

Source: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866109>

Titolo dello studio

Titolo in breve

Sperimentazione Clinica di fase I/IIa atta a valutare l'azione di Temferon in pazienti affetti da Glioblastoma con promotore del gene MGMT non metilato (TEM-GBM).

Titolo Ufficiale

Sperimentazione Clinica di fase I/IIa atta a valutare la sicurezza e l'efficacia di dosi crescenti di cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34+ geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante il gene umano dell'interferone- α 2 in pazienti affetti da Glioblastoma Multiforme con promotore del gene MGMT non metilato.

Sponsor: Genenta Science

Informazioni fornite da (Responsabile): Genenta Science

Descrizione dello studio

Descrizione in breve

Studio clinico non randomizzato, in aperto, di fase I/IIa, a dosi crescenti, che prevede una singola infusione di Temferon, un medicinale avanzato sperimentale costituito da cellule staminali e progenitori ematopoietici autologhi CD34+ trasdotti *in vitro* con un vettore lentivirale codificante per il gene umano dell'interferone-alpha 2 (IFN- α 2). Temferon verrà somministrato ad una coorte di 21 pazienti affetti da Glioblastoma Multiforme (GBM) con promotore del gene codificante per la metiltransferasi DNA O-6-metilguanina-metiltransferasi (MGMT) non metilato. La parte A dello studio valuterà la sicurezza e la tollerabilità di tre dosi crescenti di Temferon in un massimo di 9 pazienti, in seguito al trattamento di prima linea con radioterapia. Nella parte B della sperimentazione, verranno trattati altri 12 pazienti con una singola dose di Temferon, individuata nella parte A.

Malattia	Trattamento	Fase
Glioblastoma Multiforme	Farmaco: Temferon	Fase I Fase II

Descrizione dettagliata

Studio clinico non randomizzato, in aperto, a due centri, di fase I/IIa, terapeutico-esplorativo, a dosi crescenti, prospettico, che prevede una singola infusione di Temferon, un medicinale avanzato sperimentale costituito da cellule staminali e progenitori ematopoietici (HSPCs) autologhi CD34+ trasdotte *in vitro* con vettore lentivirale di terza generazione codificante per il gene umano IFN- α 2. Temferon verrà somministrato ad una coorte di 21 pazienti affetti da GBM con promotore del gene MGMT non metilato. Il centro che recluterà e seguirà i pazienti durante la sperimentazione clinica sarà l'unità di neurochirurgia e neuro-oncologia dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" (INCB) a Milano, in Italia. La somministrazione del Temferon ed i controlli ematologici avverranno nell'unità specializzata di ematologia e di trapianto di midollo osseo all'Ospedale San Raffaele (OSR) a Milano, in Italia.

I pazienti potenzialmente idonei alla sperimentazione clinica saranno identificati all'INCB, in seguito a resezione chirurgica del tumore e previa valutazione dello stato di metilazione del promotore del gene MGMT. Dopo la firma del

consenso informato da parte del paziente e il successivo completamento delle procedure di screening, si procederà, presso l'OSR, alla raccolta di HSPCs.

La terapia standard con radioterapia sarà della durata di circa 6 settimane. Durante questo periodo, avverrà la produzione del farmaco sperimentale Temferon. Al termine del completamento della terapia di prima linea, i pazienti saranno ammessi all'Ospedale San Raffaele per ricevere un regime di condizionamento con carmustina e tiotepa. Questo trattamento sarà seguito dalla somministrazione di Temferon. I pazienti saranno mantenuti in regime di ricovero presso l'OSR sino al completo recupero ematologico.

Successivamente, i pazienti dovranno sottoporsi ad un regolare follow-up per i successivi due anni (+720 giorni) dopo l'infusione di Temferon. Le valutazioni o esami/procedure avverranno presso OSR ed INCB.

Alla visita di follow-up a +720 giorni, i pazienti saranno invitati a partecipare ad uno studio di follow-up a lungo termine di altri 6 anni.

Nella parte A della sperimentazione, 3 coorti costituite ognuna da 3 pazienti riceveranno dosi crescenti di Temferon. Al termine della parte A, una sola dose di Temferon sarà selezionata e somministrata ad un massimo di 12 pazienti nella parte B.

I criteri di idoneità alla sperimentazione sono gli stessi sia per la parte A che per la parte B.

Nel caso in cui si verifichi una progressione della malattia, i pazienti andranno incontro a terapie di seconda linea comprendenti la seconda chirurgia, TMZ, carmustina, fotemustina o qualsiasi altra terapia approvata per il GBM.

