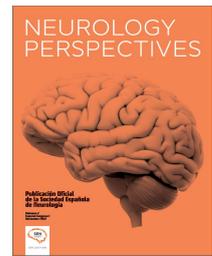




# Neurology perspectives



## 17743 - ENSAYO FASE I DEL ADENOVIRUS ONCOLÍTICO DNX-2401 EN GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO DIFUSO

Esparragosa Vázquez, I.<sup>1</sup>; Gállego Pérez-Larraya, J.<sup>2</sup>; García-Moure, M.<sup>1</sup>; Labiano, S.<sup>3</sup>; Patiño, A.<sup>4</sup>; Dobbs, J.<sup>5</sup>; González-Huarriz, M.<sup>4</sup>; Zalacain, M.<sup>6</sup>; Marrodan, L.<sup>4</sup>; Martínez-Vélez, N.<sup>4</sup>; Puigdelloses, M.<sup>4</sup>; Laspidea, V.<sup>4</sup>; Astigarraga, I.<sup>7</sup>; López-Ibor, B.<sup>8</sup>; Cruz, O.<sup>9</sup>; Oscoz Lizarbe, M.<sup>10</sup>; Hervas-Stubbs, S.<sup>11</sup>; Alkorta-Aranburu, G.<sup>9</sup>; Tamayo, I.<sup>12</sup>; Tavira, B.<sup>13</sup>; Hernández, R.<sup>14</sup>; Jones, C.<sup>15</sup>; Dharmadhikari, G.<sup>16</sup>; Ruiz-Moreno, C.<sup>16</sup>; Stunnenberg, H.<sup>16</sup>; Hulleman, E.<sup>16</sup>; van der Lugt, J.<sup>16</sup>; Idoate, M.Á.<sup>17</sup>; Diez-Valle, R.<sup>18</sup>; Villalba, M.<sup>19</sup>; de Andrea, C.<sup>19</sup>; Núñez, J.M.<sup>20</sup>; Ewald, B.<sup>5</sup>; Robbins, J.<sup>5</sup>; Fueyo, J.<sup>21</sup>; Gómez-Manzano, C.<sup>22</sup>; Tejada, S.<sup>18</sup>; Alonso, M.M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>2</sup>Área de Neurooncología. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>3</sup>Departamento de Pediatría. Health Research Institute of Navarra (IdiSNA); <sup>4</sup>Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>5</sup>DNAtrix, Carlsbad; <sup>6</sup>Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra; <sup>7</sup>Departamento de Oncología Pediátrica. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain; <sup>8</sup>Departamento de Oncología Pediátrica. Montepíncipe Hospital; <sup>9</sup>Departamento de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu; <sup>10</sup>Service of Pediatric Hemato-Oncology. Hospital de Navarra; <sup>11</sup>Program in Immunology. Foundation for the Applied Medical Research; <sup>12</sup>Bioinformatics Platform. Center for Applied Medical Research (CIMA); <sup>13</sup>Program in Solid Tumors. Health Research Institute of Navarra (IdiSNA); <sup>14</sup>Program in Gene Therapy and Regulation of Gene Expression. Foundation for the Applied Medical Research; <sup>15</sup>Division of Molecular Pathology. Institute of Cancer Research; <sup>16</sup>Pediatric Oncology. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology; <sup>17</sup>Departamento de Patología. Hospital Virgen Macarena; <sup>18</sup>Departamento de Neurocirugía. Quirón Salud; <sup>19</sup>Departamento de Patología. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>20</sup>Department of Statistics. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>21</sup>Department of NeuroOncology. The University of Texas MD Anderson Cancer Center; <sup>22</sup>Department of NeuroOncology. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston.

## Resumen

**Objetivos:** Ensayo Fase I del adenovirus oncolítico DNX-2401 en glioma pontino intrínseco difuso.

**Material y métodos:** Realizamos un ensayo fase I no aleatorizado de escalada de dosis para evaluar la seguridad y eficacia de la infusión intratumoral de DNX-2401 en niños recientemente diagnosticados de GPID. Los pacientes debían tener edades entre 1-18 años, diagnóstico clínico-radiológico de DIPG, y LPS/KPS 70. Se realizó biopsia del tumor a través del pedúnculo cerebeloso medio y posterior infusión intratumoral de DNX-2401 (dosis 1e10 - 5e10 partículas virales), seguidas de radioterapia 2-6 semanas después. Se realizaron estudios moleculares y de respuesta inmune.

**Resultados:** Entre diciembre 2017 y enero 2020 se incluyeron 12 pacientes (7 mujeres/5 varones) con mediana de edad de 9 años (3-18 años) y mediana de LPS/KPS de 80 (70-100). Se identificaron mutaciones de histona H3K27M en 10 pacientes (83%) y TP53 en 5 pacientes. Once pacientes recibieron radioterapia después. El tratamiento se toleró globalmente bien, sin registrarse toxicidad limitante de dosis. La mayoría de eventos adversos fueron grados 1-2 y se consideraron relacionados con la enfermedad subyacente. No se registraron eventos adversos grado 3 relacionados con DNX-2401. Se observaron reducciones del tamaño tumoral en 9/12 pacientes (75%), con 3

respuestas parciales según criterios RAPNO. La mediana de supervivencia fue 17,8 meses, y 3 pacientes sobrevivieron más de 24 meses. Los estudios correlativos demostraron cambios en microambiente tumoral y poblaciones linfocitarias.

**Conclusión:** La administración intratumoral de DNX-2401 seguida de radioterapia parece segura en niños con GPID. Los resultados de eficacia parecen prometedores y requieren evaluación en un ensayo mayor.