

# IV SIMPOSIO GETHI

19 y 20 de noviembre  
de 2018

Madrid

Hospital Universitario HM Sanchinarro  
[www.gethi.org](http://www.gethi.org) | [@GrupoGethi](https://twitter.com/GrupoGethi) | [#simposioGETHI](https://twitter.com/simposioGETHI)

## ENSAYOS CLÍNICOS DE INMUNOTERAPIA EN CÁNCER INFRECUENTE



Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón

Comunidad de Madrid



Xabier Mielgo Rubio, MD

Unidad de Oncología

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

# Inmunoterapia: un cambio de paradigma

CTLA-4



**James P Allison**  
MD Anderson Cancer Center

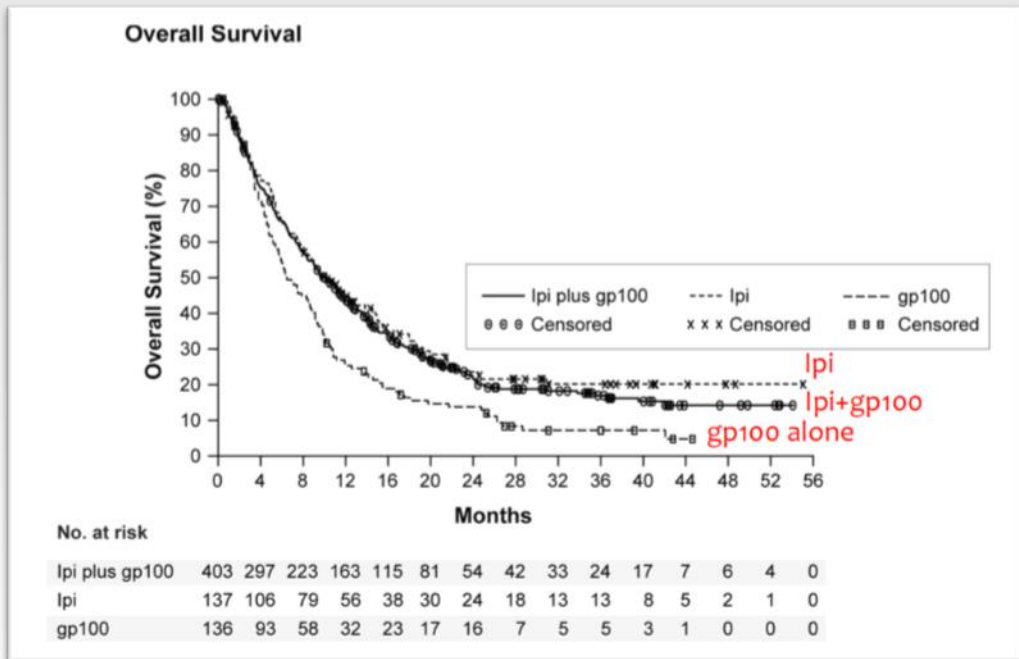


**Tasuku Honjo**  
Kyoto University

PD-1

# Hitos de la inmunoterapia

## Ipilimumab

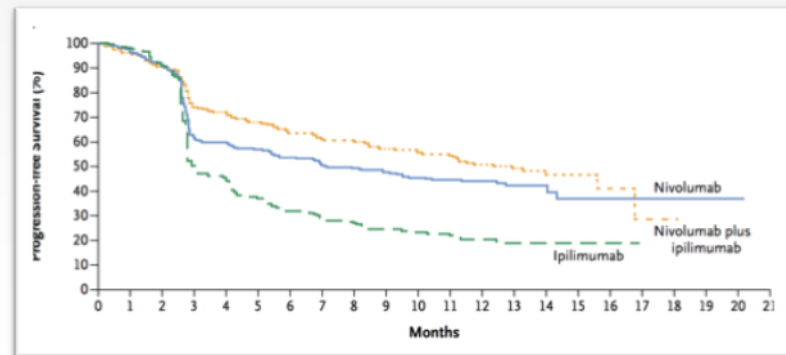
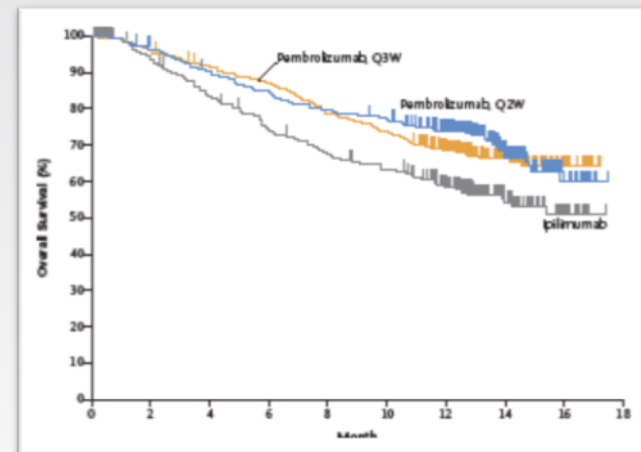


