultät der Universität München) ist vom 10. Oktober 2013.

Aufgrund einer deutlich schlechteren Rekrutierung als initial geplant wurde im März 2017 die Rekrutierung temporär gestoppt.

Die Information über den Rekrutierungsstopp wurde am 13. März 2017 an das PEI, die zuständige Ethik-Kommission und an die Regierung von Oberbayern übermittelt.

Der Sponsor sah keine Möglichkeit, die Rekrutierung der Studie zu verbessern, so dass entschieden wurde, die Studie nicht wieder aufzunehmen und endgültig zu beenden.

Ein Amendment des Prüfplans mit administrativen (nicht-substanziellen) Änderungen (Prüfplan Version 4.2 vom 6. März 2018) wurde zeitgleich mit der Deklaration des Studienendes zum 13. März 2018 an das PEI und die zuständige Ethikkommission

übermittelt. Die Regierung von Oberbayern wurde ebenfalls über das Studienende informiert.

11. Studienziele (Objectives)

Primäres Studienziel:

Machbarkeit und Sicherheit einer aktiven Immuntherapie mit autologen Dendritischen Zellen

Sekundäre Studienziele:

- Induktion von Immunantworten
- Kontrolle der minimalen Resterkrankung, MRD
- Zeit bis zum Progress, TTP

Primärer Endpunkt:

- Prozentanteil der Grad I / II und der Grad III / IV Toxizitäten nach CTCAE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- Prozentsatz der Patienten, bei denen die geplante Zahl von Immuntherapien (10 DC Vakzinierungen) durchgeführt werden kann

Sekundäre Endpunkte:

- Immunantworten auf die applizierten Antigene
- Kontrolle der MRD
- Zeit bis zum Krankheitsprogress
- ECOG Score am Ende der Behandlung

12. Methode (Methodology)

Monozentrische, unverblindete, nicht-randomisierte Phase I / II Studie

13. Patientenzahl (Number of Patients)

Bis zum März 2017 wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen, geplant gewesen war der Einschluss von 20 Patienten innerhalb von zwei Jahren. Für 12 der 13 Patienten wurde eine Vakzine hergestellt, ein in die Studie eingeschlossener Patient rezidierte bereits vor der Leukapherese. 10 Patienten wurden vakziniert, 1 Patient erhielt keine Vakzinierung, weil er nach der Leukapherese, aber vor Therapiestart rezidierte. 1 Patient erhielt keine Vakzinierung, weil die hergestellte Vakzine nicht den Qualitätskriterien entsprach. Von den 10 behandelten Patienten erhielten 8 alle 10 geplanten Impfungen, ein Patient konnte nur 6 Vakzinierungen erhalten, da nicht genügend Material zur Verfügung stand, und ein Patient erhielt aufgrund eines Rezidives während der Studie nur 9 Vakzinierungen.

Insgesamt wurden damit innerhalb der Studie 95 Vakzinierungen verabreicht. Siehe auch Abbildung 1.