Disegno dello studio

Tipo di studio: Interventistico

Pazienti stimati da arruolare: 21

Modello: singolo gruppo

Tipo: studio in aperto

Scopo primario: Trattamento

Titolo ufficiale: Sperimentazione Clinica di fase I/IIa atta a valutare la sicurezza e l'efficacia di dosi crescenti di cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34+ geneticamente modificate con vettore lentivirale codificante il gene umano dell'interferone- α 2 in pazienti affetto da Glioblastoma Multiforme con promotore del gene MGMT non metilato.

Data effettiva di inizio studio: 5 Marzo 2019

Data primaria stimata di completamento: Dicembre 2022

Data stimata di completamento dello studio: Dicembre 2022

Gruppo & Trattamento

Gruppo

Sperimentale: Temferon

Cellule staminali e progenitrici ematopoietici autologhi CD34+ trasdotte *in vitro* con vettore lentivirale codificante per il gene umano dell'IFN- α 2. L'espressione di IFN- α sua espressione è strettamente controllata dalla sequenza umana dell'enhancer/promoter del gene TIE2 e da un meccanismo di regolazione post-trascrizionale costituito dalle sequenze target del miRNA 126. L'aggiunta di questo meccanismo di regolazione

post-trascrizionale consente la soppressione dell'espressione dell'IFN- α 2 nel compartimento staminale e nei progenitori ematopoietici, confinando ulteriormente il rilascio della citochina alle cellule mieloidi esprimenti Tie-2.

Trattamento

Farmaco: Temferon

HSPCs autologhe geneticamente modificate.

Risultati Clinici

Risultati Clinici Primari

1. Tollerabilità e sicurezza di Temferon nei primi 90 giorni dopo la somministrazione come valutato dai criteri di CTCAEs [Periodo di tempo: 90 giorni]

Risultati Clinici Secondari

1. Tollerabilità e sicurezza a lungo termine di Temferon come valutato secondo i criteri CTCAEs [Periodo di tempo: 2 anni]
2. Percentuale di pazienti che raggiungono il recupero ematologico entro il giorno +30 (definito come il primo di almeno 3 giorni consecutivi con una conta dei neutrofili $> 0,5 \times 10^9/L$ e conteggio delle piastrine $> 20 \times 10^9/L$) [Periodo di tempo: 30 giorni]
3. Determinare la massima dose tollerata di Temferon [Periodo di tempo: 30 giorni]
4. Identificare la presenza di cellule mieloidi trasdotte nell'aspirato midollare come determinato dal numero delle copie di vettore per cellula (VCN) [Periodo di tempo: oltre i 2 anni]
5. Identificare la presenza di cellule mieloidi trasdotte nel sangue periferico come determinato dal numero delle copie di vettore per cellula (VCN) [Periodo di tempo: oltre i 2 anni]
6. Identificare la persistenza delle cellule mieloidi trasdotte nel l'aspirato midollare e nel sangue periferico come determinato dal numero delle copie di vettore per cellula (VCN) [Periodo di tempo: almeno 12 settimane]
7. Determinare la risposta clinica nei pazienti, secondo iRANO criteria [Periodo di tempo: oltre i 2 anni]
8. Determinare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) [Periodo di tempo: oltre i 2 anni]
9. Determinare la sopravvivenza globale (OS) [Periodo di tempo: 2 anni]
10. Variazioni nello stato funzionale (ECOG) [Periodo di tempo: 2 anni]
11. Variazioni nello stato funzionale (Karnofsky) [Periodo di tempo: 2 anni]
12. Variazioni nella qualità di vita (EORTC C30) [Periodo di tempo: 2 anni]
13. Variazioni nella qualità di vita (BN20) [Periodo di tempo: 2 anni]

Criteri di Eligibilità

Età eligibile per lo studio: età compresa tra i 18 e ≤ 70 anni (adulti, anziani)

Sesso eligibile per lo studio: Tutti

Partecipazione di volontari sani: No

Criteri

Criteri di inclusione allo screening:

- Glioblastoma sovratentoriale confermato istologicamente a nuova diagnosi con promotore del gene MGMT non metilato.

- I pazienti sono stati sottoposti a resezione completa o parziale del tumore.
- In grado e disposto a fornire il consenso informato scritto e a rispettare il protocollo e le procedure dello studio.
- Idoneo per la radioterapia.
- Aspettativa di vita di 6 mesi o più allo screening.
- Le donne in età fertile arruolate allo studio devono sottoporsi a un test di gravidanza negativo allo screening ed accettare di utilizzare due distinti metodi contraccettivi accettabili durante la sperimentazione.
- Gli uomini arruolati nello studio con partner donne potenzialmente fertili, devono essere disposti a utilizzare un metodo contraccettivo di barriera accettabile durante lo studio o aver subito una vasectomia di successo almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio. La riuscita vasectomia deve essere confermata dall'analisi dello sperma.
- Karnofsky performance score (KPS) \geq 70.