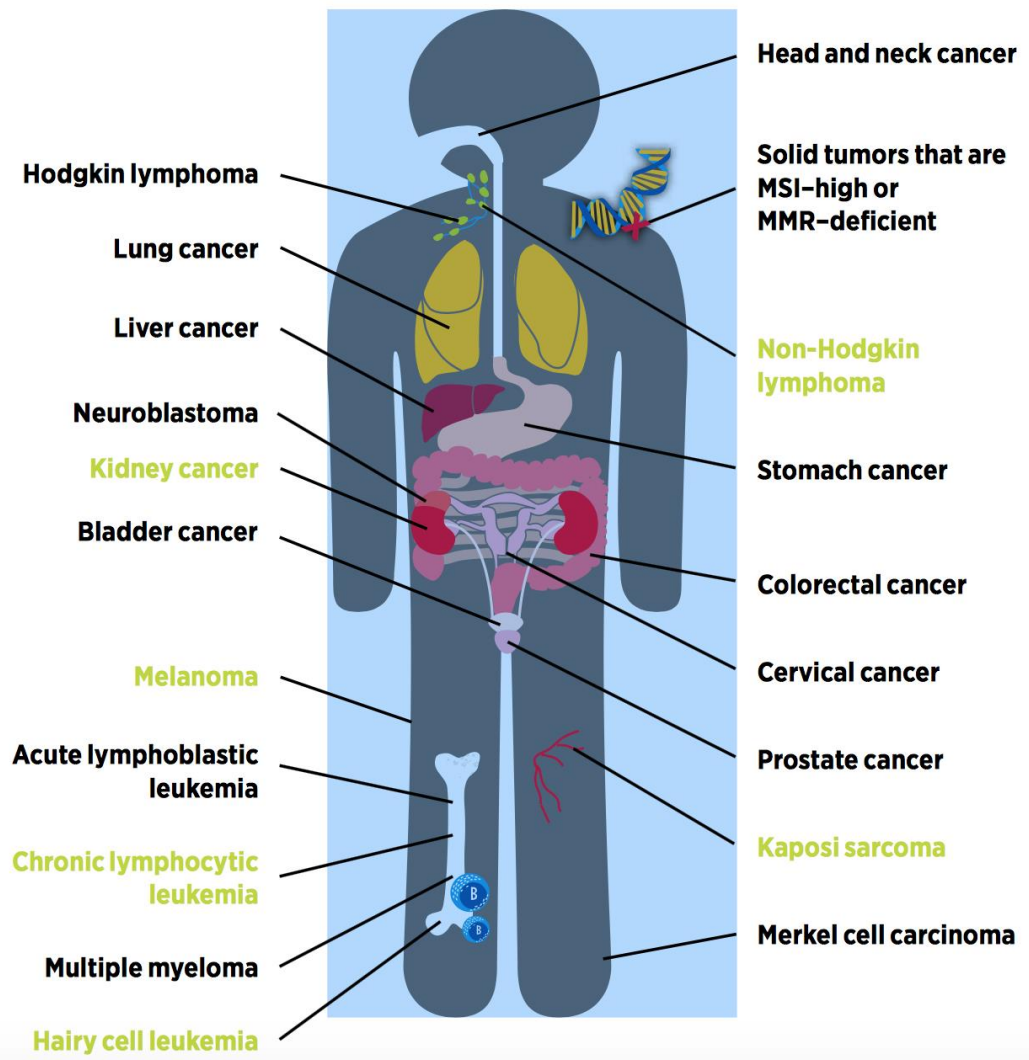
Hodi et al. N Engl J Med 2010

Robert et al. N Engl J Med 2015

Larkin et al. N Engl J Med 2015

## Anti-PD1





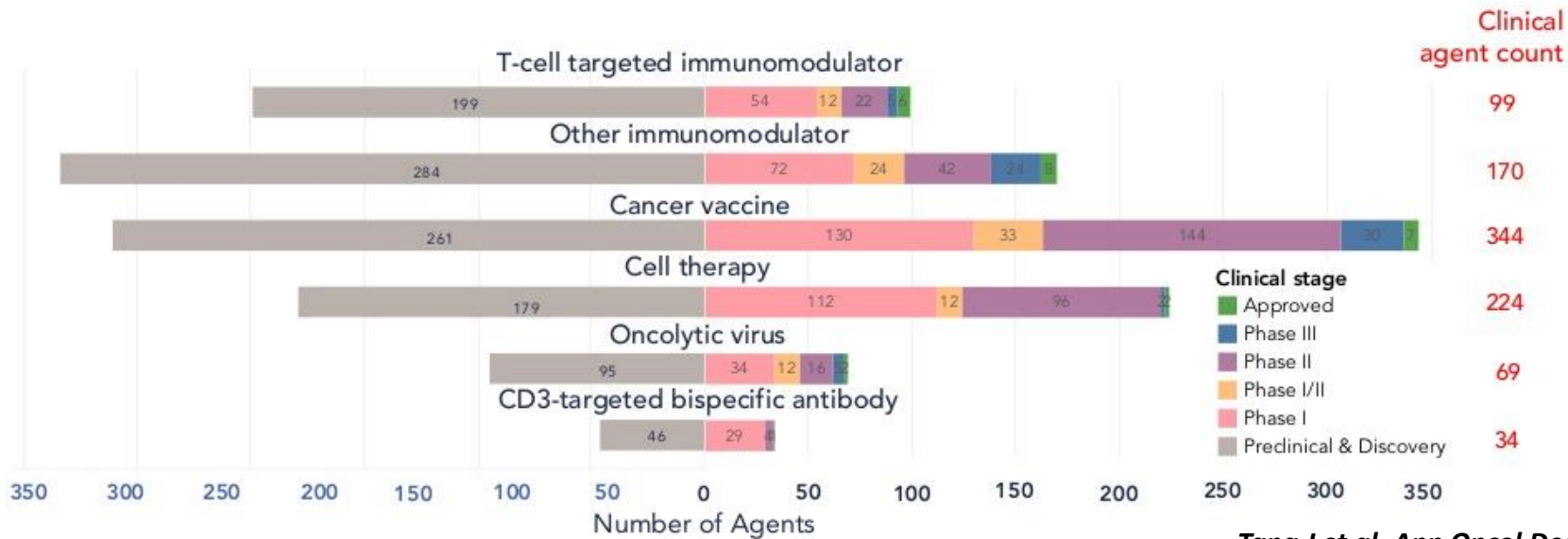
**FDA approved indications of immunotherapies**

# Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape

J. Tang, A. Shalabi & V. M. Hubbard-Lucey\*

The Anna-Maria Kellen Clinical Accelerator, Cancer Research Institute, New York, USA

## A REVOLUTION IS UNDERWAY: 2,004 IO AGENTS IN DEVELOPMENT 940 AGENTS ARE IN CLINICAL STAGES, AND 1,064 IN PRECLINICAL



# INCREASE OF NEW PD-1/L1 COMBO TRIALS

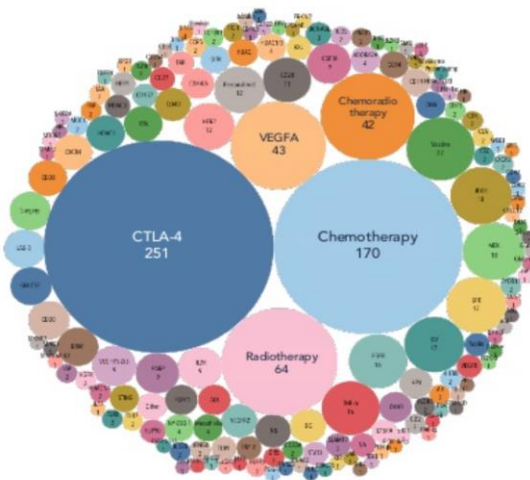


## PD-1/L1 COMBO PARTNER ANALYSIS

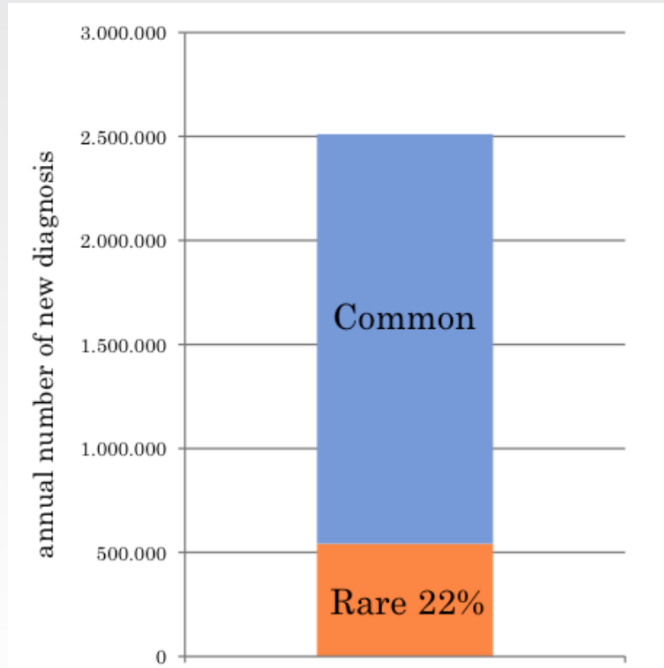
*165 DIFFERENT TARGETS ARE BEING COMBINED*

Numbers of Trials Using Common Combo Strategies:

