



## **Proyecto “Desarrollo de terapias combinadas con inmunoterapia para tumores sólidos pediátricos: ensayos ESMART y BEACON”**

### **Antecedentes**

Los sarcomas óseos, sarcomas de partes blandas y el neuroblastoma suponen una de las principales causas de mortalidad en niños y adolescentes. Particularmente los casos metastásicos, con marcadores genómicos como la amplificación de *MYCN*, aquellos casos refractarios al tratamiento o que experimentan recaída tienen unas cifras de supervivencia muy pobres. Por tanto, son necesarios nuevos medicamentos para mejorar las cifras de supervivencia y disminuir la carga de toxicidades a largo plazo.

El tratamiento actual utiliza quimioterapia con fármacos descubiertos hace más de 40 años. De los cientos de fármacos en desarrollo contra el cáncer de los adultos, ninguno se ha utilizado con éxito en estos tumores letales. Ejemplos recientes los encontramos en la revolución que fármacos anti-PD-1 (Programmed Death-1) y anti-PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) están teniendo en el tratamiento de diversos tumores en adultos, o el tratamiento de los melanomas con mutaciones de BRAF V600 mediante inhibidores farmacológicos de BRAF, avances que escasamente han llegado al cáncer infantil.

Los retos para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer infantil incluyen: 1) la falta de acceso a nuevos fármacos (rechazo de la industria farmacéutica), 2) las diferencias en los tumores infantiles respecto a los adultos, 3) la diferente fisiología y farmacología de la población pediátrica, 4) la falta de buenos modelos preclínicos para probar los nuevos fármacos y 5) falta de incorporación de la biología tumoral en los ensayos clínicos.

Hasta ahora, los fármacos sólo se probaban en niños una vez que estaban aprobados para adultos, implicando retrasos en el acceso a los nuevos fármacos de entre 5 y 10 años. Para poder acelerar la introducción de estos candidatos en oncología pediátrica es preciso hacer estudios de laboratorio que seleccionen los mejores fármacos que deben ser evaluados en ensayos clínicos. Para curar más niños con cáncer es esencial que los nuevos fármacos se desarrollen dirigidos contra las vulnerabilidades y alteraciones moleculares de cada tipo de cáncer.

Nuestra estrategia para desarrollar nuevos fármacos se basa en conocer en profundidad los nuevos medicamentos y sus dianas en las células tumorales, junto con una evaluación muy extensa en el laboratorio en modelos específicamente pediátricos, que después lleve a ensayos clínicos en la población infantil para determinar la dosis, confirmar el mecanismo de acción, optimizar su mejor uso (ya sea como tratamiento único o más probablemente, como componente de una combinación de diversos fármacos), y seleccionar los pacientes de acuerdo a las características biológicas de sus propios tumores: en resumen, la medicina personalizada en Oncología Pediátrica.

A pesar de numerosos avances en investigación preclínica, muy pocos de estos avances se han trasladado a la clínica para el beneficio de los pacientes con sarcomas y neuroblastoma que continúan presentando una tasa inaceptable de recaídas y fallecimiento por su



enfermedad. En años recientes se han identificado alteraciones genómicas recurrentes, pero su validez clínica se debe validar en ensayos clínicos prospectivos. El consorcio internacional ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) ha conseguido llevar a la fase I pediátrica más de 30 nuevos fármacos. A pesar de que antes de 2010 la actividad de ensayos clínicos en fase 1-2 para el cáncer pediátrico era prácticamente nula, en los últimos 5 años cuatro centros se han incorporado al consorcio ITCC (La Fe, Vall d'Hebron, Niño Jesús y Sant Joan de Deu), dos de ellos acreditados como centros fase 1 (La Fe y Niño Jesús) y el número y participación en ensayos clínicos ha aumentado significativamente. A pesar de ello, muchos de los pacientes con tumores refractarios o en recaída todavía no tienen acceso a nuevos fármacos. Es necesario que los investigadores españoles se sumen a los estudios europeos en fase 1 y 2 para entre todos conseguir mejorar la situación actual de falta de ensayos y falta de acceso a nuevos fármacos.

Específicamente, para poder trasladar a la práctica clínica los nuevos hallazgos de la investigación es preciso 1) llevar a cabo ensayos clínicos en fase precoz (fase 1 y fase 2) que evalúen en pacientes los nuevos fármacos; 2) identificar las mejores estrategias de combinación, integrando las terapias moleculares con la inmunoterapia y 3) desarrollar biomarcadores que permitan predecir los sub-grupos moleculares con mayor posibilidad de éxito.

Dado el creciente interés en la inmunoterapia frente al cáncer cabe subrayar el éxito en los primeros estudios preclínicos y clínicos en sarcomas y neuroblastoma de diversas estrategias con inmunoterapia. En el neuroblastoma, ya se han incorporado a la primera línea del tratamiento los anticuerpos monoclonales anti-GD2 que recientemente han obtenido aprobación regulatoria por la FDA (Food & Drug Administration) y EMA (Agencia Europea del Medicamento). Además, recientemente se ha comunicado un estudio del Children's Oncology Group donde la combinación del anti-GD2 con quimioterapia convencional resultó en una mejora significativa de la actividad antitumoral de la combinación en comparación con la quimioterapia sola que se utilizaba previamente (Mody ASCO2016). En nuestro país, el grupo liderado por el Dr. Ramirez ha desarrollado la viroterapia oncolítica con CELYVIR, un virus oncolítico vehiculizado por células mesenquimales con significativa eficacia antitumoral en neuroblastoma que ahora se está desarrollando para sarcomas. En sarcomas hay datos iniciales preclínicos demostrando el papel de PD1/PD-L1 como diana terapéutica. Diversos virus oncolíticos se han probado en sarcomas óseos y de partes blandas en estudios in vitro e in vivo con resultados prometedores.

