

Ensayo clínico Fase Ib para evaluar la seguridad, tolerabilidad y la eficacia de AlocELYVIR en niños, adolescentes y adultos jóvenes con glioma difuso de la protuberancia (DIPG) o meduloblastoma.

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| Estado | Tipo de Participantes | Rangos de Edad |
| Abierto | Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes | Adultos , Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar |
| Género | Fases | Participantes esperados |
| Ambos | Fase I | 12 |
| Resultados | Bajo nivel intervención | Enfermedad rara |
| Sin resultados | No | No |
| Cobertura geográfica | Ámbitos del ensayo | Tipo de promotor |
| Unicéntrico nacional | tratamiento, seguridad, eficacia, dosis | No comercial |

Información

Identificador

2020-004838-37

Enfermedad investigada

Glioma y meduloblastoma en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Título Científico

Ensayo clínico Fase Ib para evaluar la seguridad, tolerabilidad y la eficacia de AlocELYVIR (células mesénquimales alogénicas + Icovir-5) en niños adolescentes y adultos jóvenes con glioma difuso de la protuberancia (DIPG) de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia o meduloblastoma en recaída/ progresión en monoterapia

Justificación

Los tumores cerebrales en la infancia son el segundo tipo de neoplasias más frecuentes, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en este grupo. Cada año en España se diagnostican aproximadamente 250 casos, pudiendo diferenciar desde los más comunes, como son los gliomas de bajo grado y los meduloblastomas, con una

supervivencia de 2/3 a los 5 años, hasta neoplasias menos comunes como el glioma difuso de la protuberancia (DIPG), cuya supervivencia a largo plazo es prácticamente inexistente. En el caso del DIPG, La única opción de tratamiento que ha mostrado un aumento de la supervivencia ha sido la radioterapia, mejorando los síntomas y disminuyendo el tamaño tumoral en el 80% de los casos. Sin embargo, este tratamiento no deja de ser meramente paliativo y las cifras de supervivencia siguen siendo muy reducidas. Por otro lado, el meduloblastoma ha experimentado una mejoría significativa en las tasas de curación gracias a los últimos avances, pero las secuelas en los pacientes son significativas y casi el 40% experimentan recaída o progresión. Por este motivo surge la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas destinadas a un tratamiento más eficaz y de menor toxicidad, especialmente para una enfermedad como el DIPG que a día de hoy es incurable. dCELYVIR es una nueva estrategia terapéutica compuesta por células madre del propio paciente que portan en su interior un adenovirus oncolítico y que ha mostrado un perfil de seguridad adecuado, además de una significativa penetración en la barrera hematoencefálica en estudios preclínicos. A pesar de ello, la información en la clínica es limitada, requiriéndose más investigación para desarrollar con más profundidad esta terapia. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de AloCELYVIR, basado en células madre procedentes de donantes sanos, en monoterapia en pacientes con meduloblastoma en recaída/progresión o en combinación con radioterapia en pacientes con DIPG.

Objetivo Principal

1. Evaluar la seguridad de la combinación de AloCelyvir sumado a la radioterapia en pacientes con nuevo diagnóstico de DIPG.
2. Evaluar la seguridad de AloCelyvir en monoterapia en pacientes con progresión/recaída en meduloblastoma.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

1. Tasa de toxicidades limitantes de dosis

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

1. Cada semana durante 4 semanas

Objetivo Secundario

1. Medida de la actividad antitumoral (medida como tasa de respuesta objetiva [respuesta completa y respuesta parcial] de la combinación/monoterapia)
2. Viabilidad de la combinación/monoterapia
3. Seguridad (fase de expansión)
4. Estimación de la supervivencia libre de progresión
5. Estimación de la supervivencia global
6. Comparar la supervivencia libre de progresión y global de las cohortes A y B con una cohorte histórica de pacientes con DIPG de nuevo diagnóstico y una cohorte de pacientes con meduloblastoma en recaída/progresión.
7. Estudiar la respuesta inmune antiadenoviral en los pacientes.
8. Estudiar la cinética de replicación de Icovir-5.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