1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42



## Incidencia de tumores raros



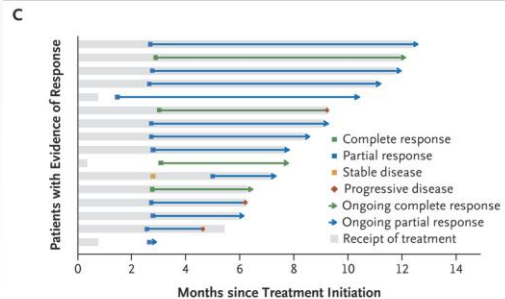
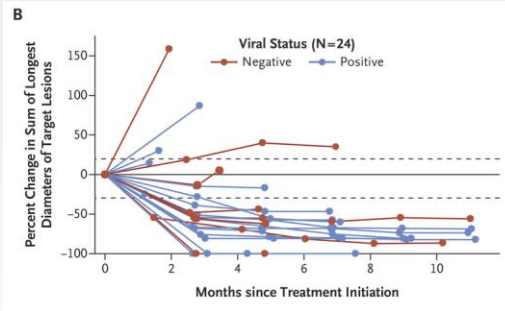
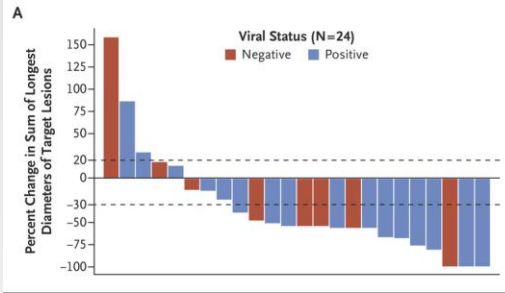
No tan raros...

- 186 tipos de cáncer raro
- Incidencia: 500000 casos nuevos/año en Europa
- 22% de todos los tipos de cáncer

# IO en tumores raros: Ca Merkel

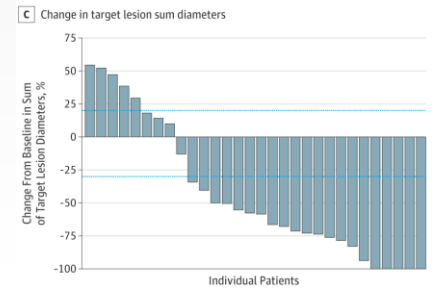
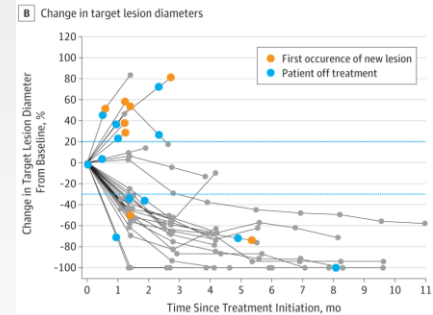
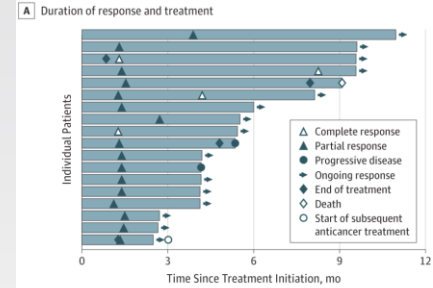
KN-017

- Fase II
- No tto previo
- Objetivo: ORR



Javelin  
Merkel 200

- Fase II
- No tto previo
- Objetivo: ORR

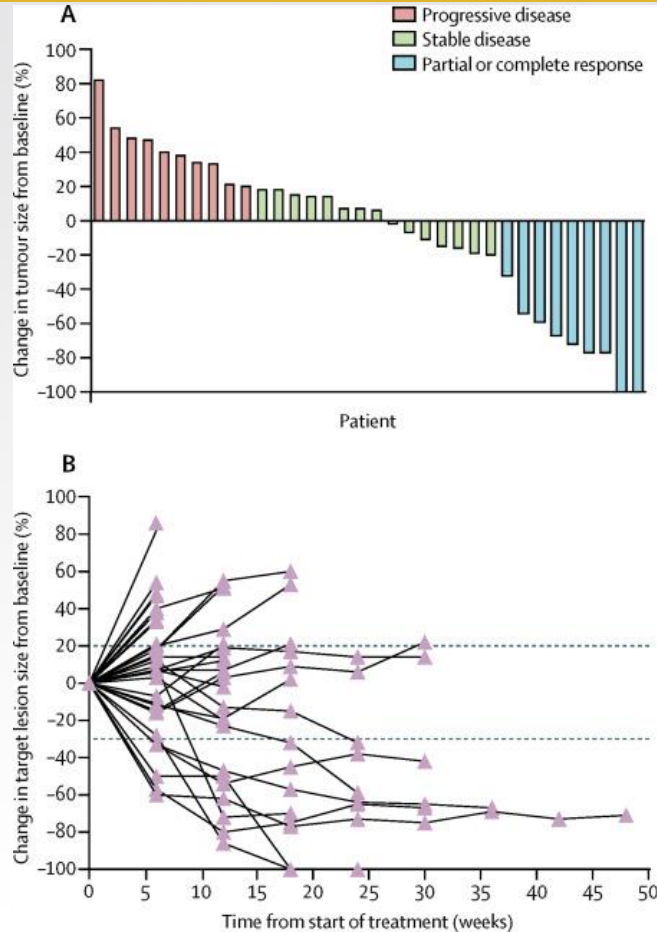




# IO en tumores raros: ca canal anal

NCI9673

- Fase II
- En progresión a tto previo
- Objetivo: ORR



## Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper

Clinical trial designs for rare diseases: Studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative



 Comment

International Rare Cancers Initiative

## Rare Cancer Trial Design: Lessons from FDA Approvals

Himabindu Gaddipati<sup>1</sup>, Ke Liu<sup>2</sup>, Anne Pariser<sup>3</sup>, and Richard Pazdur<sup>2</sup>

- **Maximizar el reclutamiento**
  - Colaboración nacional/internacional
  - Ampliar los criterios de elegibilidad
- **Selección de la población y el tratamiento**
  - Tumores raros asociados a una alteración molecular “diana”
- **Error tipo I más laxo**
  - Error alfa: 0,1 en vez de 0,05
- **Controles externos en vez de internos**
- **Objetivo principal**
  - ORR como subrogado en ensayos fase 2
- **Diseños adaptativos**
  - Modificar el diseño de manera preespecificada en función de los resultados

- **Estudios observacionales de gran tamaño**
  - Registro SEER
  - Real World Data
  
- **Ensayos n-of-1**
  - En un mismo paciente se alternan dos tipos de intervención
  
- **Enayos “basket” y “umbrella”**
  
- **Metodología Bayesiana**

- **ORR RECIST como objetivo principal**
  - No refleja bien el beneficio de la IO
    - En muchas ocasiones beneficio clínico, estabilizaciones, largos supervivientes
  - Pseudoprogresiones (iRECIST)
- **Quizás las mejores opciones...**
  - Estudios adaptativos (KN-001)
  - Estudios basket con diferentes tumores raros
  - Estudios umbrela según biomarcador (MSI)

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90



Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI			ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia Cancer Institute Australia			Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute			RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson			RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

