Tratamiento de infecciones víricas tras el trasplante de células madre con células inmunes específicas.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Niños (2-11 años) , Lactantes y preescolar (28 días - 23 meses)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	111
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	profilaxis, tratamiento, seguridad, eficacia	Terapia celular

Información

Identificador
2018-000853-29

Cod. Protocolo
TRACE

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Enfermedades víricas [C02]|

Enfermedad investigada
Infecciones provocadas por los virus AdV, CMV y VEB que aparecen tras el trasplante de células madre y no pudieron tratarse con éxito con la quimioterapia disponible

Título Científico
Tratamiento de las infecciones virales quimiorrefractarias tras el trasplante alogénico de células madre con células

T multiespecíficas contra el CMV, el VEB y el AdV: un ensayo clínico fase III, prospectivo y multicéntrico

Justificación

Los pacientes de este estudio recibirán una transferencia de células T específica de trivirus que consiste en células T dirigidas contra estos tres virus (CMV, AdV y EBV). Se espera que con este enfoque se pueda controlar o eliminar la infección viral primaria que justifica la inclusión en el estudio, mientras que al mismo tiempo la IMP proporcionará un efecto profiláctico contra nuevas reactivaciones virales de los tres virus.

Objetivo Principal

Evaluación de la eficacia de la transferencia de células T multiespecíficas en pacientes con infecciones virales quimiorrefractarias después de un alotrasplante de células madre

Variables de Evaluación Primaria

- Porcentaje de pacientes con desaparición viral (definido como dos PCR negativas consecutivas)
- Porcentaje de pacientes con progresión entre el día 7 y la semana 8 después de la transferencia de IMP

Momentos temporales de evaluación primaria

Semana 8 y Semana 15

Objetivo Secundario

- Incidencia y gravedad de la EICH de reciente aparición
- Incidencia y gravedad de toxicidad aguda
- Efecto sobre la carga viral de la infección viral subyacente
- Respuesta clínica/resolución de los síntomas de la infección viral subyacente
- Supervivencia global
- Necesidad y duración de quimioterapia antiviral
- Incidencia de infecciones virales distintas de la infección viral subyacente: evaluación del posible efecto profiláctico del tratamiento
- Días de hospitalización
- Calidad de vida
- Efecto sobre la inmunidad de células T de los pacientes in vivo
- Calidad del IMP y rendimiento del CliniMACS® Prodigy
- Evaluación de la tasa de abandono
- Evaluación del tiempo desde la inclusión hasta la administración del IMP
- Evaluación de seguridad general
- Medicación concomitante

Variables de Evaluación Secundaria

- Incidencia/gravedad de la EICH aguda >= grado II hasta la semana 8 y la semana 15. - Incidencia de EICH aguda de reciente aparición de grado I desde el día 0 hasta la semana 8 y la semana 15. - Incidencia de EICH crónica desde el día 7 hasta la semana 8 y hasta la semana 15 después de la transferencia de IMP. - Tiempo hasta la EICH aguda y crónica de nueva aparición. - Toxicidad aguda: toxicidad máxima el día de la transferencia de células T evaluada mediante la medición de los signos vitales antes y en diferentes momentos después de la transferencia de IMP y el seguimiento de eventos adversos específicos (escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, reacciones alérgicas, disfunción respiratoria o dolor de cabeza desde 1 hora antes de la transferencia de células T hasta 4 horas después de la inyección). - Cambio en la carga viral de la infección viral subyacente según lo evaluado por análisis de PCR cuantitativo de sangre periférica; muestras tomadas semanalmente desde el día 7 hasta la semana 8 después de la transferencia de IMP en comparación con las muestras tomadas en el día 0. - Tiempo para 1 cambio de log en la carga viral. - Porcentaje de pacientes con una disminución logarítmica de >=1 en la carga viral de CMV, VEB o AdV en la semana 8. - Número de reactivaciones de la infección viral subyacente tras la desaparición viral inicial hasta el final del seguimiento. - Número de pacientes con reducción o desaparición de los síntomas clínicos de la infección viral subyacente desde el día 7 hasta la semana 8 después de la transferencia de IMP en comparación con el día 0. - Tasa de supervivencia global (SG): Desde el día 0 hasta el final del seguimiento. - Número de días que requirieron quimioterapia antiviral después de la transferencia de células T desde el día 7 hasta la semana 8 después de la transferencia de IMP. - Tiempo hasta la última administración de medicación antiviral definida o cambio a tratamiento profiláctico desde el día 0 hasta la semana 8 después de la transferencia de IMP. - Número de nuevas reactivaciones virales (CMV, AdV o VEB) distintas a la infección viral subyacente por paciente según lo evaluado mediante análisis PCR y síntomas clínicos durante todo el estudio. - Número de días de hospitalización después de la transferencia de IMP desde el día 7 hasta la semana 8. - EQ-5D y FACT-BMT para pacientes adultos (>=18 años) y PEDS-QL para pacientes pediátricos (<18 años) en la selección y la semana 8. - Fenotipado de células T, muestras tomadas en la selección, el día 0 y cada visita desde el día 7 a la semana 15 después de la transferencia de IMP. - Análisis de células T específicas de virus: número de células T específicas de virus expandidas in vivo en muestras de sangre periférica tomadas en la selección, día 0, día 7 a semana 15 después de la transferencia de IMP. - Evaluación del número y viabilidad de células CD3+ y porcentaje de células IFN-gamma+ y composición celular en el IMP. - Tasa de abandono en el día 0 y motivos de abandono. - Número de días desde la selección hasta el día 0 (día de la transferencia de células T). - Documentación de la incidencia, gravedad y tipo de eventos adversos desde el día 0 hasta la semana 8 y eventos adversos graves durante todo el estudio. - Exploración física y signos vitales desde la selección hasta la semana 8. El índice de Karnofsky / Lansky se evaluará en la selección y en la semana 8. - Valores de laboratorio para química clínica y hematología desde la selección hasta la semana 8. - Documentación de todos los medicamentos concomitantes desde la selección hasta la semana 8. - Durante la Semana 15 de seguimiento, solo se documentarán la terapia antiviral, la inmunosupresión y la medicación concomitante relacionada con SAE, así como la quimioterapia. - La DLI no terapéutica debe documentarse como medicación concomitante (ver la definición en los criterios de exclusión). - El tratamiento con células T específicas de multivirus después de la semana 8 también se documentará como medicación concomitante.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Semana 8 y Semana 15