1. Tasa de respuesta objetiva
2. Tasa de pacientes que cumplen criterios de selección que pueden recibir al menos un ciclo de Alocelyvir
3. Supervivencia libre de progresión
4. Supervivencia global
5. Comparación de la supervivencia libre de progresión y global de las cohortes A y B con una cohorte de pacientes con DIPG de nuevo diagnóstico y una cohorte de pacientes con meduloblastoma en recaída.
6. Tasa de acontecimientos adversos
7. Cinética de títulos de anticuerpos antiadenovirus serotipo 5
8. Cinética del número de linfocitos T CD8 antiadenovirus
9. Cinética de partículas adenovirales circulantes

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Cada 12 semanas desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad.
2. Desde el inicio del reclutamiento hasta la primera dosis de Alocelyvir
3. Cada 12 semanas desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad.
4. Cada 12 semanas desde el inicio del tratamiento hasta fallecimiento.
5. Cada 12 semanas desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad.
6. Cada semana durante 8 semanas y en la semana 10 del tratamiento del estudio.
7. Cada semana durante 8 semanas y en la semana 10 del tratamiento del estudio.
8. Cada semana durante 8 semanas y en la semana 10 del tratamiento del estudio.
9. Cada semana durante 8 semanas y en la semana 10 del tratamiento del estudio.

Criterios de Inclusión

CRITERIOS DE INCLUSION COMUNES A LAS DOS COHORTES: 1. Pacientes con edades comprendidas entre 1 año y ≤ 21 años. 2. Consentimiento informado por escrito y firmado por el representante legal del paciente y, si procede, del menor (asentimiento informado en pacientes de 12 años o más). 3. Enfermedad medible o evaluable según criterios RANO31-33. 4. Adecuados estado funcional, función orgánica (renal, hepática) y valores hematológicos: o Estado funcional de Lansky $\geq 50\%$ y de Karnofsky $\geq 50\%$. Los pacientes que utilizan silla de ruedas por parálisis asociada al tumor se considerarán ambulatorios para la evaluación del estado funcional. o Función hematológica • Plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$ (sin soporte durante 3 días) • Neutrófilos totales $\geq 500/\mu\text{L}$ (sin factor de crecimiento durante 3 días) • Hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dL}$ (transfusiones permitidas) o Función renal y hepática • Filtrado glomerular (estimada por Schwartz) $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. • Bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el valor alto de la normalidad. • Transaminasas (GOT y GPT) ≤ 3 veces el valor alto de la normalidad. En caso de pacientes con metástasis hepáticas ≤ 5 veces el valor alto de la normalidad 5. Paciente capaz de cumplir con el tratamiento y plan de visitas y evaluaciones. 6. Expectativa de vida ≥ 8 semanas. 7. Métodos anticonceptivos altamente eficaces (índice Pearl <1) para los varones sexualmente activos y las mujeres en edad fértil.(CTFG, Indicaciones relacionadas con la contracepción y el embarazo en ensayos clínicos V 1.1 2020--15). Una mujer se considera con capacidad reproductiva, es decir, fértil, aquella que ha alcanzado la menarquia y hasta la menopausia, a menos que sea estéril de forma permanente. Los métodos de esterilización permanente incluyen histerectomía, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral. 8. Test de embarazo altamente sensible negativo en sangre u orina para las mujeres fértiles. CRITERIOS DE INCLUSION ESPECÍFICOS COHORTE A: 1. Paciente con nuevo diagnóstico de DIPG (clínico, radiológico, o histológico en caso de que se le haya practicado una biopsia antes de ser incluido en el estudio) 2. No haber recibido tratamiento previo con radioterapia o quimioterapia 3. Paciente capaz de recibir radioterapia CRITERIOS DE INCLUSION ESPECÍFICOS COHORTE B: 1. Paciente con diagnóstico de meduloblastoma en recaída y/o refractario. Los pacientes deben haber recibido como parte del tratamiento estándar al menos cirugía, radioterapia y quimioterapia y haber fracasado estos tratamientos antes de poder participar en este estudio. 2. Estar recuperado a $\leq \text{G1}$ de los efectos tóxicos según CTCAE derivados de los tratamientos previos, excluyendo ototoxicidad, alopecia y neurotoxicidad periférica.