6 combinación anti-PD1/PD-L1 + anti-CTLA-4

2 combinaciones antiPD-L1 + otra vía

5 monoterapia con anti-PD1/PD-L1

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI				707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI				8
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer Institute Australia	BMS			20
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS			7
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	..	Non-progression rate	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France			
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France			
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI				
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech			

Ninguno promovido directamente por la industria farmacéutica

8 impulsados desde EEUU  
 2 impulsados desde Francia  
 1 impulsado desde Canadá  
 1 impulsado desde Australia  
 1 impulsado desde España

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II		
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II		
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II		
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II		
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Aunque en 8 de ellos participa como colaborador

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados			BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros			BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados			Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Bevacizumab		Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Todos son estudios FASE II (uno es fase I/II) de productos ya probados en otros tumores frecuentes

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John Cancer InstituteAustralia	BMS	II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab	Danna-Farber Cancer Institute	BMS	II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Cobimetinib + Atezolizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Bevacizumab	MD Anderson	Genentech	II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados				II	Clinibal Benefit Rate	120
Genitourinarios raros				II	ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados				II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Bevacizumab			II	ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	MD Anderson	NCI	II	Non-progression rate RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

10 estudios tiene como Objetivo Primario un objetivo clásico de los estudios fase II, la ORR según criterios RECISTv1.1



Tipo tumor	Tratamiento	Promotor	Colaborador	Fase	Objetivo principal	N prevista
Sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	CCTG	AstraZeneca	II	ORR RECISTv1.1	160
Tumores sólidos avanzados	Durvalumab + Tremelimumab	Greenville Health System	AstraZeneca	II	iRECIST/Safety	50
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	NCI		II	ORR RECISTv1.1	707
Tumores pediátricos del adulto	Nivolumab + Ipilimumab	GETHI	BMS	II	ORR RECISTv1.1	98
Sólidos avanzados	Nivolumab + Ipilimumab	Olivia-Newton-John			ORR RECISTv1.1	120
Genitourinarios raros	Nivolumab + Ipilimumab				ORR RECISTv1.1	57
Sólidos avanzados	Combinación de Atezolizumab + Pembrolizumab				ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Atezolizumab + Pembrolizumab				ORR RECISTv1.1	60
Sólidos avanzados	Pembrolizumab				ORR RECISTv1.1	275
Sólidos avanzados	Pembrolizumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	350
Sólidos avanzados	Nivolumab	UNICANCER	NCI France	II	ORR RECISTv1.1	300
Tumores raros SNC	Nivolumab	NCI		II	ORR/PFS-6	180
Tumores pediátricos	Atezolizumab	NCI	Genentech	I/II	ORR RECISTv1.1	90

**Todavía no se han comunicado resultados de ninguno de ellos**

## DART: *D*ual *A*nti-CTLA-4 & Anti-PD-1 blockade in *R*are *T*umors



**Sandip Patel, MD**

Assistant Professor  
Deputy Director,  
San Diego Center for Precision Immunotherapy  
UCSD Moores Cancer Center

**Young Chae, MD**

Assistant Professor  
Vice Chair, SWOG Early Therapeutics  
and Rare Cancers Committee  
Co-Director Developmental Therapeutics  
Northwestern University

**Razelle Kurzrock, MD**

Professor  
Chief, Division of Hematology,  
Medical Oncology  
Chair, SWOG Early Therapeutics  
and Rare Cancers Committee  
UCSD Moores Cancer Center

## Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors

This study is currently recruiting participants.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified September 2017 by National Cancer Institute (NCI)

### Sponsor:

National Cancer Institute (NCI)

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02834013

First Posted: July 15, 2016

Last Update Posted: November 6, 2017

- Ensayo Fase II
- Objetivo primario: ORR RECISTv1.1
- Objetivos secundarios: Mejor respuesta RECIST y irRC, beneficio clínico, tolerancia, PFS, OS
- Número pacientes: 707
- Nivolumab 240mg/2w + Ipilimumab 1mg/kg/6w

Inicio: Ene'17

Fin: Ago'20

# DART trial: basket study in rare tumors

- Acinar Cell Carcinoma
- Adrenal Cortex Carcinoma
- Adrenal Gland Pheochromocytoma
- Anal Canal Neuroendocrine Carcinoma
- Anal Canal Undifferentiated Carcinoma
- Appendix Mucinous Adenocarcinoma
- Bartholin Gland Transitional Cell Carcinoma
- Bladder Adenocarcinoma
- Cervical Adenocarcinoma
- Cholangiocarcinoma
- Chordoma
- Colorectal Squamous Cell Carcinoma
- Dermoid Cyst
- Endometrial Transitional Cell Carcinoma
- Endometrioid Adenocarcinoma
- Esophageal Neuroendocrine Carcinoma
- Esophageal Undifferentiated Carcinoma
- Extrahepatic Bile Duct Carcinoma
- Fallopian Tube Adenocarcinoma
- Fallopian Tube Transitional Cell Carcinoma
- Fibromyxoid Tumor
- Gastric Neuroendocrine Carcinoma
- Gastric Squamous Cell Carcinoma
- Giant Cell Carcinoma
- Intestinal Neuroendocrine Carcinoma
- Intrahepatic Cholangiocarcinoma
- Lung Carcinoid Tumor
- Lung Sarcomatoid Carcinoma

## 37 cohortes de subtipos histológicos

- Anal cancer
- Linfoma
- Merkel cell carcinoma
- Pleural mesothelioma
- Sarcoma
- Thymic carcinoma
- Uterine leiomyosarcoma

- Major Salivary Gland Carcinoma
- Malignant Testicular Sex Cord-Stromal Tumor
- Metastatic Malignant Neoplasm of Unknown
- Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma
- Paraganglioma
- Paranasal Sinus Adenocarcinoma
- Paranasal Sinus Carcinoma
- Parathyroid Gland Carcinoma

- Pituitary Gland Carcinoma
- Placental Choriocarcinoma
- Placental-Site Gestational Trophoblastic Tumor
- Primary Peritoneal High Grade Serous Adenocarcinoma
- Pseudomyxoma Peritonei
- Scrotal Squamous Cell Carcinoma
- Seminal Vesicle Adenocarcinoma
- Seminoma
- Serous Cystadenocarcinoma
- Small Intestinal Adenocarcinoma
- Small Intestinal Squamous Cell Carcinoma
- Spindle Cell Neoplasm
- Squamous Cell Carcinoma of the Penis
- Teratoma With Malignant Transformation
- Testicular Non-Seminomatous Germ Cell Tumor
- Thyroid Gland Carcinoma
- Tracheal Carcinoma
- Transitional Cell Carcinoma
- Undifferentiated Gastric Carcinoma
- Ureter Adenocarcinoma
- Ureter Squamous Cell Carcinoma
- Urethral Adenocarcinoma
- Urethral Squamous Cell Carcinoma
- Vaginal Adenocarcinoma
- Vaginal Squamous Cell Carcinoma, Not Otherwise Specified
- Vulvar Adenocarcinoma
- Vulvar Squamous Cell Carcinoma

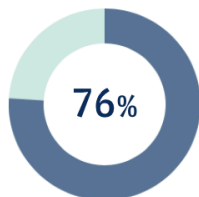
# DART “to date”

## DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 blockade in Rare Tumors

Open



Phase



Accrual

**Abbreviated Title**

DART

**Status Notes**

Patients may now be registered directly to S1609 without having to be enrolled on EAY131 ("NCI-MATCH"). See Revision #3 for details.