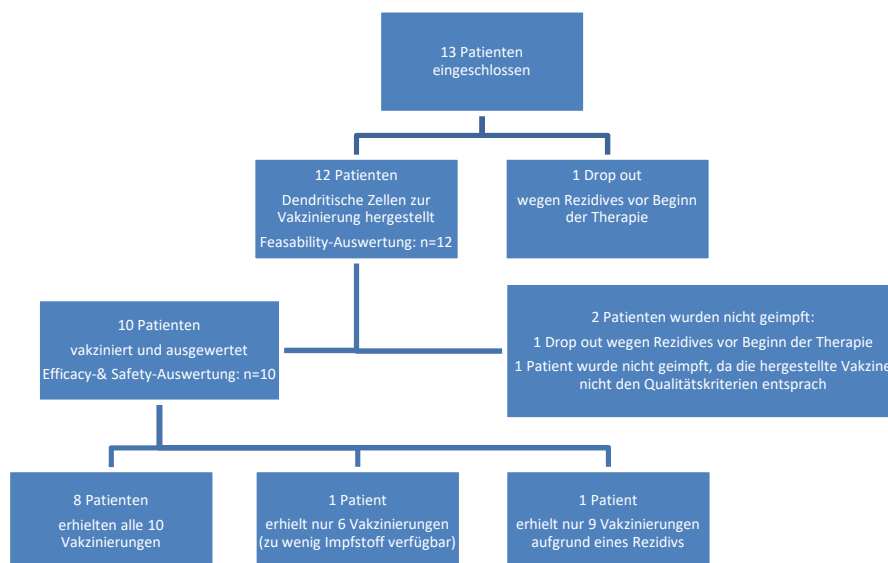


Abbildung 1: Patienten-Übersicht nach CONSORT, modifiziert für das nicht-randomisierte Design der Studie

14. Indikation und Haupt-Auswahlkriterien (Diagnosis and main criteria for inclusion)

Indikation:

Akute myeloische Leukämie

Einschlusskriterien:

- Männliche oder weibliche Patienten, zwischen 18 und 75 Jahren
- Patienten mit AML und nicht-günstigem Risikoprofil oder mit AML und NPM1 - Mutation als einziger Anomalie und bestätigtem Anstieg der minimalen Resterkrankung (MRD) in der RQ-PCR (in zwei Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen)
- Komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit unvollständiger Rekonstitution der peripheren Blutwerte (CRi) nach intensiver Induktions-Chemotherapie (TAD, HAM, sHAM, 3+7 Anthrazyklin + Cytarabin Regimen oder vergleichbare Therapien)
- Negativer HIV Test (Anti-HIV-1,2-Ak), Negativer Hepatitis B (HBs-Ag, Anti-HBc-Ak) und C (Anti-HCV-Ak) Test
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen in gebärfähigem Alter
- Fähigkeit und Bereitschaft, die Studie zu verstehen und eine entsprechende Einverständniserklärung zu unterschreiben

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen (Indikation für allogene HSZT, passender Spender, keine Kontraindikation für allogene HSZT)

- Patienten mit einer AML und günstigem Risikoprofil
- Zustand nach allogener Stammzelltransplantation
- Leukopenie ($< 4,0$ G/l)
- Anämie (Hb $< 9,0$ g/dl)
- Transfusionsrefraktäre Thrombozytopenie (< 30 G/l Thrombozyten trotz adäquater Gabe von Thrombozytenkonzentraten)
- Aktive klinisch relevante Autoimmunerkrankung
- Aktives Immundefektsyndrom
- Bekannte Allergie gegen GM-CSF, TNF, IFN-gamma, IL-4, PGE2, IL-1beta, R848, humanes Serum-Albumin, gepooltes humanes AB Serum, DMSO, DPBS oder RPMI 1640
- Dauertherapie mit Steroiden oder immunsupprimierenden Medikamenten während der Studie
- Drogen- oder Medikamentenabusus oder andere Faktoren, die die Fähigkeit, an der Studie zu partizipieren, einschränken könnten
- Schwere Organdysfunktion
- Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder Laborwert-Abnormität
- Zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss
- Aktuelle oder geplante Schwangerschaft oder Stillperiode
- Gebärfähige Frauen, die nicht bereit sind, eine medizinisch zuverlässige Verhütungsmethode während der gesamten Studiendauer und 3 Monate danach anzuwenden

Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien gab es Protokollverletzungen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Die Patienten 02, 04, 10, 12 und 13 hatten jeweils $< 4,0$ G/l Leukozyten und erfüllten somit das Ausschlusskriterium „Leukopenie ($< 4,0$ G/l)“. In Rücksprache mit den Verantwortlichen der Leukapherese-Einheit wurde durch den LKP beschlossen, dass bei den vorliegenden Leukozyten-Werten eine Leukapherese dennoch sicher durchgeführt werden konnte, sodass die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.
- Die Patienten 10 und 11 erfüllten das Ausschlusskriterium „Patienten mit einer AML und günstigem Risikoprofil“, waren jedoch nachgewiesen MRD-positiv für einen definierten molekularen Marker (nicht NPM1). Das Einschlusskriterium „AML und NPM1 Mutation als einziger Anomalie und bestätigtem Anstieg der minimalen Resterkrankung (MRD) in der RQ-PCR“ war nicht erfüllt. Aufgrund zahlreicher Publikationen (u.a. Corbacioglu et al., J Clin Onc 2010; Yin et al., Blood 2012; Jourdan et al., Blood 2013; Hoyos et al., Eur J Haematol 2013) war zwischenzeitlich jedoch das Fusionstranskript CBFB-MYH11 als prädiktiver Marker für ein Rezidiv der Erkrankung validiert. In diesen Publikationen wurde aufgezeigt, dass Patienten mit einem eigentlich günstigen Risikoprofil aufgrund von inv(16), analog den Patienten mit einer isolierten NPM1 Mutation, bei MRD-Nachweis mittels RQ-PCR auf das zugehörige Fusionstranskript eine ungünstige Prognose haben. Aus diesem Grund entschieden wir uns, die beiden entsprechenden Patienten analog zu dem Einschlusskriterium „AML und NPM1 Mutation als einziger Anomalie und

bestätigtem Anstieg der minimalen Resterkrankung (MRD) in der RQ-PCR“ in die Studie einzuschließen.

15. Prüfpräparate, Dosierung und Art der Verabreichung, Chargennummern (Test product , dose and mode of administration, batch number)

Testprodukte: Autologous WT1, PRAME and hCMV pp65 RNA-loaded dendritic cells

Aktive Substanzen pro Einheit: 5x10⁶ WT1 RNA-loaded DCs
5x10⁶ PRAME RNA-loaded DCs
5x10⁶ hCMV pp65 RNA-loaded DCs

Lösung zur Infusion

Administration: Bis zu 10 intradermale Injektionen innerhalb von 26 Wochen

Chargennummer: Individuelle Chargennummern für jeden Patienten, jeden Vakzinierungszeitpunkt und für jeden Wirkstoff

16. Behandlungsdauer (Duration of Treatment)

Dauer der Studie pro Patient:

Screeningphase: 2 bis maximal 13 Wochen

Behandlungsphase: 26 Wochen

Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen

Für genauere Details zum Studienablauf siehe Abbildung 2.