Criterios de Inclusión

1. Pacientes adultos o pediátricos (> 2 meses de edad) después de un TCMH (no se aplican restricciones de tiempo) que padecen una infección por CMV o VEB o AdV nueva o reactivada, refractarios al tratamiento antivírico estándar durante dos semanas (definido como una disminución <=1 log en la carga viral durante dos semanas) según lo confirmado por análisis de PCR cuantitativo en sangre 2. Donante de TCMH original disponible con una respuesta inmune al menos al virus que causa la infección resistente (=subyacente) al tratamiento 3.

Consentimiento informado por escrito otorgado (paciente o representante legal)

Criterios de Exclusión

1. EICH aguda > grado II o EICH crónica extensa en el momento de la transferencia de IMP 2. Tratamiento con esteroides (> 1 mg/kg de equivalente de prednisona) en la selección 3. Inyección terapéutica de linfocitos de donante (DLI) desde 4 semanas antes de la infusión de IMP hasta 8 semanas después de la infusión de IMP. En caso de TCMH con depleción de células T, un DLI profiláctico preprogramado <=3 x 105 células T/kg de peso corporal no se considera un criterio de exclusión. 4. Disfunción o insuficiencia orgánica según lo determinado por Karnofsky (edad > 16 años) o puntuación de Lansky (edad <=16 años) <=30 % 5. Inscripción concomitante en otro ensayo clínico que interfiere con los criterios de valoración de este estudio 6. Cualquier condición médica que pueda comprometer la participación en el estudio según la evaluación del investigador. 7. Progresión de la enfermedad subyacente (enfermedad que ha dado lugar a la indicación de TCMH, por ejemplo, leucemia) que limitará la esperanza de vida por debajo de la duración del estudio. 8. Tratamiento antivírico de segunda línea o experimental que no sea ganciclovi/valganciclovir, foscarnet, cidofovir y rituximab desde la selección hasta 8 semanas después de la inyección de IMP o del tratamiento profiláctico distinto a Aciclovir o Letermovir durante el estudio, excepto si está aprobado por el promotor. 9. Infección por VIH conocida. En caso de que los pacientes no tengan una prueba de VIH negativa realizada en un periodo de 6 meses anteriores a la inscripción en el estudio, la negatividad del VIH debe confirmarse mediante una prueba de laboratorio negativa. 10. Paciente mujer embarazada o en periodo de lactancia, o adulta en edad fértil que no esté dispuesta a utilizar un método anticonceptivo eficaz desde la selección hasta la última visita de seguimiento (FU6, visita 8) 11. Hipersensibilidad conocida al hierro dextrano 12. Pacientes que no quieran o no puedan cumplir con el protocolo o no puedan dar su consentimiento informado.