Currently OPEN Cohorts:

11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 25, 29, 36

PERMANENTLY Closed Cohorts:

1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 13, 20, 22, 23, 28, 31, 32, 34, 37

TEMPORARILY Closed Cohorts:

4, 6, 8, 24, 25, 26, 27, 30, 33, 35

Activation - Effective 1/13/2017, 2pm CT

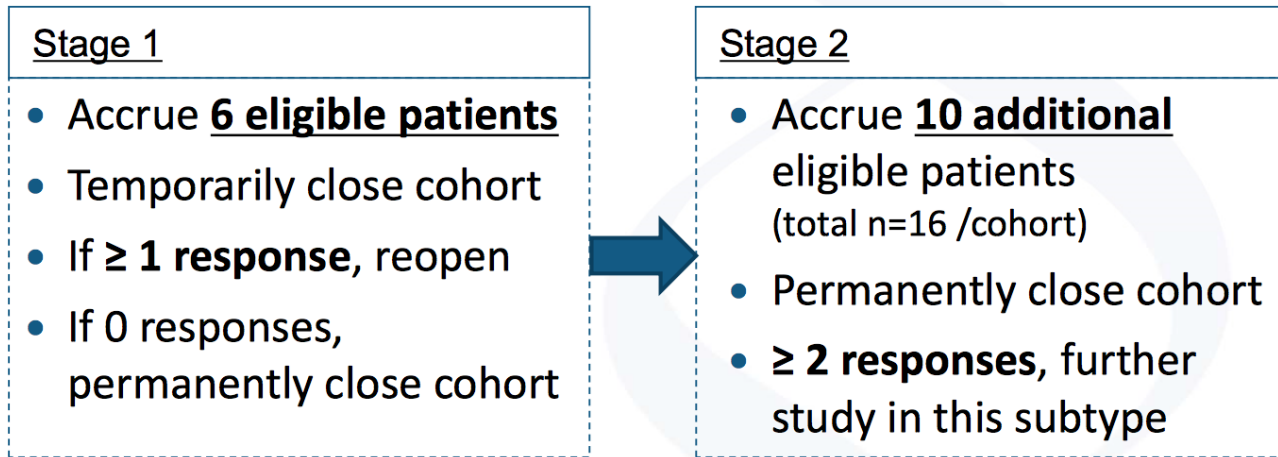
**Activated**

01/13/2017

# DART: Analysis Plan

## Analysis Plan

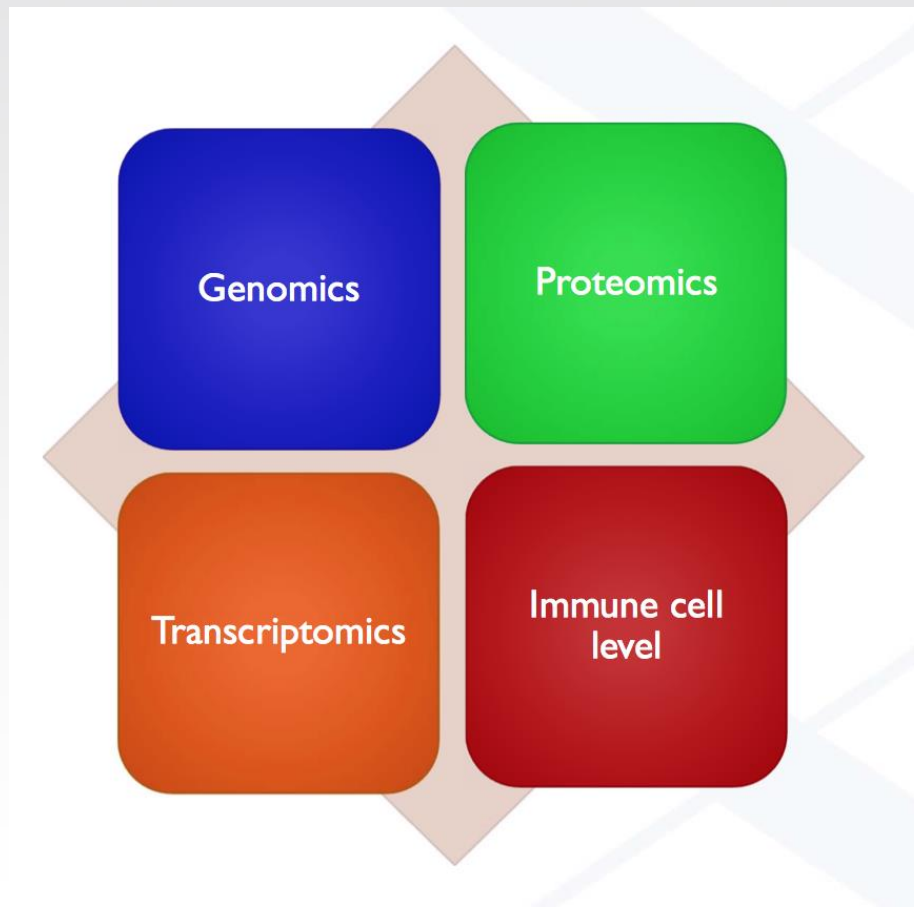
**Two-stage design** - For each cohort (except CuP & NOC)



CuP cohort: accrue 16 eligible patients; no formal first stage response assessment

NOC cohort: accrue 60 eligible patients; ongoing monitoring; used to potentially open additional cohorts

# Estudio traslacional





# Nivo-rare Trial

A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood

Promotor:

GETHI (Grupo Español de Tumores  
Huérfanos e Infrecuentes)

Coordinadores:

Xabier Mielgo Rubio  
Jesús García-Donas



# Tumores pediátricos vs adulto

Def.

No hay una definición clara

Tumores sólidos que tienen su presentación habitual (máxima incidencia) en la edad pediátrica, pero que se presentan en la edad adulta con menor frecuencia

- Neuroblastoma
- Meduloblastoma
- Tumor de Wilm's o nefroblastoma
- Hepatoblastoma
- Retinoblastoma
- Histocitosis células de Langerhans
- Pancreatoblastoma
- Familia tumores de Ewing
- Rhabdomyosarcoma
- Otras entidades

- Falta de experiencia por su rareza
- Escasa evidencia científica
- Escasez de opciones terapéuticas
- Extrapolación de los ttos de la edad pediátrica
- Peores resultados
- Peor tolerancia a dichos ttos



*El caminante sobre el mar de nubes*

Tumores  
Pediátricos  
sólidos del  
adulto

## Paradigma de los tumores raros

### Objetivos

1. Proporcionar la posibilidad de acceder a ensayos clínicos a los pacientes con estos tumores raros
2. Proporcionar la posibilidad de ver si los pacientes con estos tumores raros pueden beneficiarse de la “flamante” inmunoterapia
3. Realizar un estudio de biomarcadores no dependientes del tipo tumoral que puedan predecir respuesta a inmunoterapia (nivolumab/ipilimumab), sobre una muestra tumores heterogéneos

# NIVO-RARE

- Estudio Fase 2 multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes adultos con tumores pediátricos localmente avanzado irresecable o metastásico que han progresado o no son candidatos a tratamiento estándar.

