

1.- Presentación del proyecto

Nombre del proyecto: **Desarrollo de terapias combinadas con inmunoterapia para tumores sólidos pediátricos**

Hospital: Fundación de Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús

Investigador/a Principal: Dr. Lucas Moreno

Colaboradores: Dr. Francisco Bautista, Dña. Esther Redondo

Disclosures

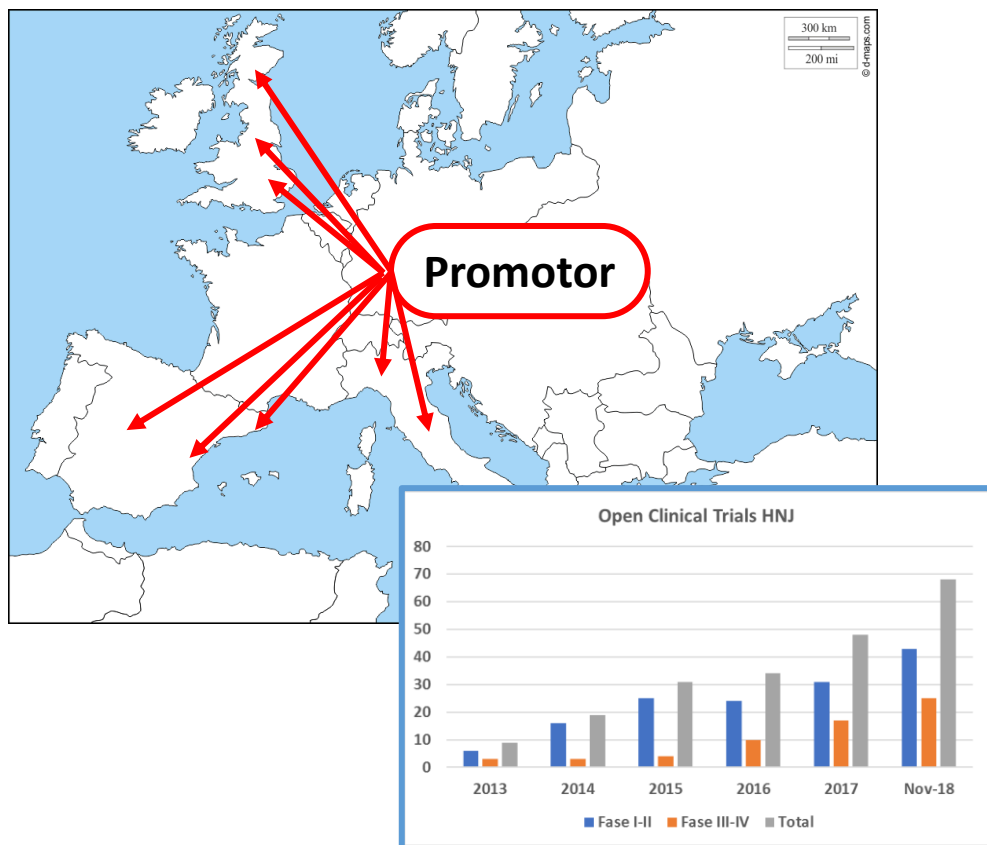
- **Consulting or advisory role: Novartis, AstraZeneca, Roche Genentech, Bayer, Amgen, MundiPharma, Oncokids**
- **Honoraria from Celgene and Novartis for educational events**
- **Travel expenses: MundiPharma, Celgene, Amgen**
- **I am member of the Executive Committee of SIOPEN, non-profit organisation that receives royalties for the sales of dinutuximab beta**
- **My institution (not me) receives funding for conducting industry-sponsored clinical trials**