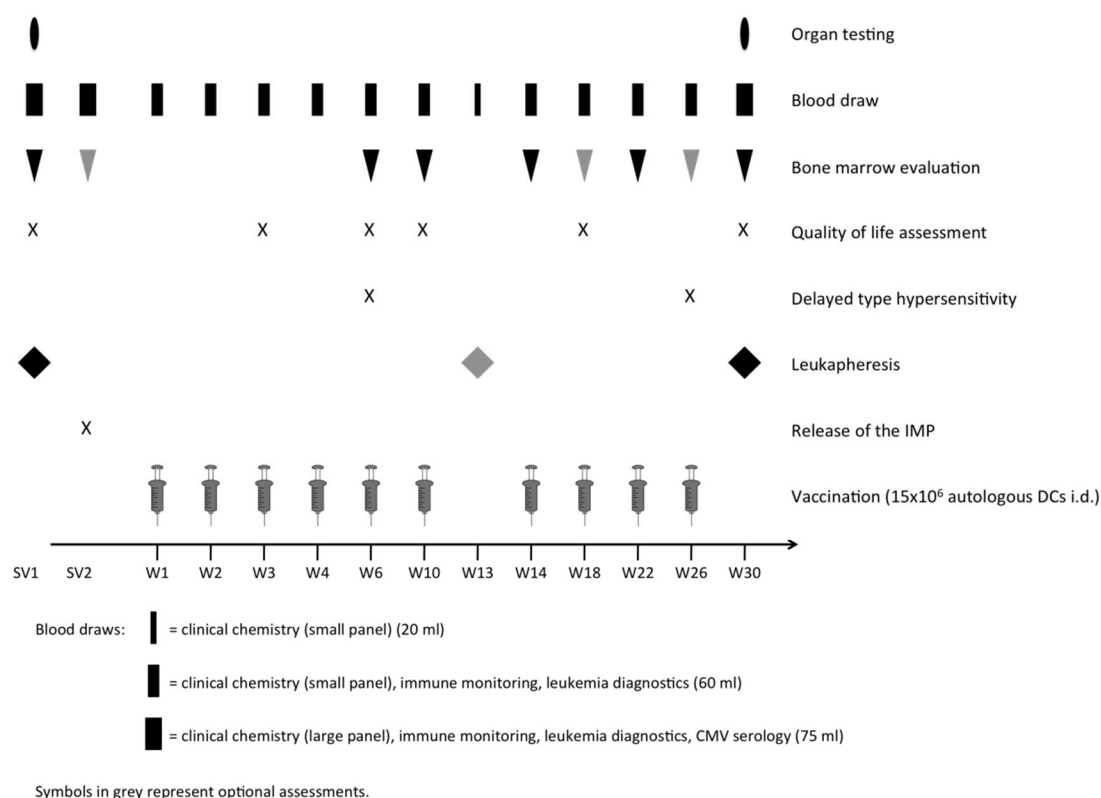


Abbildung 2: Flussdiagramm der wichtigsten Untersuchungen für die Studie „Active immunotherapy of patients with acute myeloid leukemia using autologous dendritic cells transfected with RNA encoding leukemia-associated antigens“ (Screening Visit 1, Screening Visit 2, Visits 1–10, optional Visit 6a, End of Study Visit).

17. Vergleichstherapie, Dosierung und Art der Anwendung, Chargennummern (Reference therapy, dose and mode of administration, batch number)

Keine

18. Bewertungskriterien (Criteria for evaluation)

Sicherheit (Safety)

- Prozentanteil der Grad I / II und der Grad III / IV Toxizitäten nach CTCAE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- Prozentsatz der Patienten, bei denen die geplante Zahl von Immuntherapien (10 DC Vakzinierungen) durchgeführt werden kann

Wirksamkeit (Efficacy)

- Immunantworten auf die applizierten Antigene
- Kontrolle der MRD
- Zeit bis zum Krankheitsprogress
- ECOG Score am Ende der Behandlung

19. Statistik (Statistical methods)

Siehe Prüfplan Version 4.2 vom 18.03.2018, Kapitel 13.

An den geplanten Analysemethoden wurden keine Änderungen wegen der vorzeitigen Beendigung der Studie vorgenommen.

Das statistische Design der Studie ist explorativ und beantwortet keine vordefinierten Fragestellungen. Alle dokumentierten Parameter werden bewertet.

20. Zusammenfassung der Ergebnisse (Summary Conclusions)

Ergebnisse zur Sicherheit (Safety Results):

In Phase I der Studie wurde an einer kleinen Anzahl von Patienten (n=6) die Sicherheit und Verträglichkeit des IMPs überprüft. Nach mindestens 4 Vakzinierungen von 3 Patienten wurden die Sicherheits- und Nebenwirkungsdaten einem Data Safety Monitoring Board (DSMB) präsentiert. Das DSMB hatte keine Einwände gegen die Fortführung der Studie, und weitere Patienten wurden eingeschlossen. Nach dem Einschluss von 3 weiteren Patienten, die jeweils mindestens 4 Vakzinierungen erhielten, wurden die Daten erneut dem DSMB vorgelegt. Das DSMB hatte aufgrund der vorgelegten Daten keine Einwände gegen die Fortführung der Studie mit Phase II. In Phase II sollte die Sicherheit und Verträglichkeit des IMPs an einer größeren Anzahl von Patienten (n=14) überprüft werden.

Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurden in Phase I und Phase II kumulativ 95 Vakzinierungen bei 10 Patienten verabreicht. Dabei wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und keine Verdachtsfälle von mutmaßlichen unbekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, die in ≥ 2 der vakzinieren Patienten berichtet wurden und die mutmaßlich mit der Vakzinierung in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Auflistung der Unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der Studie in ≥ 2 der vakzinieren Patienten berichtet wurden und die mutmaßlich mit der Vakzinierung in Zusammenhang stehen

| Adverse Event | CTCAE Grade | % of n=10 |
|--|-------------|-----------|
| Vaccine site reaction (erythema, induration, pruritus) | 1 | 100 |
| Musculoskeletal pain | 1–2 | 60 |
| Skin reactions (erythema, pruritus) outside of vaccine sites | 1 | 50 |
| Diarrhea | 1–2 | 40 |
| Fatigue | 1 | 40 |
| Headache | 1–2 | 30 |
| Vertigo | 1–2 | 30 |
| Arthralgia | 1 | 30 |
| Cough | 1 | 30 |
| Nausea and vomiting | 1 | 30 |
| Respiratory infection | 1 | 30 |
| Night sweats | 1 | 20 |
| Pyrexia | 1, 3 | 20 |

Alle insgesamt aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 2 aufgelistet. Das akute Nierenversagen Grad 2 bei Patient 09 (in der Tabelle grau hinterlegt) wurde aufgrund der Notwendigkeit eines stationären Aufenthaltes als SAE gemeldet, jedoch als nicht mit der

Prüfmedikation in Verbindung stehend bewertet.

Tabelle 2: Auflistung aller Unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der Studie berichtet wurden

| ADVERSE EVENT | GRADE | PATIENTS |
|--|--------------|----------------------------------|
| Vaccine site reaction (erythema, induration, pruritus) | 1 | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13 |
| Skin reactions (erythema, pruritus) outside of vaccine sites | 1 | 4, 6, 7, 9, 13 |
| Anemia | 3 | 2, 11 |
| Anemia | 1 | 7 |
| AML relapse | 3 | 4, 7, 11 |
| Leukopenia | 3 | 7 |
| Thrombopenia | 3 | 7 |
| Thrombopenia | 4 | 10, 11 |
| Rhabdomyosarcoma relapse | 3 | 11 |
| Musculoskeletal pain | 1 | 1, 4, 11 |
| Musculoskeletal pain | 2 | 10, 12, 13 |
| Sciatic pain | 2 | 9 |
| Arthralgia | 1 | 9, 11, 12 |
| Pyrexia | 3 | 10 |
| Pyrexia | 1 | 12 |
| HSV reactivation | 2 | 1 |
| Respiratory infection | 1 | 2, 12, 13 |
| Middle ear inflammation | 2 | 9 |
| Mucositis | 2 | 10 |
| Fatigue | 1 | 1, 2, 4, 11 |
| Tooth fracture | 1 | 12 |
| Cough | 1 | 1, 6, 11 |
| Gastritis | 1 | 2 |
| Night sweats | 1 | 2, 4 |
| Sleep disorder | 2 | 10 |
| Paraesthesia | 1 | 2 |
| Diarrhea | 2 | 2, 6, 10 |
| Diarrhea | 1 | 12 |
| Meteorism | 1 | 6 |
| Nausea and vomiting | 1 | 9, 11, 12 |
| Constipation | 2 | 4 |
| Hypotension | 2 | 7 |
| Hypertension | 1 | 11 |
| Tinnitus | 2 | 1 |
| Vertigo | 1 | 4, 9 |
| Vertigo | 2 | 13 |
| Adverse Event | Grade | Patients |
| Headache | 1 | 6, 9 |
| Headache | 2 | 13 |

| | | |
|----------------------|---|----|
| Acute kidney injury | 2 | 9 |
| Edema | 1 | 9 |
| Hyperuricemia | 1 | 9 |
| Dyspnea | 2 | 9 |
| Presyncope | 2 | 7 |
| Vitamin D deficiency | 2 | 6 |
| Ingrowing nail | 2 | 7 |
| Depression | 2 | 13 |

Ergebnisse zur Wirksamkeit (Efficacy Results):

Die Effektivität der Behandlung wurde für alle 10 vakzinieren Patienten ausgewertet.