Criterios de Exclusión

- CRITERIOS DE EXCLUSION COMUNES A LAS DOS COHORTES:
1. Tratamiento previo con Celyvir o AloCelyvir
 2. Infección activa conocida bacteriana, viral, fúngica o parasitaria conocida no controlada
 3. Infección activa conocida por virus de hepatitis B o C o VIH
 4. Si los pacientes reciben tratamiento con corticoides, deberán estar clínicamente estables y con dosis de esteroides estables o en descenso durante al menos una semana
 5. Estar recibiendo otro tratamiento anticanceroso no previsto en este protocolo o prever que lo vaya a recibir durante la participación del paciente en el mismo concomitantemente con el tratamiento experimental
 6. Enfermedades sistémicas activas y pasadas graves clínicamente significativas o no controladas que puedan implicar un riesgo añadido para el paciente

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ESPECÍFICOS COHORTE A:

1. Sangrado espontáneo masivo intratumoral. Los pacientes con sangrado postoperatorio (en caso de biopsia o cirugía) podrán ser incluidos en el estudio siempre que se controle la hemorragia. La misma regla se aplica para las otras complicaciones postoperatorias (infección, pérdida de líquido cefalorraquídeo, ausencia de cierre de la herida, colección subdural ...)

2. Pacientes que hayan recibido previamente radioterapia en el tronco cerebral por otra neoplasia

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ESPECÍFICOS COHORTE B:

1. Periodos de lavado respecto a tratamientos previos
 - Al menos dos semanas de la última dosis de quimioterapia. Para pacientes recibiendo quimioterapia oral metrónomica a bajas dosis, este periodo es de al menos una semana.
 - Al menos cuatro semanas desde el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
 - Al menos dos semanas desde la última radioterapia focal o seis semanas en caso de radioterapia craneoespinal
- Al menos dos semanas o 5 vidas medias (el que ocurra antes) desde la última dosis de un tratamiento biológico o investigacional

Calendario

(Última actualización: 13/07/2021)

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Autorización 19/04/2021 | Inicio de Ensayo No aportado | Inclusión Primer Paciente No aportado | Interrumpido No aportado | Reiniciado No aportado |
|--|---|--|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| Fin de reclutamiento No aportado | Fin prematuro (España) No aportado | Fin prematuro (Global) No aportado | Fin del ensayo en España No aportado | Fin del ensayo global No aportado |
|---|---|---|---|--|



Identificador

2020-004838-37

19/04/2021

REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Página 5 de 12

Promotor

Fundación de Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús España

Avenida Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid

Contact Person

APICES SOLUCIONES S.L - Clinical Operations Department

+34 91 8166804 100

ana.moreno@apices.es

Monetary support: Asociacion Unidos contra el DIPG / Fundación el Sueño de Vicky / Fundación Cris Contra el Cáncer|

Ceim

CEIm Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús

Avda. Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid

ceic.hnjs@salud.madrid.org

Centros

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

Madrid

MADRID

Servicio de Oncohematología

Activo (12/07/2021)

Medicamentos

ALOCELYVIR

Solución para perfusión

Principios Activos: Alogenic bone marrow stem adult mesenchymal cells expanded Infected with [covir-5]

Experimental

Sin resultados



Identifier

2020-004838-37

19/04/2021

REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Page 7 of 12

Phase IB clinical trial to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of AloCELYVIR in children, adolescent and young adults with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) or medulloblastoma.

| | | |
|----------------------------|--|--|
| State | Type of participants | Age Ranges |
| Open | Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient | Adults , Teens , Children , Infants and preschool |
| Gender | Phases | Expected Participants |
| Both | Phase I | 12 |
| Results | Low level of intervention | Rare disease |
| No results | No | No |
| Geographic coverage | Areas of the study | Sponsor type |
| National One-center | treatment, safety, effectiveness, dose | No commercial |

Information

Identifier

2020-004838-37

Investigated Disease

Glioma and medulloblastoma in children, adolescents and young adults.

Scientific Title

Phase IB clinical trial to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of AloCELYVIR (Mesenchymal allogenic cells + ICOVIR-5) in children, adolescent and young adults with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in combination with radiotherapy or medulloblastoma in relapse/progression in monotherapy.

