



Neurology perspectives



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

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

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