Recientemente, con la llegada de los inhibidores del immune check point (anti-PD-1 y anti-PD-L1), numerosos ensayos clínicos se han puesto en marcha combinando inmunoterapia con quimioterapia convencional y con terapias dirigidas.

El ensayo clínico ESMART desarrollado por el consorcio ITCC va a evaluar terapias moleculares con diversos inhibidores (ribociclib, olaparib, AZD2014) e inmunoterapia con nivolumab. Este es el primer ensayo europeo que utiliza un sistema de medicina personalizada para asignar los tratamientos, es decir, se realiza un perfil molecular del tumor del paciente y según las alteraciones genómicas que se observen, se asigna la terapia molecular o inmunoterapia



El ensayo BEACON-Neuroblastoma del que el IP de este proyecto es el International Chief Investigator es el primer ensayo clínico aleatorizado para el tratamiento del neuroblastoma en recaída/refractario que se lleva a cabo en Europa. Este estudio se ha puesto en marcha en 30 hospitales de 8 países europeos desde 2013 y está aproximadamente a la mitad de su reclutamiento. Este ensayo se ha convertido en la plataforma europea para evaluar nuevos fármacos, y va a ser modificado para incluir inmunoterapia con anticuerpos monoclonales antiGD2 en combinación con quimioterapia.

En conclusión, es necesario desarrollar tratamientos con inmunoterapia para los tumores sólidos pediátricos. Estos dos ensayos fase 1 y 2, ESMART y BEACON son ensayos cruciales a nivel europeo permitirán evaluar los nuevos tratamientos e integrarlos con el tratamiento convencional, para finalmente conseguir mejorar las cifras de supervivencia de estos tumores.

## **Objetivos**

### Ensayo clínico ESMART

- Objetivo principal: Definir o validar la dosis recomendada para estudios fase 2 en niños y adolescents con cáncer refractario o en recaída para las distintas ramas en la primera fase y posteriormente determinar la actividad antitumoral de las distintas ramas y combinaciones del estudio.

### Ensayo clínico BEACON

- Objetivo principal: evaluar la actividad (medida como tasa de respuesta) de la inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal anti-GD2 CHO14.18 en combinación con quimioterapia basada en temozolomida en pacientes con neuroblastoma en recaída o refractario

## **Metodología**

### **Diseño:**

El ensayo clínico ESMART es un ensayo clínico no comercial desarrollado por el consorcio europeo ITCC con el fin de incorporar la medicina personalizada en el tratamiento de los tumores sólidos pediátricos. En este ensayo, todos los pacientes se realizan un perfil molecular del tumor, y según las alteraciones genómicas encontradas, se asigna una rama de tratamiento con terapia molecular o inmunoterapia. En este estudio se van a evaluar los siguientes fármacos en tumores pediátricos: ribociclib, inhibidor de CDK4/6; olaparib, inhibidor de PARP; AZD2014, inhibidor de TORC1/2; AZD1775, inhibidor de Wee1 y nivolumab, inhibidor del immune checkpoint control PD1.

El ensayo está promovido por el Institut Gustave Roussy y se abrirá en España a finales de 2016 y la unidad CNIO-HNJ actuará como coordinador nacional. El Dr. Francisco Bautista de la Unidad CNIO-HNJ es parte del comité internacional de expertos que desarrolla el protocolo y será el coordinador nacional. Para su puesta en marcha en dos centros españoles (La Fe de Valencia y Niño Jesús) es preciso dedicar recursos específicos a la apertura del ensayo en nuestro país.



#### Tareas a desarrollar

- Puesta en marcha del ensayo clínico:
  - Desarrollo de hoja de información y consentimiento informado
  - Envío de documentación a Comité Ético y Agencia Española del Medicamento
  - Aprobaciones y puesta en marcha en los diversos hospitales
- Desarrollo del ensayo:
  - Reclutamiento de pacientes
  - Recogida y entrada de datos en base de datos
  - Monitorización y auditoría de ensayos clínicos
  - Informes anuales de seguridad y de reclutamiento
- Al cierre del ensayo:
  - Informes de cierre a autoridades reguladoras
  - Análisis de resultados y publicación

Ensayo clínico BEACON. Este ensayo está actualmente en marcha y su cierre se planea para 2017. Sin embargo, dada la necesidad de evaluar nuevas combinaciones y añadir nuevos medicamentos al tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo, es preciso modificarlo y prolongarlo para poder evaluar el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-GD2. Este ensayo es promovido por la Universidad de Birmingham con el Dr. Lucas Moreno como International Chief Investigator. En España La Fe de Valencia actúa como co-promotor a nivel nacional. El estudio está abierto en tres centros (Niño Jesús, Vall d'Hebron y La Fe) y se ampliará a dos centros más (Cruces y Virgen del Rocío) para poder acceder a más pacientes. Actualmente se necesita más apoyo para poder mantener el estudio abierto y evaluar el nuevo medicamento anti-GD2.

#### Tareas a desarrollar

- Modificación del ensayo clínico actual para incorporar inmunoterapia con anti-GD2
  - Desarrollo del protocolo del ensayo clínico
  - Desarrollo de biomarcadores de respuesta inmune al tratamiento con anti-GD2
  - Desarrollo de hoja de información y consentimiento informado
- Desarrollo del ensayo:
  - Reclutamiento de pacientes
  - Recogida y entrada de datos en base de datos
- Al cierre del ensayo:
  - Análisis de resultados y publicación

Para poder desarrollar estos objetivos y tareas, la Unidad CNIO-HNJ precisa incorporar una persona en el puesto de Coordinador de Ensayos Clínicos