Immunantworten

Bei der Analyse der Immunantworten mittels ELISPOT und Tetramer-Färbung zeigte sich, dass 9 von 10 Patienten eine Immunantwort auf das als Kontrolle eingesetzte CMV-Antigen entwickelten (Induktion oder einer zuvor nicht vorhandenen Immunantwort oder Verstärkung einer präexistente Antwort). 4 von 10 Patienten zeigten eine Immunantwort auf eines der Leukämie-assoziierten Antigene (WT1 oder PRAME; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der im Laufe der Studie entwickelten Immunantworten auf die verwendeten Antigene

| Patienten-ID | Immunantwort auf folgende Antigene |
|--------------|------------------------------------|
| 01 | CMV, WT1, PRAME |
| 02 | CMV |
| 04 | CMV |
| 06 | CMV, WT1, PRAME |
| 07 | CMV |
| 09 | CMV, PRAME |
| 10 | CMV, PRAME |
| 11 | – |
| 12 | CMV |
| 13 | CMV |

Kontrolle der MRD

Die beiden Patienten 10 und 11 waren zum Zeitpunkt des Screenings MRD positiv, jeweils für inv(16). Bei Patient 10 erfolgte im Laufe der Vakzinierungen eine MRD-Konversion mit vollständiger Negativität in der PCR für das entsprechende Transkript. Bei Patient 11 persistierte die MRD-Positivität, und noch während der Vakzinierungen kam es zu einem hämatologischen Rezidiv.

Die übrigen 8 vakzinieren Patienten waren zum Studieneinschluss MRD negativ. Hier verfolgten wir soweit möglich den MRD-Verlauf mittels LAIP (Leukämie-assoziiertem Immunphänotyp). Bei 2 von 8 Patienten konnte kein LAIP identifiziert werden. Bei 1 von 8 Patienten erfolgte zwischen Studieneinschluss und Visite 1 (erste Vakzinierung) ein LAIP-Rezidiv. Das LAIP-MRD-freie Überleben der verbleibenden 5 Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt.

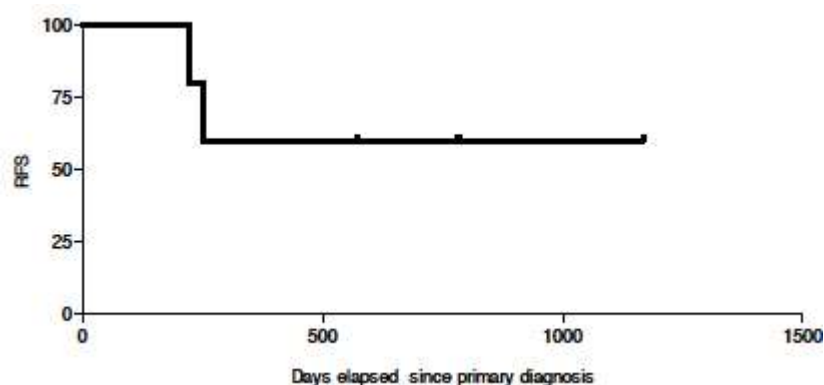


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das LAIP-MRD-freie Überleben der 5 bei erster Vakzinierung MRD-negativen Patienten, für die ein LAIP identifiziert werden konnte

Zeit bis zum Krankheitsprogress

Nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 1057 Tagen waren 6 von 10 Patienten noch am Leben, sodass das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht war (siehe Abbildung 4). Das mediane Rezidiv-freie Überleben betrug 499 Tage, wobei 5 von 10 Patienten auch am Beobachtungsende noch in kompletter Remission waren. Zudem zeigte sich, dass das Rezidiv-freie Überleben bei den Patienten mit einer Immunantwort auf eines der Leukämie-assoziierten Antigene („Immune Responder“) deutlich höher war als bei den Patienten ohne Immunantwort („Immune Non-Responder“; siehe Abbildung 5).