2.- Necesidades previas del proyecto

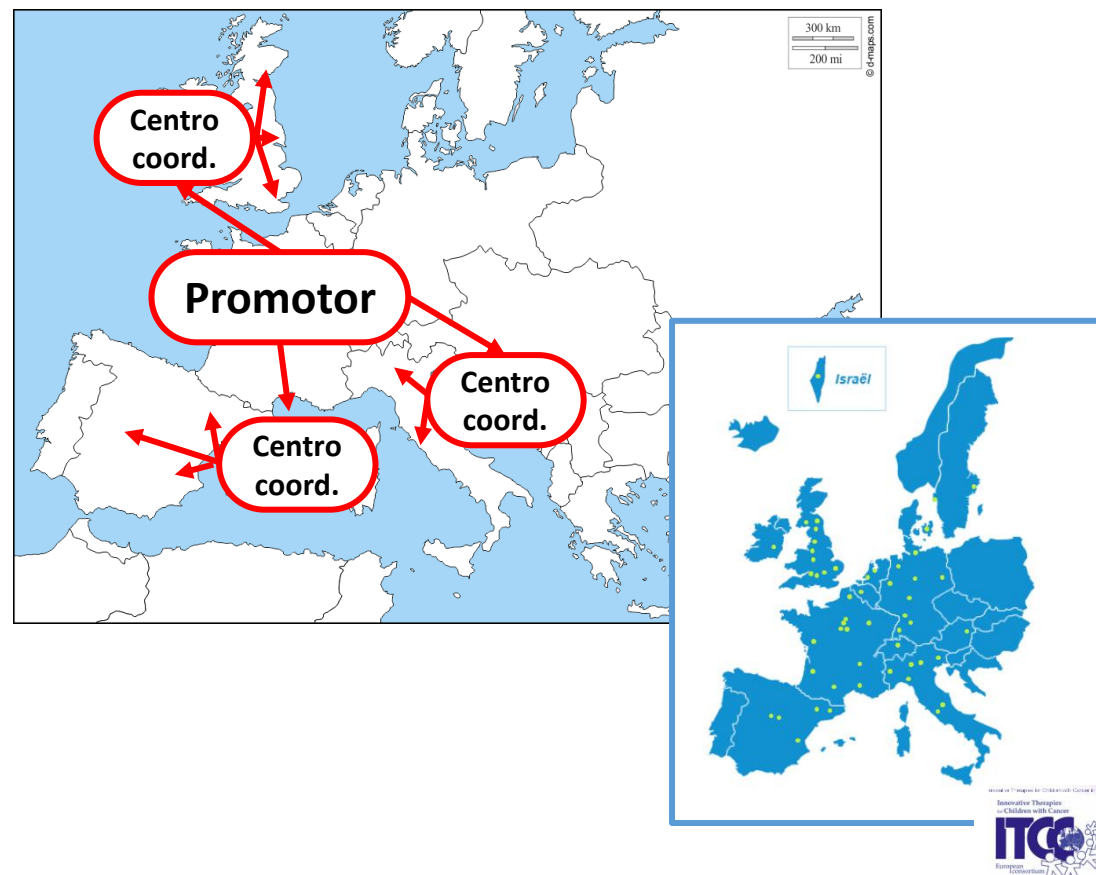
**Falta de opciones y acceso a nuevos fármacos en España para
pacientes con cáncer infantil en los que falla el tratamiento de
primera línea**

Barreras para realizar ensayos clínicos en cáncer infantil

Ensayos clínicos comerciales



Ensayos clínicos no comerciales



3.- ¿En qué os ayuda APU?

	ESMART	BEACON	CRISP
Costes regulatorios (puesta en marcha, monitorización...)	✓		✓
Data manager / study coordinator time	✓	✓	✓
Traducciones documentación	✓		
Gastos de coordinación ensayo clínico		✓	