Criteria di inclusione aggiuntivi allo screening, da valutare entro 20 giorni dall'amministrazione di Temferon:

- Adeguata funzionalità cardiaca, renale, epatica e polmonare come evidenziato da:
 - Frazione di iniezione ventricolare sinistra (LVEF) \geq 45% mediante eco ed elettrocardiogramma normale (ECG) o presenze di anomalie non significative per la cardiopatia;
 - Assenza di grave ipertensione polmonare;
 - Capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio $>$ 50% e volume espiratorio e volume espiratorio forzato in 1 sec (FEV1) e capacità vitale espiratoria forzata (FVC) $>$ 60% previsto (se non cooperativo: pulsossimetria $>$ 95% nell'aria ambiente);
 - Creatinina sierica $<$ 2x limite superiore tasso di filtrazione glomerulare normale e stimato (eGFR) \geq 30ml/min/1.73m²;
 - Fosfatasi alcalina (ALP), alanina transferasi (ALT) e/o aspartato amminotransferasi (AST) \leq 2.5 x limite superiore della norma (ULN) e bilirubina totale \leq 2.0 mg/dl;
 - Emoglobina \geq 10 g/dl, conta piastrinica \geq 100000/mm³, conta assoluta dei neutrofili $>$ 1500/mm³.

Criteria di esclusione allo screening:

- Uso di altri agenti o procedure sperimentali nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento nello studio (entro 6 settimane se si usano agenti a lunga durata d'azione) o partecipazioni a precedenti studi di terapia genica.
- Ipersensibilità nota a carmustina (o qualsiasi altra nitrosurea), tiotepa, lenograstim, plerixafor o qualsiasi eccipiente usato in questi prodotti.
- Ricevimento di qualsiasi chemioterapia o immunoterapia per uso orale o parenterale entro 2 anni dallo Screening.
- Trapianto allogenico di trapianto di midollo osseo, rene o fegato.
- Evidenza clinica di persistente aumentata pressione intracranica dopo resezione chirurgica.
- Infezione virale, batterica o fungina clinicamente rilevante alla valutazione di idoneità.
- Malattia autoimmune attiva o una storia rilevante di importanti manifestazioni autoimmuni, in particolare psoriasi, lupus eritematoso sistemico (SLE), artrite reumatoide, vasculite, neuropatie periferiche immuno-mediate.
- Storia di sarcoidosi.
- Storia o evidenza attuale di patologie neuropsichiatriche, comprendenti depressione, schizofrenia, disturbi bipolari, compromissione della funzione cognitiva, demenza o tendenza al suicidio.
- Anamnesi di gravi malattie cardiovascolari quali un precedente ictus ischemico, malattia coronarica che richiede un intervento o aritmie non risolte negli ultimi 6 mesi.
- Evidenza di qualsiasi neoplasia ematologica.

- Positività per il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 o 2 (HIV-1, HIV-2) (sierologia o RNA) e/o virus dell'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg) e/o HBV DNA e/o RNA del virus dell'epatite C (HCV) (o RNA HCV negativo ma con trattamento antivirale) e/o infezione da Treponema Pallidum o Mycoplasma.
- Attivo uso o abuso di alcool o di sostanze entro 6 mesi dallo studio.
- Gravidanza o allattamento in corso.
- Diatesi emorragica nota o anamnesi di emorragia anormale o altre anomalie della coagulazione note che potrebbero controindicare la puntura lombare per CSF o il futuro intervento chirurgico.
- Uso di immunosoppressori ad eccezione degli steroidi. La dose massima consentita di desametasone (o equivalente) è inferiore a 4 mg al giorno.

Contatti e Centri

Contatti

Carlo Russo, MD +39 02 2643 3982 info-trial@genenta.com

Andrew Zambanini, MD +39 02 2643 3982 info-trial@genenta.com

Centri

Italia

Ospedale San Raffaele

Milano, Italia, 20132

Iscrizione su invito

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

Milano, Italia, 20133

Centro di arruolamento

Contattare: Gaetano Finocchiaro, MD

Sponsors e collaboratori

Genenta Science

Ricercatori

Ricercatore principale: Gaetano Finocchiaro, MD Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

Informazioni aggiuntive

Responsabile: Genenta Science

ClinicalTrials.gov [NCT03866109](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03866109)

Altro numero ID dello studio: TEM-GBM_001, 2018-001404-11 (EudraCT Number)

Prima pubblicazione: 7 Marzo 2019

Ultima pubblicazione aggiornata: 14 Marzo 2019

Ultima verifica: Marzo 2019

Studi in U.S. farmaco regolato da FDA: No

Studi in U.S. dispositivo medico regolato da FDA: No