# Diseño

## ■ Estudio Fase 2

- nivolumab 3mg/kg q2w + ipilimumab 1mg/kg q6w

## ■ Multicéntrico

- 15 centros en España
- Socios del grupo GETHI

## ■ 89 pacientes (98 incluyendo fallos screening)

- Evaluación inicial tras los 30 primeros pacientes

## ■ Objetivo principal

- Tasa de respuesta objetiva (ORR) RECISTv1.1

## ■ Objetivos secundarios

- PFS, OS, DCR, TTR, DOR, TTP, TTF, toxicidad, QoL, estudio translacional de biomarcadores

# Consideraciones estadísticas

- **Hipótesis:  $H_a$  ORR > 20% (RECIST v1.1)**

- Nivo + Ipi tienen actividad en los tumores pediátricos del adulto avanzados

- **Diseño óptimo de Simon con 2 etapas**

- 1ª etapa: 30 pacientes.  $H_0 \leq 10\%$ 
  - Si  $\leq 3$  pacientes responden  $\longrightarrow$  FIN del estudio
- 2ª etapa: hasta 89 pacientes.  $H_0 \leq 20\%$ 
  - Si 14 respuestas el estudio será positivo
  - Error tipo I=0,05. Potencia del 80%.

# Criterios Inclusión

Pacientes adultos con tumores pediátricos localmente avanzado o metastásicos en progresión o no candidatos a tratamiento estándar

- Meduloblastoma
- Neuroblastoma
- Retinoblastoma
- Pinealoblastoma
- Tumor de Wilms
- Hepatoblastoma
- Pancreatoblastoma
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Tumores familia Ewing
- Otras histologías a valorar por el comité médico

# Criterios Inclusión (resumen)

- Edad =  $\geq$  18 años
- ECOG =  $\leq$  2
- Enfermedad valorable por TC o RMN
- Histología confirmada

# Criterios Exclusión (resumen)

- Tratamiento previo con “checkpoint inhibitors” de PD-1 y CTLA-4
- Pacientes con posibilidad de curación con tratamiento multidisciplinar
- Pacientes seropositivos para VIH, o con hepatitis B o C activa
- Enfermedad autoinmune activa que requiera tratamiento corticoideo sistémico o inmunosupresores
- Tratamiento corticoideo o inmunosupresor crónico (equivalente a  $> 10\text{mg}$  prednisona/día)



# Estudio Traslacional “multifocal”

- Se intentarán hallar biomarcadores dependientes del huésped (no dependientes del tipo tumoral) que puedan predecir actividad de nivolumab e ipilimumab independientemente del tipo de tumor, y otros biomarcadores comunes a diferentes tumores



Marcadores sobre material genético del paciente

DNA: SNPs  
RNA: lncRNA

Marcadores sobre ADN tumoral

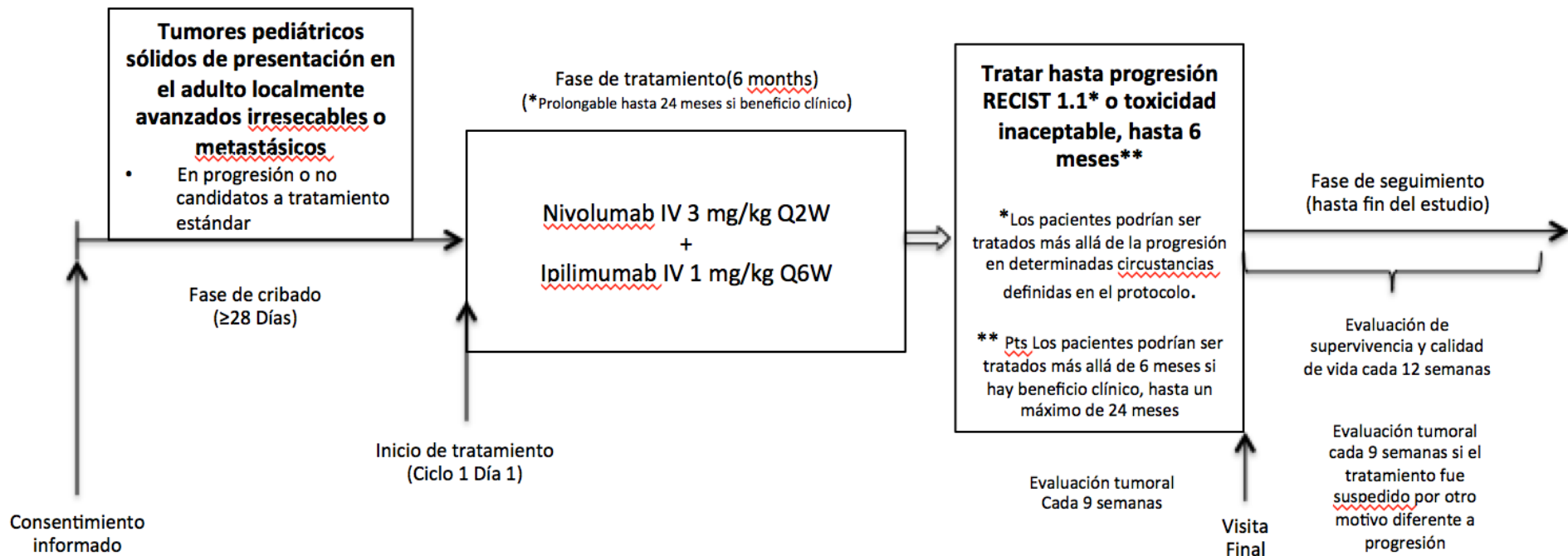
WES del DNA tumoral:  
- neopéptidos tumorales

Estudio dinámico (funcional)

Activación del SI en sangre:  
- pAKT  
- mRNA-IL2

# Esquema Nivo-rare

- Tiempo de reclutamiento: 18 meses



# Centros participantes (15)

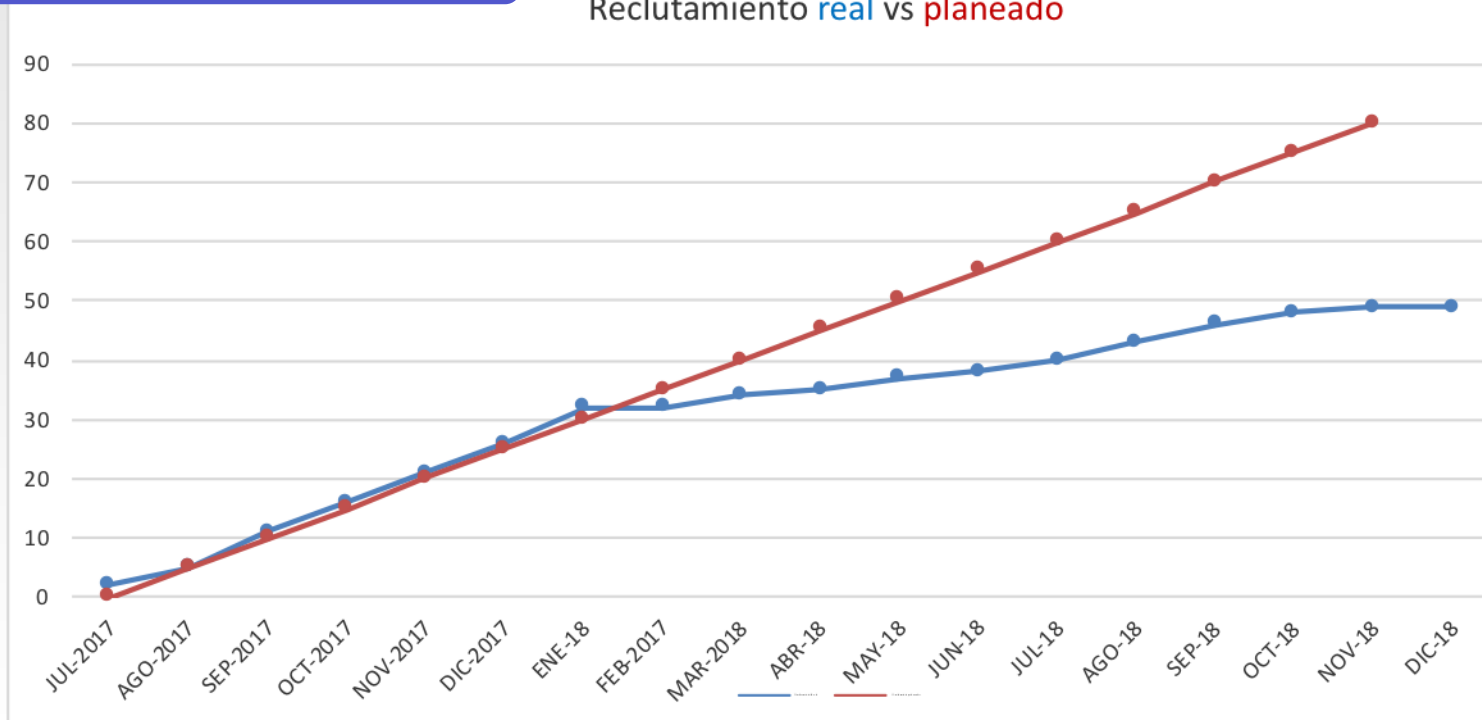
## Activos

1. Hospital Clínic Barcelona (Dra. Pineda) 29/06/17
2. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander (Dr. López)
3. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, HUFA, Alcorcón (Dr. Mielgo)
4. Hospital La Fe, Valencia (Dr. Díaz Beveridge)
5. Centro Integral Oncológico Clara Campal, CIOCC, Madrid (Dr. García-Donas)
6. Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Dra. Vaz)
7. Complejo Hospitalario de Navarra (Dra. Lecumberri)
8. Hospital 12 Octubre, Madrid (Dr. Sepúlveda)
9. Hospital Clínico Valladolid (Dr. López Castro)
10. Hospital Provincial de Castellón (Dr. De Las Peñas)
11. Hospital La Paz, Madrid (Dra. Rodríguez-Salas)
12. Hospital Virgen de La Macarena, Sevilla (Dr. Virizuela)
13. Hospital Clínico Santiago de Compostela (Dr. López López)
14. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (Dra. Valverde)
15. Hospital Virgen de la Salud, Toledo (Dr. Medina)