Calendario

(Última actualización: 04/03/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
19/07/2022	No aportado	No aportado	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
No aportado	No aportado	No aportado	27/02/2024	No aportado

Promotor

Klinikum der Universität München Alemania

Lindwurmstrasse 4 80337 Munich

Contact Person

Klinikum der Universität München - Dr. von Hauner Children's Hospital - Ped. Hematology/Oncology, TRACE

onkostudien.hauner@med.uni-muenchen.de

Monetary support: European Commission- The project received funds from EU R&I framework programme under grant No 755005 (TRACE)|

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Centros

Cerrado (27/02/2024)

Complejo Hospitalario La Paz

Madrid

MADRID

No iniciado (19/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑON

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia - Unidad de Transplante de Médula Ósea

Cerrado (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Cerrado (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITECNICO LA FE

València

VALENCIA

Medicamentos

Multivirus (CMV, EBV, AdV-) specific T cells
Perfusión*

-

Principios Activos: Multivirus (CMV, EBV, AdV-) specific T cells|

Huérfano **Experimental**

Sin resultados

Treatment of viral infections after stem cell Transplantation with specific immune cells

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Children (2-11 years) , Infants and preschool (28 days - 23 months)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	111
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	prophylaxis, treatment, safety, effectiveness	Cellular therapy

Information

Identifier
2018-000853-29

Protocol Code
TRACE

Therapeutic area
Diseases [C] - Virus Diseases [C02]|

Investigated Disease
infections with the viruses AdV, CMV and EBV which occur after stem cell transplantation and could not be successfully treated with available chemotherapy

Scientific Title
Treatment of chemo-refractory viral infections after allogeneic
stem cell transplantation with multispecific T cells against CMV, EBV and AdV: A phase III, prospective, multicentre clinical trial

Rationale

Patients in this study will receive a trivirus-specific T-cell transfer consisting of T cells directed against these three viruses (CMV, AdV and EBV). It is expected that with this approach the primary viral infection providing the rationale for study inclusion may be controlled or cleared while at the same time the IMP will provide a prophylactic effect against new viral reactivations of all three viruses.

Main Objective

Evaluation of efficacy of multispecific T-cell transfer in patients with chemo-refractory viral infections after allogeneic stem cell transplantation

Primary Endpoints

- Percentage of patients with viral clearance (defined as two consecutive negative PCRs) - Percentage of patients with progression between Day 7 and Week 8 after IMP transfer

Temporary moments of secondary assessment

Week 8 and Week 15

Secondary Objective

- Incidence and severity of newly occurring GvHD
- Incidence and severity of acute toxicity
- Effect on viral load of underlying viral infection
- Clinical response/resolution of symptoms of underlying viral infection
- Overall survival - Necessity and duration of antiviral chemotherapy
- Incidence of viral infections other than underlying viral infection: evaluation of putative prophylactic effect of treatment
- Days of hospitalization
- Quality of life
- Effect on the patients' T-cell immunity in vivo
- Quality of the IMP and performance of the CliniMACS® Prodigy - Evaluation of the drop-out rate
- Evaluation of time from inclusion to administration of the IMP
- Overall safety evaluation
- Concomitant medication

Secondary Endpoints

- Incidence/severity of acute GvHD >= grade II until Week 8 and Week 15. - Incidence of newly occurring acute GvHD grade I from Day 0 to Week 8 and Week 15. - Incidence of chronic GvHD from Day 7 to Week 8 and to Week 15 after IMP transfer. - Time to newly occurring acute and chronic GvHD. - Acute toxicity: maximum toxicity on the day of IMP transfer evaluated by measuring vital signs prior to and at different times after the IMP transfer and