Rationale

Brain tumours in childhood are the second most frequent type of neoplasm, being the first cause of death by cancer in this age group. Approximately, 250 cases are diagnosed each year in Spain, ranging from the most common, such as low-grade gliomas and medulloblastomas, with a 5-year survival rate of 2/3, to less common neoplasms such as



diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG), whose long-term survival is virtually non-existent. In the case of DIPG, the only treatment option that has shown an increase in survival has been radiotherapy, improving symptoms and reducing tumour size in 80% of cases. However, this treatment remains merely palliative and survival rates are still very low. On the other hand, medulloblastoma has experienced a significant improvement in cure rates thanks to the latest advances, but the sequels in patients are significant and almost 40% experience relapse or progression. Thus, there is a need to develop therapeutic alternatives aimed to get a more effective and less toxic treatment, especially for a disease such as DIPG, which is currently incurable. dCELYVIR is a new therapeutic strategy composed by patient's own stem cells carrying an oncolytic adenovirus, which has shown an adequate safety profile, as well as significant penetration of the blood-brain barrier in preclinical studies. However, information in the clinic is limited and more research is needed to further develop this therapy. The aim of this study is to evaluate the safety, tolerability and efficacy of ALoCELYVIR, based on stem cells from healthy donors, in monotherapy in patients with relapsed/progressing medulloblastoma or in combination with radiotherapy in patients with DIPG.

Main Objective

1. To evaluate the safety of the combination of ALoCelyvir and radiotherapy in patients with newly diagnosed DIPG.
2. To evaluate the safety of ALoCelyvir in monotherapy in patients with progression/relapse in medulloblastoma.

Primary Endpoints

1. Dose-Limiting Toxicities rate (DLTs)

Temporary moments of secondary assessment

1. Every week during 4 weeks.

Secondary Objective

1. Measurement of antitumor activity (measured as objective response rate [complete response and partial response] of the combination/monotherapy)
2. Feasibility of the combination/monotherapy
3. Safety (expansion phase)
4. Estimation of progression-free survival (PFS)
5. Estimation of overall survival (OS)
6. To compare the progression-free survival and overall survival of cohort A and B with a historical cohort of newly diagnosed DIPG patients and with a historical cohort of patients with relapse medulloblastoma.
7. To study the antiadenoviral immune response in patients
8. To Study the replication kinetics of Icovir-5

Secondary Endpoints

1. Objective response rate
 2. Rate of patients meeting selection criteria who can receive at least one cycle of ALoCelyvir
 3. Progression-free survival (PFS)
 4. Overall survival
 5. To compare the progression-free survival and overall survival of cohort A and B with a historical cohort of newly
-



diagnosed DIPG patients and with a historical cohort of patients with relapse medulloblastoma

6. Adverse Events Rate
7. Kinetics of anti-Adenovirus serotype 5 antibody titers
8. Kinetics of the number of CD8 antiadenovirus T-lymphocytes
9. Kinetics of circulating adenoviral particles

Temporary moments of secondary assessment

1. Every 12 weeks since the start of treatment until disease progression.
2. Since the start of recruitment until the first dose of AloCelyvir.
3. Every 12 weeks since the start of treatment until disease progression.
4. Every 12 weeks since the start of treatment until death.
5. Every 12 weeks since the start of treatment until disease progression.
6. Every week during 8 weeks and at week 10 of study treatment.
7. Every week during 8 weeks and at week 10 of study treatment.
8. Every week during 8 weeks and at week 10 of study treatment.
9. Every week during 8 weeks and at week 10 of study treatment.

Inclusion criteria

INCLUSION CRITERIA COMMON TO THE TWO COHORTS

1. Patients aged 1 to 21 years.
2. Written informed consent signed by the patient's legal representative and, if applicable, the minor (informed consent in patients 12 years of age or older).
3. Measurable or evaluable disease according to RANO criteria.
4. Appropriate functional status, organic function (renal, hepatic) and hematological values:
 - o Lansky and Karnofsky functional status $\geq 50\%$.
 - o Patients who use a wheelchair due to tumor-associated paralysis will be considered as outpatients for functional status evaluation.
 - o Haematology function:
 - Platelet count $\geq 75.000/\mu\text{L}$ (without support for 3 days)
 - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ (without growth factor for 3 days)
 - Hemoglobin $\geq 8 \text{ g/dL}$ (Transfusion allowed)
 - o Liver and renal function
 - Glomerular filtration rate (GFR) (estimated by Schwartz) $>60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
 - Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ the upper limit of normal (ULN)
 - Transaminases (GOT and GPT) $\leq 3 \times$ the upper limit of normal (ULN).
5. Patient able to comply with treatment and schedule of visits and assessments
6. Life expectancy of ≥ 8 weeks.
7. Highly effective contraceptive methods (Pearl rate <1) for sexually active males and females of childbearing age (CTFG, Recommendations related to contraception and pregnancy in clinical trials V 1.1 2020--15). A woman is considered to have reproductive potential, i.e., childbearing, when she has reached menarche through menopause, unless she is permanently sterile. Permanent sterilization methods include hysterectomy, bilateral salpingectomy and bilateral oophorectomy
8. Highly sensitive negative pregnancy test in blood or urine for childbearing females.