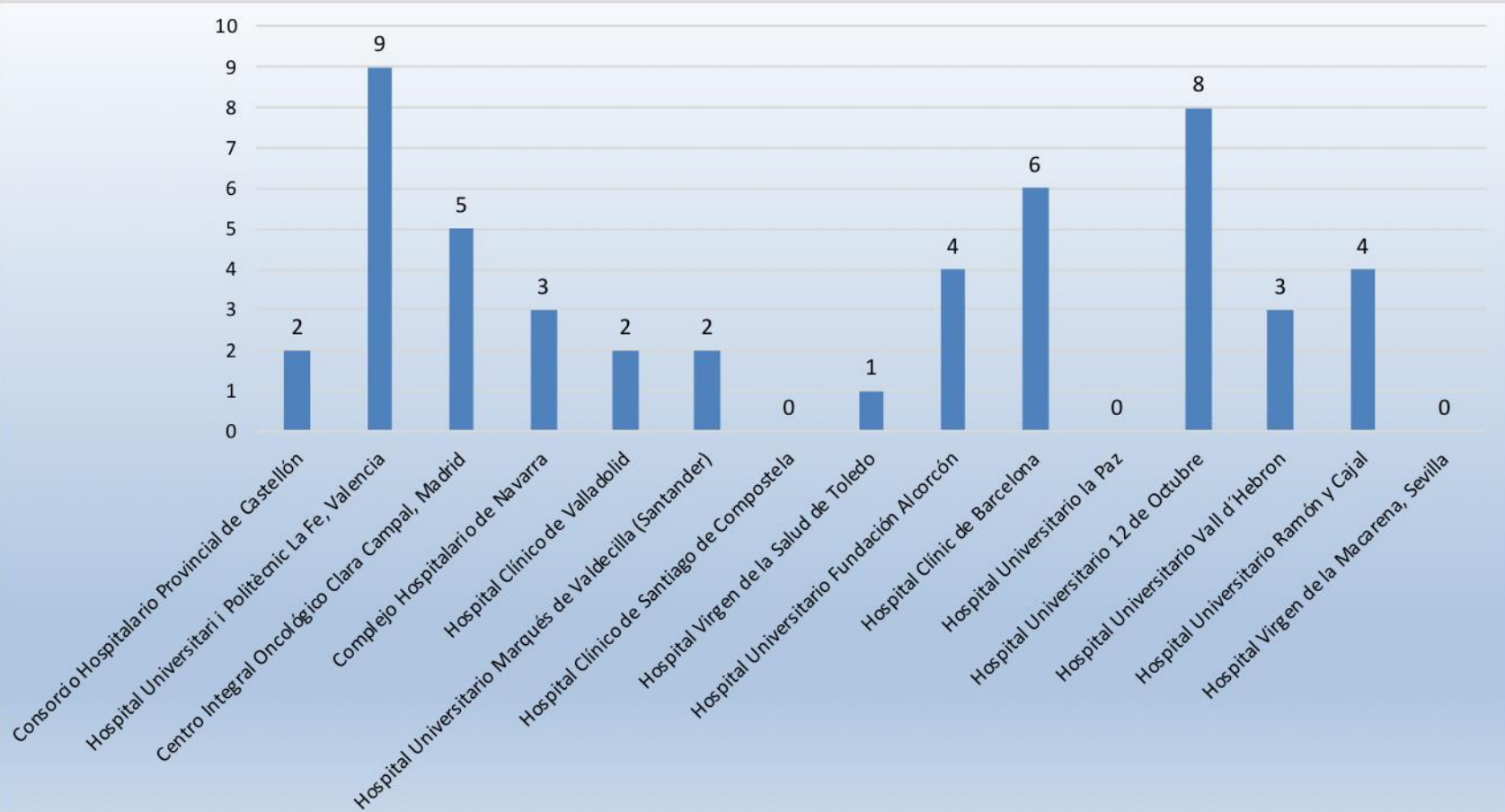
# Ritmo de reclutamiento

1<sup>er</sup> paciente: 3/07/17

Reclutamiento **real** vs **planeado**



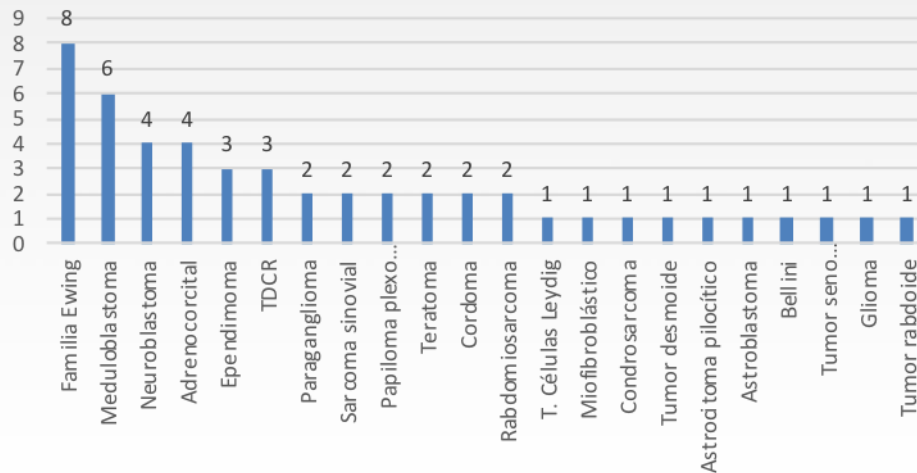
# Reclutamiento por centros



# Nivo-rare: pacientes incluidos

Nº firmado CI	Nº iniciado tto	Fallo screening	En screening	En tratamiento	Discontinua ción	SAEs	Exitus
49	44	5	1	13	3	14	1

## Tipos de tumores



# Proyectos inmunoterapia en tumores pediátricos

## iMATRIX Trial

**ATEZOLIZUMAB**



**PEDIATRIC**  
gated phase 1-2

*preclinical  
assessment for  
pediatric use*

Pacientes <30 años



Adult Phase 1-2 Studies

**Phase 1**  
PK/Safety

**Phase 2**  
Safety + Early Efficacy

**Phase 2**  
Additional Cohort Expansion

**Pivotal trial**

Gate 1

Gate 2

Gate 3

**Tumor A**

Efficacy / Safety signal?



Additional Cohort Expansion

**Tumor B**

Efficacy / Safety signal?



Additional Cohort Expansion

**Tumor C**

Efficacy / Safety signal?



Additional Cohort Expansion

**molecule 1**

**molecule 2**

**molecule 3**

# Patients

- As of February 1, 2017, a total of 85 patients have been enrolled, and 82 have been treated
- Median age at inclusion: 14 years (range, 2–29); 12% of patients were aged 2–<6 years, 19% were aged 6–<12 years, 48% were aged 12–<18 years, and 21% were aged 18–<30 years
- 46 patients (54%) were male
- Baseline Lansky/Karnofsky Performance scores: 60 (n=2); 70 (n=9); 80 (n=12); 90 (n=18); 100 (n=36); missing (n=8).

Tumor type	Number of patients (%)
Osteosarcoma	12 (14)
Ewing sarcoma	11 (13)
Neuroblastoma	11 (13)
Rhabdomyosarcoma	10 (12)
Soft tissue sarcoma	10 (12)
Wilms tumor	10 (12)
Hodgkin lymphoma	9 (11)
Non-Hodgkin lymphoma	3 (4)
Other	9 (11)



# PD-L1 immunohistochemistry and CD8+ status by tumor type

- Among the available samples, the majority of tumors, except for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma tumors, had no PD-L1 expression with TC and IC scores of 0
- All of the available Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma samples had high PD-L1 expression (TC2/3 and IC2/3)
- Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients also had the highest percentages of CD8+ cells within the tumor

Tumor type	PD-L1 IC/TC expression, n (%)					Percentage of CD8+ cells in the central area of the tumor	
	n	High expression	Low expression	No expression	Not analyzed	n	Median (range)
Osteosarcoma	10	0	1 (10)	5 (50)	4 (40)	8	0.12 (0–1.6)
Ewing sarcoma	11	0	0	7 (64)	4 (36)	9	0.14 (0–2.1)
Neuroblastoma	11	0	0	9 (82)	2 (18)	11	0.13 (0–0.9)
Soft tissue sarcoma	10	1 (10)	1 (10)	5 (50)	3 (30)	8	0.14 (0–3.7)
Rhabdomyosarcoma	10	0	1 (10)	8 (80)	1 (10)	9	0.10 (0–0.3)
Wilms tumor	10	0	2 (20)	3 (30)	5 (50)	6	0.40 (0–1.3)
Hodgkin lymphoma	9	5 (56)	0	0	4 (44)	9	3.18 (0.8–6.3)
Non-Hodgkin lymphoma	3	2 (67)	0	0	1 (33)	2	4.01 (2.7–5.4)

PD-L1 expression defined as follows: high expression is IC2/3 and TC2/3; low expression is IC1 or TC1; and no expression is IC0 and TC0.

# Objective response

- Two out of the nine patients with Hodgkin lymphoma, and one out of the eleven patients with Ewing sarcoma, had a partial response (PR) to atezolizumab
- One patient with soft tissue sarcoma (an atypical rhabdoid tumor) had an unconfirmed PR

## Conclusions

- The pharmacokinetic and safety profiles of atezolizumab in pediatric and young adult patients are similar to those seen in adults. Further research is needed to confirm the trend of lower exposure in young children
- Preliminary anti-tumor activity was seen in patients with Hodgkin lymphoma, one patient with Ewing sarcoma, and a patient with an atypical malignant rhabdoid tumor
- Most pediatric solid tumors have low PD-L1 expression and low CD8+ infiltration
- New cohorts have been opened that are currently enrolling patients with rhabdoid tumors and atypical teratoid rhabdoid tumors

# Conclusiones

- **La inmunoterapia (IO) está suponiendo un cambio de paradigma en el tratamiento de gran variedad de tipos tumorales**
- **Se ha demostrado la eficacia de la IO en ensayos clínicos en algunos tipos de tumores raros**
  - Carcinoma de Merkel: Aprobación EMA de Avelumab
  - Carcinoma escamoso de canal anal
- **A pesar de ello, la mayoría de investigación de IO sobre tumores raros parte de investigadores independientes y/o instituciones**
- **Hay 13 ensayos clínicos de IO en marcha en pacientes con tumores raros**
  - La mayoría promovidos en EEUU
  - El GETHI da su aportación con el estudio Nivo-rare sobre tumores pediátricos del adulto

# Conclusiones

- **La mayoría de ensayos de IO sobre tumores raros son estudios Fase II con esquemas de tratamiento ya estudiados/aprobados en otros tumores “frecuentes”**
- **Se siguen utilizando diseños y objetivos primarios de los estudios clásicos**
  - ORR como objetivo principal
- **Las mejores opciones para realizar ensayos clínicos con IO en tumores raros son**
  - Estudios “basket” de varios tumores con esquema adaptativo según resultados
  - Estudios “umbrela” basados en la presencia de biomarcadores moleculares
  - Diseños adaptativos
- **La ORR no parece ser el mejor indicador de eficacia en IO, por lo que se deberían utilizar otros instrumentos de medida como los iRECIST, tasa de beneficio clínico, supervivencia libre de progresión a X tiempo...**

thank  
you