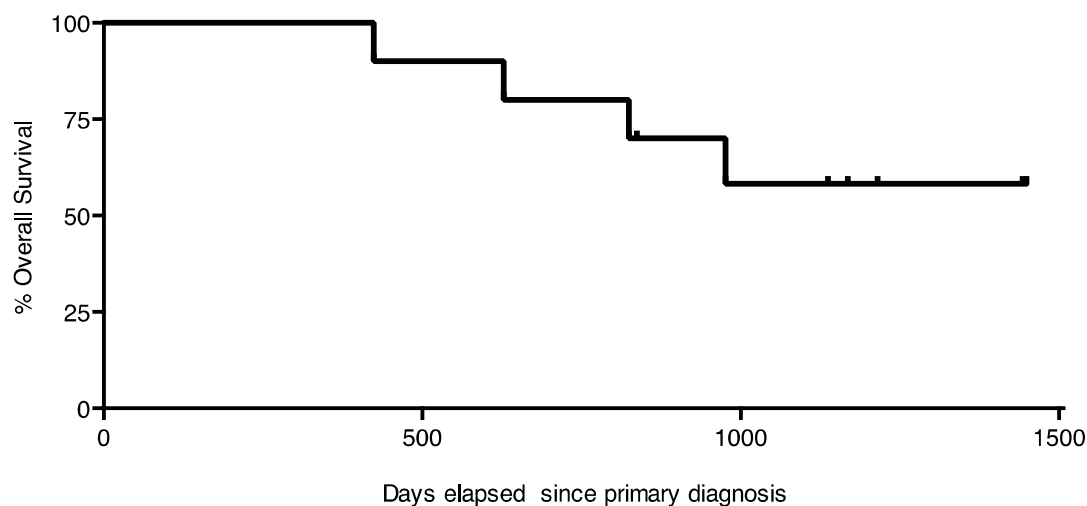


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der 10 vakzinieren Patienten.

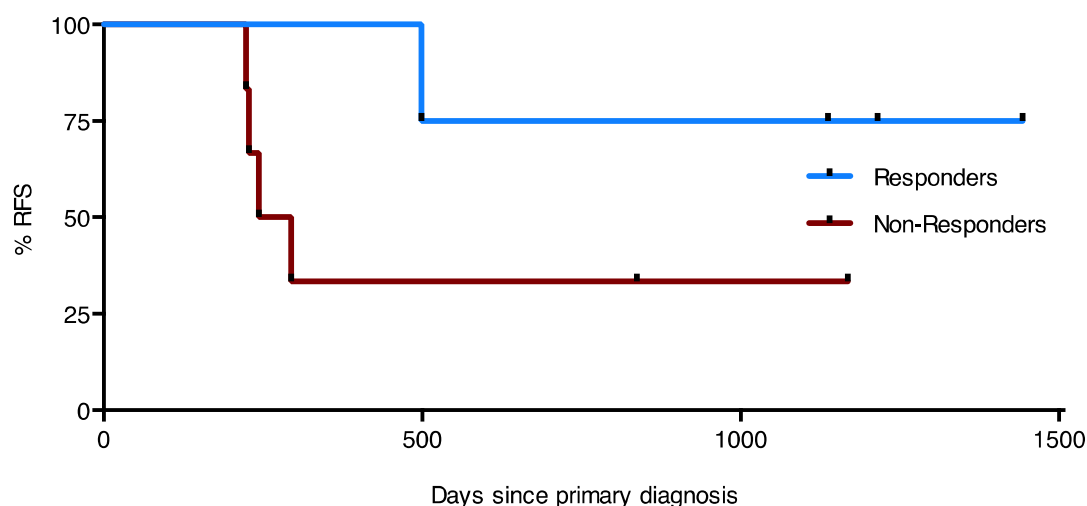


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidiv-freien Überlebens im Vergleich zwischen Immune Respondern und Immune Non-Respondern.