monitoring of specific adverse events (chills, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, allergic reactions, respiratory dysfunction or headache from 1 hour prior to IMP transfer to 4 hours post infusion). - Change in viral load of underlying viral infection as assessed by quantitative PCR analysis of peripheral blood; samples taken weekly from Day 7 to Week 8 after IMP transfer as compared to samples taken at Day 0. - Time to 1 log change in viral load. - Percentage of patients with >=1 log decrease in CMV, EBV or AdV viral load at Week 8. - Number of reactivations of the underlying viral infection following initial viral clearance until end of follow-up. - Number of patients with reduction or clearance of clinical symptoms of underlyingviral infection from Day 7 to Week 8 after IMP transfer as compared to Day 0. - Overall survival rate (OS): From Day 0 to end of follow-up. - Number of days requiring antiviral chemotherapy after IMP transfer from Day 7 to Week 8 after IMP transfer. - Time to last administration of defined antiviral medication or switch to prophylactic treatment from Day 0 to Week 8 after IMP transfer. - Number of new viral reactivations (CMV, AdV or EBV) other than the underlying viral infection per patient as assessed by PCR analysis and clinical symptoms throughout the study. - Number of days hospitalized after IMP transfer from Day 7 to Week 8. - EQ-5D and FACT-BMT for adult patients (>=18 years), and PEDS-QL for paediatric patients (<18 years) at Screening and Week 8. - T-cell phenotyping, samples taken at Screening, Day 0 and each visit from Day 7 to Week 15 after IMP transfer. Analysis of virus-specific T cells: number of in vivo expanded virus-specific T cells in peripheral blood samples taken at Screening, Day 0, Day 7 to Week 15 after IMP transfer. - Assessment of the number and viability of CD3+ cells and percentage of IFN-gamma+ cells and cellular composition in the IMP. - Drop-out rate at Day 0 and reasons for drop-out. - Number of days from Screening to Day 0 (day of IMP transfer). - Documentation of incidence, severity and type of adverse events from Day 0 to Week 8 and serious adverse events throughout the study. - Physical examination and vital signs from Screening to Week 8; Karnofsky/Lansky index will be assessed at Screening and at Week 8. - Laboratory values for clinical chemistry and haematology from Screening to Week 8. - Documentation of all concomitant medication from Screening to Week 8. - During follow-up Week 15, only antiviral therapy, immunosuppression and SAE-related concomitant medication as well as chemotherapy will be documented. - Non-therapeutic DLI has to be documented as concomitant medication (definition see exclusion criteria). - Treatment with multivirus-specific T cells after Week 8 will also be documented as concomitant medication.

Temporary moments of secondary assessment

Week 8 and Week 15

Inclusion criteria

1. Adult or paediatric patients (>2 months of age) after HSCT (no time restrictions apply) suffering from new or reactivated CMV, EBV or AdV infection and refractory to standard antiviral treatment for two weeks (defined as <=1 log decrease in viral load over two weeks) as confirmed by quantitative blood PCR analysis 2. Original HSCT-donor available with an immune response at least to the virus causing the therapy-refractory (=underlying) infection 3. Written informed consent given (patient or legal representative)

Exclusion criteria

1. Acute GvHD > grade II or extensive chronic GvHD at time of IMP transfer 2. Treatment with steroids (>1 mg/kg Prednisone equivalent) at Screening 3. Therapeutic donor lymphocyte infusion (DLI) from 4 weeks prior to IMP infusion until 8 weeks post IMP infusion. In case of T-cell depleted HSCT, a prescheduled prophylactic DLI <=3 x 10e5 T cells/kg BW is not considered an exclusion criteria. 4. Organ dysfunction or failure as determined by Karnofsky (age >16 years) or Lansky (age <=16 years) score <=30% 5. Concomitant enrolment in another clinical trial interfering with the endpoints of this study 6. Any medical condition which could compromise participation in the study according to the investigator’s assessment 7. Progression of underlying disease (disease that has led to the indication of HSCT, e.g. leukaemia) that will limit the life expectance below the duration of the study 8. Second line or experimental antiviral treatment other than Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir and Rituximab from

Screening until 8 weeks after IMP infusion or prophylactic treatment other than Aciclovir or Letermovir throughout the study except approved by sponsor 9. Known HIV infection. In case patients do not have a negative HIV test performed within 6 months before enrolment in the study, HIV negativity has to be confirmed by a negative laboratory test. 10. Female patient who is pregnant or breast-feeding, or adult of reproductive potential not willing to use an effective method of birth control from Screening until the last follow-up visit (FU6, Visit 8) Note: women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test at study entry 11. Known hypersensitivity to iron dextran 12. Patients unwilling or unable to comply with the protocol or unable to give informed consent.

Calendar

(Last Update: 04/03/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
19/07/2022	Not aported	Not aported	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
Not aported	Not aported	Not aported	27/02/2024	Not aported

Sponsor

Klinikum der Universität München Alemania

Lindwurmstrasse 4 80337 Munich

Contact Person

Klinikum der Universität München - Dr. von Hauner Children's Hospital - Ped. Hematology/Oncology, TRACE

onkostudien.hauner@med.uni-muenchen.de

Monetary support: European Commission- The project received funds from EU R&I framework programme under grant No 755005 (TRACE)|

Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Sites

Closed (27/02/2024)

Complejo Hospitalario La Paz

Madrid

MADRID

not initialized (19/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑON

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia - Unidad de Transplante de Médula Ósea

Closed (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Closed (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Closed (27/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITECNICO LA FE

València

VALENCIA

Medication

Multivirus (CMV, EBV, AdV-) specific T cells
Perfusión*

-

Active Principles: Multivirus (CMV, EBV, AdV-) specific T cells|

Orphan **Experimental**

No results