4.- Logros

Centros ITCC españoles para hacer ensayos fase 1/2, 5 centros en España

Centros Fase 1, La Fe y Niño Jesús

Centros de formación en Drug Development, La Fe y Niño Jesús

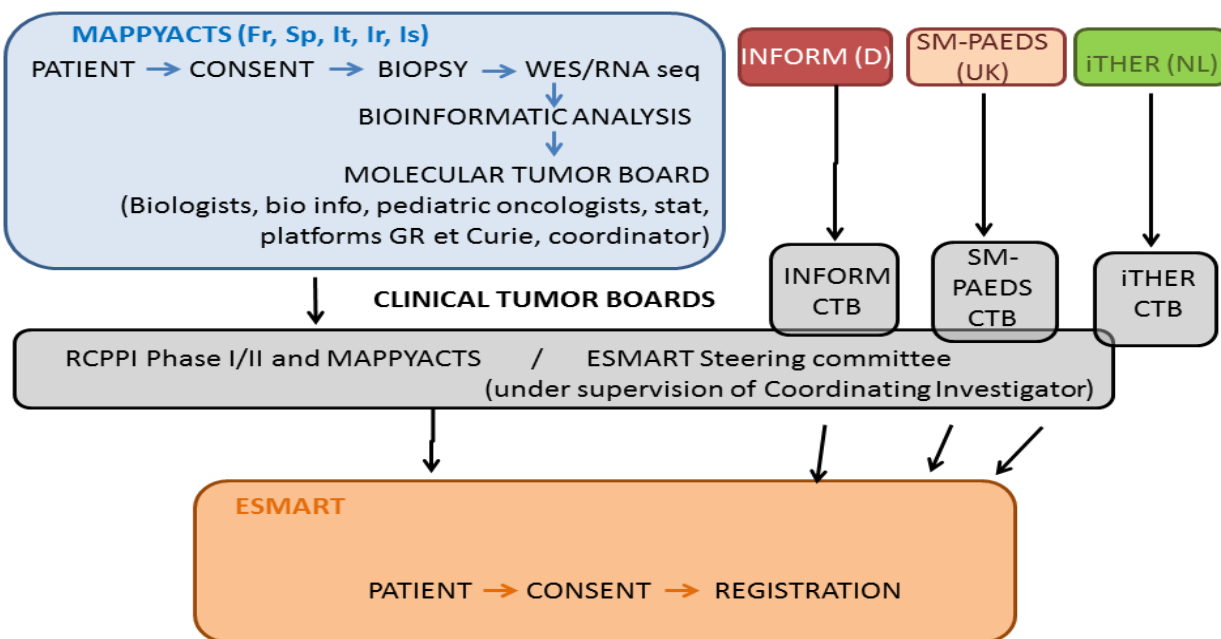
Acreditación por el ITCC como Centro Coordinador Nacional

- Primero el Hospital La Fe (BEACON, LTI, Inotuzumab, ...)
- En 2018, Vall d'Hebron y Hospital Niño Jesús

ESMART – Medicina de Precisión

Protocol 3.0

ARM	Pathway	Target	Treatment	Enrichment	Pharma	Investigator
Arm A	Cell Cycle	CDK4/6	Ribociclib + TOTEM*	50%	 NOVARTIS	Francisco Bautista
Arm C	DNA repair	WEE1	AZD1775 + Carboplatin	50%		Francisco Bautista
Arm D		PARP	Olaparib + Irinotecan	50%		Susanne Gatz
Arm I	Metabolic pathway	IDH2	AG-221	100%		Stephane Ducassou
Arm J	Immune checkpoints	PD1 + KIR	Nivolumab + Lirilumab	NA		Nicolas Andre



- MAPPYACTS se iniciará en marzo 2019 (VDH)
- Enmienda protocolo v3.0 en marzo 2019
- ESMART ya abierto en Francia y Holanda

Presentado en AACR 2017:

→ 174 pacientes → 104 analizados → 76 material ok → 58 alteración → 21 entraron ESMART

CRISP – Terapia dirigida: Crizotinib combinaciones para tumores ALK+

Study design dose escalation

Stratum 1

ALCL: Crizotinib 150 mg/m² bid is effective, no dose escalation - need to identify dose of VBL safe/PK/no interactions by dose escalation of Vinblastine