ECOG

Der ECOG-Score am Ende der Vakzinierungen wurde verglichen mit dem vor Start der Therapie. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten initial einen ECOG-Score von 0 oder 1. Bei 8 von 10 vakzinieren Patienten war der ECOG-Score am Ende der Behandlung unverändert, während er sich bei 2 von 10 Patienten von 1 auf 0 verbesserte (siehe Abbildung 4). Aus diesen Daten schließen wir, dass die Vakzinierungen den Allgemeinzustand der Patienten jedenfalls nicht verschlechterten.

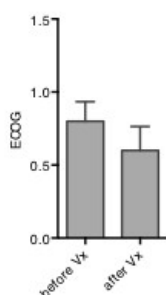


Abbildung 6: Vergleich der ECOG-Werte der 10 vakzinieren Patienten vor und nach Ende der Therapie

Zusammenfassung (Conclusion)

In der hier berichteten Phase I/II Studie wurden die Machbarkeit und Sicherheit einer aktiven Immuntherapie mit autologen RNA-transfizierten Dendritischen Zellen als Postremissionstherapie bei AML-Patienten geprüft. Von 13 eingeschlossenen Patienten wurde für 12 Patienten eine Vakzine hergestellt, und 10 Patienten konnten vakziniert werden, alle 10 davon mit der im Protokoll spezifizierten Mindestzahl an 6 Vakzinierungen, 8 davon mit der maximal geplanten Dosis von 10 Vakzinierungen. Bei 1 Patienten konnte die geplante Vakzinierung nicht durchgeführt werden, weil es schon während des Herstellungsprozesses zu einem Rezidiv kam. Bei 1 Patienten wurde die hergestellte Vakzine nicht verwendet, da die an das Präparat gestellten Qualitätskriterien nicht erfüllt wurden.

Die Herstellung und Applikation der DC-Vakzine erwies sich damit als größtenteils machbar.

Häufigste Nebenwirkung der Vakzinierungen war eine lokale Hautreaktion (100% der Patienten, jeweils Grad 1). Weitere Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit den Vakzinierungen stehen könnten, waren alle Grad 1–2 bis auf eine Episode von Grad 3 Pyrexie. Die Applikation der DC-Vakzine erwies sich damit als sicher. Auch fand sich kein negativer Einfluss auf den Allgemeinzustand der Patienten durch die Vakzinierungen (siehe Abbildung 6).

Die Effektivitätsanalysen waren aufgrund der geringen Fallzahl lediglich explorativ und beantworteten keine vordefinierten Fragestellungen. Die hohe Rate an Patienten mit einer Immunantwort auf das virale Kontrollantigen CMV pp65 (90%) zeigte die gute Wirksamkeit des Vakzinierungskonzeptes. Bei 40% der Patienten konnte auch eine Immunantwort auf die Leukämie-assoziierten Antigene hervorgerufen werden. Diese Patienten zeigten ein deutlich besseres Rezidiv-freies Überleben im Vergleich zu den immunologischen Non-Respondern (siehe Abbildung 5).

Hieraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass das Auslösen von Immunantworten gegen Leukämie-assoziierte Antigene eine geeignete Strategie für eine Postremissionstherapie der AML ist. Eine weitere Optimierung der immunologischen und klinischen Antworten, die in dieser Studie gesehen wurde, wäre wünschenswert und ggf. durch geeignete Kombinationstherapien zu erreichen.

Datum des Berichts

Dieser Bericht wurde von der Studienleiterin und Beauftragten des Sponsors der betroffenen Studie erstellt. Der Bericht enthält vertrauliche Informationen.

Name of the coordinating investigator:

Prof. Dr. med. Marion Subklewe

25-JUL-2018