INCLUSION CRITERIA COMMON TO THE COHORT A

1. Patient with new DIPG diagnosis (clinical, radiological, or histological in case a biopsy was performed before being included in the study).
2. Not having received previous treatment with radiotherapy or chemotherapy.
3. Patient able to receive radiotherapy

INCLUSION CRITERIA COMMON TO THE COHORT B

1. Patient diagnosed with relapsed and/or refractory medulloblastoma. Patients must have received at least surgery, radiation therapy and chemotherapy as part of standard treatment and have failed these treatments before they can participate in this study.
2. To be recovered to \leq G1 from the toxic effects according to CTCAE derived from the previous treatments, excluding ototoxicity, alopecia and peripheral neurotoxicity.

Exclusion criteria

EXCLUSION CRITERIA COMMON TO THE TWO COHORTS

1. Previous treatment with Celyvir or AloCelyvir.
2. Known active bacterial, viral, fungal or parasitic infection not controlled



Identifier

2020-004838-37

19/04/2021

REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Page 10 of 12

3. Known active Hepatitis B or C virus or VIH infection.
4. If patients are treated with corticosteroids, they should be clinically stable and on stable or tapering doses of steroids for at least one week.
5. To be receiving another anti-cancer treatment not foreseen in this protocol or to anticipate receiving it during the patient's participation in the same concomitant with the experimental treatment
6. Clinically significant or uncontrolled serious active and past systemic diseases that may pose an added risk to the patient

EXCLUSION CRITERIA COMMON TO THE COHORT A

1. Spontaneous massive intratumoral bleeding. Patients with post-operative bleeding (in case of biopsy or surgery) may be included in the study provided that the bleeding is controlled. The same rule applies for other postoperative complications (infection, loss of cerebrospinal fluid, absence of wound closure, subdural collection ...)
2. Patients who have previously received radiotherapy to the brain stem for another malignancy

EXCLUSION CRITERIA COMMON TO THE COHORT B

1. Washout period respect to previous treatments:
 - At least two weeks since the last dose of chemotherapy. For patients receiving low-dose metronomic oral chemotherapy, this period is at least one week.
 - At least four weeks since the autologous hematopoietic stem cell transplant
 - At least two weeks since the last focal radiotherapy or six weeks in case of cranio-spinal radiotherapy.
 - At least 2 weeks or 5 half-lives (whichever occurs first) since the last dose of a biological or investigational treatment.

Calendar

(Last Update: 13/07/2021)

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Authorization 19/04/2021 | Start of Trial Not aported | First patient inclusion Not aported | Halted Not aported | Restarted Not aported |
| End of recruitment Not aported | Premature end (Spain) Not aported | Premature End (Global) Not aported | Trial end (Spain) Not aported | Trial end (Global) Not aported |



Identifier

2020-004838-37

State

19/04/2021

REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Page 11 of 12

Sponsor

Fundación de Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús España

Avenida Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid

Contact Person

APICES SOLUCIONES S.L - Clinical Operations Department

+34 91 8166804 100

ana.moreno@apices.es

Monetary support: Asociacion Unidos contra el DIPG / Fundación el Sueño de Vicky / Fundación Cris Contra el Cáncer|

Ceim

CEIm Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús

Avda. Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid

ceic.hnjs@salud.madrid.org

Sites

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

Madrid

MADRID

Servicio de Oncohematología

Active (12/07/2021)



Identifier

2020-004838-37

State

19/04/2021

REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Page 12 of 12

Medication

ALOCELYVIR

Solución para perfusión

Active Principles: Alogenic bone marrow stem adult mesenchymal cells expanded Infected with Icovir-5]

Experimental

No results