Crizotinib (mg/m ² BID)	
-1	100
Start	150
2	200
3	280

Vinblastine (mg/m ²) once weekly	
-1	3.0
Start	4.5
2	6.0

Stratum 2

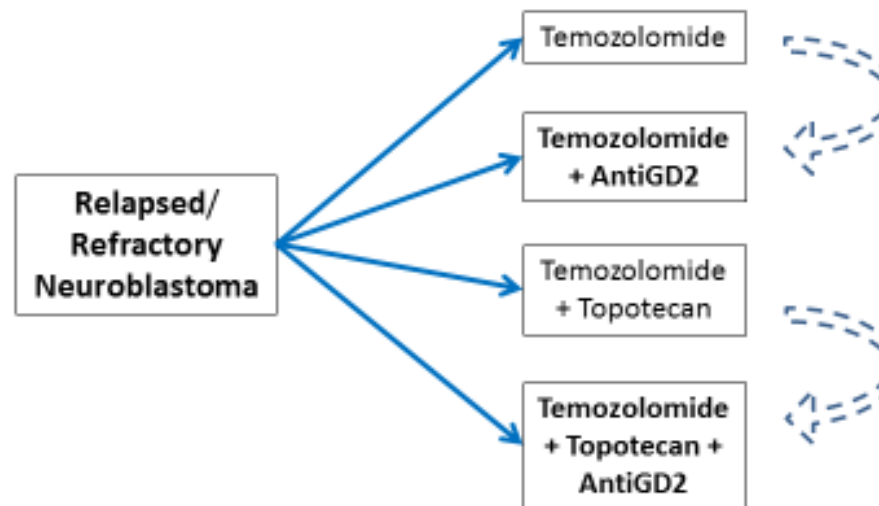
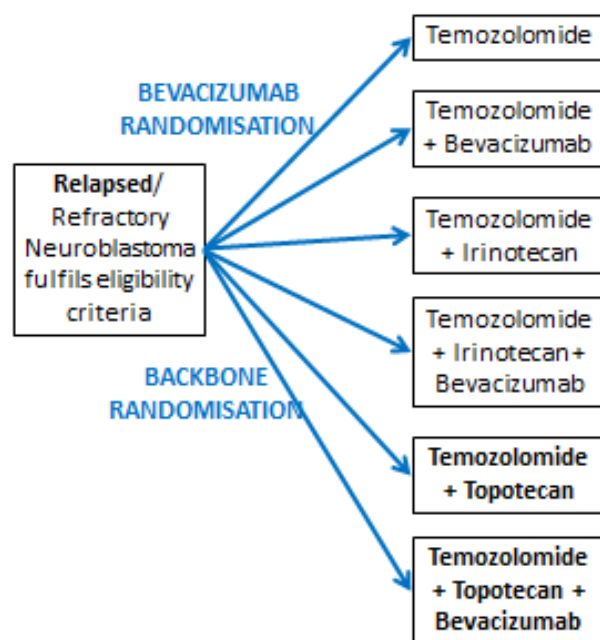
RMS/NBL: Active dose of crizotinib not known (no dose for single agent, start 150 mg/m² bid).
Temsirrolimus is quite toxic as single agent so will use 75% of normal dose (60 mg/m² once weekly)

Stratum 3

IMT/other ALK/ROS1/MET aberrancy: RP2D of crizotinib as per Mosse = 280 mg/m² for monotherapy

- Primera idea 2013, ensayo abierto 2018
- Ningún ensayo con inhibidor de ALK actualmente disponible en España
- Mejor combinación que single agent
- Datos preclínicos y biológicos muy potentes que apoyan las combinaciones en linfoma anaplásico, neuroblastoma y otros tumores ALK+ (sarcomas, tumor miofibroblástico)
- Ensayo en evaluación por AEMPS y CEIm
- Apertura en <3 meses, HNJ, H La Fe y VDH

BEACON – Combinaciones para Neuroblastoma



- Idea en 2008 – inicio en 2013. ¡¡160 pacientes!!
- Irinotecán – completada, datos en mid-2019
- Bevacizumab – completada, datos en end-2020

- Combinación quimio + antiGD2 presentada 2016 por COG y St. Jude: ↑ Tasa de respuestas
- No disponible en España
- Enmienda BEACON aprobada UK, apertura en España <6 meses

5.- Visión de futuro

- Necesitamos mejorar los tiempos para abrir ensayos académicos, a nivel nacional e internacional, y el acceso a nuevos fármacos
- Necesitamos más ensayos clínicos para asegurarnos de que TODOS los pacientes de nuestro país son considerados y tienen una opción de participar en un ensayo
- Hay que aprovechar el gran desarrollo de los ensayos académicos incluyendo terapias avanzadas en España
- El aumento en actividad de ensayos fase I y la mejor investigación preclínica están haciendo que haya muchos más fármacos exitosos que pasan a fase 2 y 3 y están más cerca de desarrollarse para todos los pacientes globalmente

6.- Agradecimientos

Asociación Pablo Ugarte y organizadores

- **Victoria Castel y Andy Pearson**
- **Clinical Trials Unit at Hospital Niño Jesús**
- **University of Birmingham (Pam Kearns, Keith Wheatley & BEACON team)**
- **ITCC Clinical Trials Committee (Gilles Vassal, Birgit Georger, Michel Zwaan)**
- **SIOPEN (Dominique Valteau Couanet, Ruth Ladenstein, Angelika Eggert, Cormac Owens, Giuseppe Barone, Juliet Gray, Gudrun Schleiermacher)**
- **SEHOP (Ana Fernández Teijeiro, Adela Cañete)**
- **INRG & COG (Sue Cohn, Meredith Irwin, Julie Park)**
- **Dana Farber Cancer Institute, Boston (Lisa Diller, Wendy London, Steve Dubois)**
- **Patients, families and advocates**



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICAS

