



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

Newsletter |

Noviembre 2021



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

Estudios GEMCAD

*LOS PROYECTOS Y PUBLICACIONES EN LA NEWSLETTER DEBERÁN SER ACTUALIZADOS DE FORMA PERIÓDICA (BIMENSUAL).
SERÁN RESPONSABLES DE LA ACTUALIZACIÓN LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES Y LOS COORDINADORES DE LOS 3 GRUPOS DE TRABAJO.*

ESOFAGO-GÁSTRICO/PÁNCREAS

COLON ADYUVANTE Y AVANZADO

RECTO Y CANAL ANAL



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

ESOFAGO-GÁSTRICO/PÁNCREAS

ESTUDIOS FINALIZADOS

GEMCAD 1003: Estudio de inducción con gemcitabina-RDT y erlotinib en pacientes con c. páncreas y enfermedad resecable. Coordinador Dr. Maurel

Publicado en Cancer Chemotherapy Pharmacology [LINK ARTÍCULO](#)



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

COLON

ESTUDIOS FINALIZADOS

- Co-expression of p-IGF-1R and MMP7, modulates panitumumab and cetuximab efficacy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients . Coordinador Dr. Maurel.
Publicado en Neoplasia 2018. [LINK ARTÍCULO](#)
- Prospective biomarker study in advanced RAS wild-type colorectal cancer. POSIBA trial. (GEMCAD 10-02). Coordinadores Dr. García-Albéniz, Dr. Maurel.
Publicado en Oncologist 2019. [LINK ARTÍCULO](#)
- GEMCAD 1702T - Translational study of mutations in ctDNA in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy + anti-EGFR in first line in the phase II studies POSIBA and PULSE. Coordinador Dr. Maurel. Publicado en JCO Precision Oncology [LINK ARTÍCULO](#)
- Correlation of RECIST, computed tomography morphological response, and pathological regression in hepatic metastasis secondary to colorectal cancer: the AVAMET study. Dra. Ruth Vera.
Publicado en Cancers 2020. [LINK ARTICULO](#)



RECTO y CANAL ANAL

ESTUDIOS FINALIZADOS

GEMCAD 1402 - RIA

Phase II randomized trial of induction FOLFOX vs FOLFOX plus afibbercept followed by CRT in high risk rectal adenocarcinoma - RIA

Dr. Carlos Fernández-Martos

Publicado en Jama Oncology.

GEMCAD 0902 - VITAL

VITAL Phase II Study: Upfront 5-fluorouracil, mitomycin-c, panitumumab and radiotherapy treatment in non-metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal (GEMCAD 09-02)

Dr. Jaime Feliu

Publicado en Cancer Medicine.

GEMCAD 1803T

Biomarcadores pronósticos estudio RIA en biopsia líquida

Dra. Montagut / Dr. Fernández Martos

Publicado en Clin Cancer Research (Vidal et al. Clin Cancer Res 2021).



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

RECTO Y CANAL ANAL

ESTUDIOS FINALIZADOS

GEMCAD 1403-T: Estudio de biomarcadores de resistencia en canal anal en el estudio GEMCAD 09-02.
Estudio Vital. Coordinador Dr. Ghanem

Genetic profile and functional proteomics of anal squamous cell carcinoma: a proposal of a molecular classification. Mol Cell Proteomics. 2020 Apr;19(4):690-700.

[LINK ARTICULO](#)

Comprehensive characterization of the mutational landscape in localized anal squamous cell carcinoma
Translational oncology, 13(7), 100778

[LINK ARTICULO](#)



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

COLON

**ESTUDIOS
EN MARCHA**



GEMCAD 1401 | EPA-SP: Estudio observacional para evaluar la eficacia del uso inicial vs diferido de las terapias dirigidas, en cáncer de colon metastásico.
Coordinadores: Dres. Maurel, Feliu, García-Albéniz

- **ESTADO DEL ESTUDIO**

- CONTINUAMOS EN EL PERIODO DE **ANÁLISIS DE LA BASE DE DATOS**.
- SE HAN REALIZADO YA 3 **VIDEOCONFERENCIAS** EN LAS QUE HAN PARTICIPADO VÍCTOR SAPENA (ESTADÍSTICO DEL H. CLÍNIC DE BARCELONA), XABIER GARCÍA-ALBENIZ (INVESTIGADOR COORDINADOR METODOLÓGICO), JOAN MAUREL (INVESTIGADOR COORDINADOR CLÍNICO) Y MARÍA-JOSÉ FERRÉ (RESEARCH ASSISTANT DEL ESTUDIO) LOS DÍAS **08/09/2021, 06/10/2021 Y 10/11/2021** PARA TRATAR ESTE TEMA
- ESTAMOS PENDIENTES DE REALIZAR UNA **PRÓXIMA VC EN DICIEMBRE** PARA PONER EN COMÚN LOS **RESULTADOS INICIALES** Y SEGUIR **DESARROLLANDO EL ANÁLISIS DE LA BASE DE DATOS** DEL ESTUDIO.



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 1602- AVEVAC - Phase I-II multicenter trial with avelumab plus autologous dendritic cell vaccine in pre-treated MSS metastatic colorectal cancer patients.

Coordinadores: Dres. Maurel, Benítez. | Laboratorio colaborador: Merck | CRO: MFAR

Se incluyeron 19 pacientes en la Fase I. El reclutamiento se cerró en Diciembre de 2019. El ensayo no ha continuado con la etapa I de la Fase II, ya que no se ha cumplido el objetivo establecido en el protocolo para la etapa 1 de la Fase II.

La Base de datos se cerró el día 31 de diciembre de 2020.

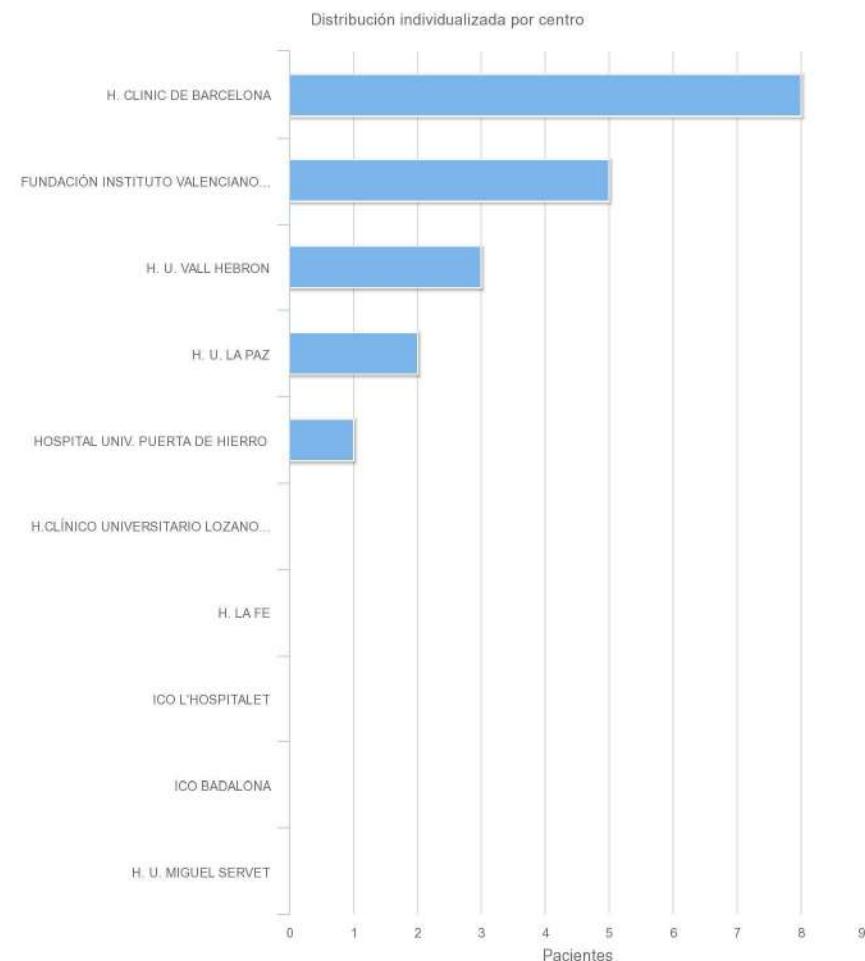
Se han realizado las visitas de cierre en todos los centros participantes en el ensayo.

Se han completado todos los análisis del estudio traslacional tanto de RNAseq, ELISA y citometría de flujo en sangre.

El CSR ICH3 validado y aprobado por Merck se ha enviado a las autoridades regulatorias.

Estudio presentado como ePoster en ESMO 2021.

El manuscrito ya está escrito y en revisión por Clinical Cancer Research. Una vez que los resultados hayan sido publicados en una revista científica, se publicarán los resultados en las BBDD de acceso público tal y como lo exige la normativa legal vigente.



A Phase I-II multicenter trial with avelumab plus autologous dendritic cell vaccine in pre-treated mismatch repair-proficient (MSS) metastatic colorectal cancer patients. GEMCAD 16-02 (AVEVAC trial)

442P

Maria Fernández-Burgos¹, Carlos Fernández-Martínez¹, María Elena Diaz Fernández¹, Carlos Villegas¹, Laura Pinedo¹, Nuria Rodríguez², Ana Ruiz³, Socorro Prado⁴, Juan Gómez⁵, Raquel Calzada⁶, Silvana Olivares⁷, Miquel Llorente⁸, Angels Grasa^{9,10}, Angeles García-Leristá¹⁰, Juan Ramón Ayuso¹⁰, María Encarnación¹¹, Daniel Santesteban-Ríos¹², Juan Márquez¹³.

¹Hospital Universitario Clínico de Valencia, Valencia, Spain; ²Hospital Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ³Hospital Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ⁴Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁵Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain; ⁶Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁸Hematology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁹Cancerology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ¹⁰Cancer Research Institute of Valencia, Autonomous University of Valencia, Valencia, Spain; ¹¹Autonomous Institute of Molecular Biology, National Science Council (NSC), Barcelona, Spain; ¹²Neuro-oncology Center for Research and Objective Diseases (CERON-KNE), Instituto Nacional de la Salud Carlos III, Madrid, Spain.



16-21 SEPTEMBER 2021

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is among the most frequent cancers worldwide and the second leading cause of cancer-related deaths in Western countries. Immune check-point blockade (ICB) showed clinical benefit in mismatch repair-deficient (MSI) metastatic CRC (mCRC) but not in mismatch repair-proficient (MSS) patients. Cancer vaccines with autologous dendritic cells (ADC) could be a complementary therapeutic approach to ICB as this combination has the potential to achieve synergistic effects.

PATIENTS & METHODS

This was a single arm Phase I/II multicentric open labeled, with translational sub-studies, to evaluate the safety, pharmacodynamics and anti-tumor effects of avelumab (anti-PDL1) plus ADC vaccine in heavily pre-treated (minimum 2 previous lines) MSS metastatic CRC patients.

Treatment consisted of **avelumab** at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks combined to **intradermal ADC vaccine** at days 1, 14, 28, 42 and 56, and thereafter every 6 months until disease progression (maximum of 5 additional doses) or unacceptable toxicity.

We planned to recruit 33 patients to detect an increase of 20% on 6-month PFS. An interim analysis (Simon design first-stage) recommended early termination because 2/19 (11%) were disease free at 6 months.

Samples (**tissue and liquid biopsies**) were collected **before** and **after 8 weeks** of treatment initiation, to evaluate pharmacodynamic changes:

- Cytokine and chemokine determination
- Immune phenotype of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)
- RNA-seq immune-metabolic signature.

Primary Objective

To determine **maximum tolerated dose (MTD)** of avelumab in combination with ADC vaccine in previously treated **MSS CRC** patients who have progressed at least to 2 chemotherapy lines.

Secondary Objective

To evaluate the **safety, tolerability** and the **efficacy** of **avelumab** in combination with **ADC vaccine**.

CONCLUSIONS

The combination with avelumab plus ADC vaccine is safe and well tolerated, increased the immune response but exhibited modest clinical activity. We did not find correlations between immune-metabolic micro-environments and clinical efficacy, which emphasize the complexity of the immune-system, but our study describes for first-time a post-therapy new metabolic rewiring, that if disrupted, would allow for drug vulnerability.

ACKNOWLEDGMENTS

Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD)
Grant FIS PI17/00732 - Instituto de Salud Carlos III.
Grant Premi FI de Residencia Emili Letang - Hospital Clínico de Barcelona.



RESULTS

A total of 28 patients were screened and 19 patients were included.

Safety

Combined therapy was safe and well tolerated, with no grade 3-4 toxicities. The most frequent adverse events were fatigue, diarrhea and flu-like symptoms.

Translational studies

Cytokine monitoring & Lymphocytic populations

Stimulation of immune response was observed with changes of cytokine levels after treatment (VEGFC, SDF1a, MCP1) (fig. 1), although no significant differences were observed on immune phenotype of lymphocyte subpopulations from PBMCs (data not shown).

RNA immune-signatures

To evaluate if treatment efficacy was related to previously published pro-immune signatures (GEP) or to our recently published immune-metabolic signature (IMMETCOLS), we analyzed baseline expression of both signatures (fig 3): 80% of patients are assigned to IMMETCOLS cluster 3 and 20% of patients to cluster 1.

We also evaluated the correlation of both signatures with response rate, progression free survival or overall survival (fig 3) and tumor biopsies before and after therapy in 5 patients, to analyze significant changes in both signatures (fig 4: 2 patients (01-007 and 01-012) changed GEP signature to GEP_H to GEP_L and 1 patient from GEP_L to GEP_H (01-11). In the IMMETCOLS signature one patient (01-011) converted from cluster 3 to cluster 1. Although no correlation was found in each of these end-points we noted significant changes between pre and post-therapy liver biopsies related to lipid metabolism and transport, inflammation and oxidative stress pathways (fig 5).



Figure 2. Immune-metabolic signature (IMMETCOLS) baseline expression (2A). Gene expression pro-immune signature (GEP) baseline expression (2B).

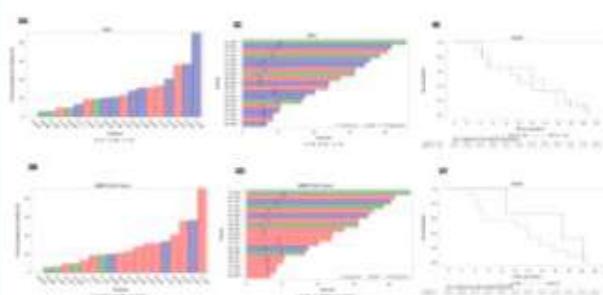


Figure 3. Correlation of both signatures GEP and IMMETCOLS with response rate (3A and 3B), PFS or OS (3C, 3D, 3E and 3F). Kaplan-Meier curves for OS with GEP and IMMETCOLS signatures.

Efficacy

- ✓ 4 pts (21,05%) experienced stable disease
- ✓ 10 pts (52,63%) had progressive disease
- ✓ 4 pts (21,05%) had hyper progressive disease
- ✓ 1 pt was not evaluable

Median PFS was 3.1 months [2.1 – 5.3 months].

Overall survival (OS) was 12.2 months [3.2 – 23.2 months].

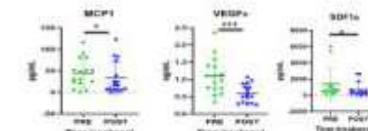


Figure 1. Changes in concentrations of cytokines comparing each patient baseline serum with that obtained at day 56 after treatment. Levels of cytokines of MCP1, VEGF-C and SDF1a chemokines were significantly changed.

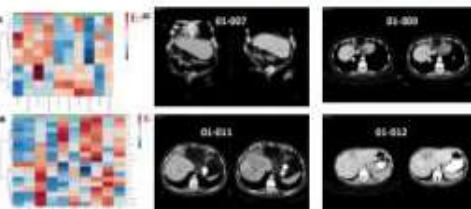


Figure 4. Liver biopsies before and after therapy (2-month evaluation) analyzed in both signatures: IMMETCOLS signature (4A) and GEP signature (4B). Radiological CT basally and at 2 month therapy (4C).

Gene

Gene name	Chromosome	Transcript	probeID	p-value	adj.p
ADRA2A	12	2247	3,000-12	3.00E-09	
ADRA2B	12	2257	2,700-12	2.81E-09	
ADRB1	12	2258	2,400-12	1.04E-09	
ADRB2	12	2259	3,300-12	1.09E-09	
ADRB3	12	2260	3,700-12	4.65E-09	
ADRB4	12	2261	3,700-12	4.65E-09	
ADRB5	12	2262	3,700-12	4.65E-09	
ADRB6	12	2263	3,700-12	4.65E-09	
ADRB7	12	2264	3,700-12	4.65E-09	
ADRB8	12	2265	3,700-12	4.65E-09	
ADRB9	12	2266	3,700-12	4.65E-09	
ADRB10	12	2267	3,700-12	4.65E-09	
ADRB11	12	2268	3,700-12	4.65E-09	
ADRB12	12	2269	3,700-12	4.65E-09	
ADRB13	12	2270	3,700-12	4.65E-09	
ADRB14	12	2271	3,700-12	4.65E-09	
ADRB15	12	2272	3,700-12	4.65E-09	
ADRB16	12	2273	3,700-12	4.65E-09	
ADRB17	12	2274	3,700-12	4.65E-09	
ADRB18	12	2275	3,700-12	4.65E-09	
ADRB19	12	2276	3,700-12	4.65E-09	
ADRB20	12	2277	3,700-12	4.65E-09	
ADRB21	12	2278	3,700-12	4.65E-09	
ADRB22	12	2279	3,700-12	4.65E-09	
ADRB23	12	2280	3,700-12	4.65E-09	
ADRB24	12	2281	3,700-12	4.65E-09	
ADRB25	12	2282	3,700-12	4.65E-09	
ADRB26	12	2283	3,700-12	4.65E-09	
ADRB27	12	2284	3,700-12	4.65E-09	
ADRB28	12	2285	3,700-12	4.65E-09	
ADRB29	12	2286	3,700-12	4.65E-09	
ADRB30	12	2287	3,700-12	4.65E-09	
ADRB31	12	2288	3,700-12	4.65E-09	
ADRB32	12	2289	3,700-12	4.65E-09	
ADRB33	12	2290	3,700-12	4.65E-09	
ADRB34	12	2291	3,700-12	4.65E-09	
ADRB35	12	2292	3,700-12	4.65E-09	
ADRB36	12	2293	3,700-12	4.65E-09	
ADRB37	12	2294	3,700-12	4.65E-09	
ADRB38	12	2295	3,700-12	4.65E-09	
ADRB39	12	2296	3,700-12	4.65E-09	
ADRB40	12	2297	3,700-12	4.65E-09	
ADRB41	12	2298	3,700-12	4.65E-09	
ADRB42	12	2299	3,700-12	4.65E-09	
ADRB43	12	2300	3,700-12	4.65E-09	
ADRB44	12	2301	3,700-12	4.65E-09	
ADRB45	12	2302	3,700-12	4.65E-09	
ADRB46	12	2303	3,700-12	4.65E-09	
ADRB47	12	2304	3,700-12	4.65E-09	
ADRB48	12	2305	3,700-12	4.65E-09	
ADRB49	12	2306	3,700-12	4.65E-09	
ADRB50	12	2307	3,700-12	4.65E-09	
ADRB51	12	2308	3,700-12	4.65E-09	
ADRB52	12	2309	3,700-12	4.65E-09	
ADRB53	12	2310	3,700-12	4.65E-09	
ADRB54	12	2311	3,700-12	4.65E-09	
ADRB55	12	2312	3,700-12	4.65E-09	
ADRB56	12	2313	3,700-12	4.65E-09	
ADRB57	12	2314	3,700-12	4.65E-09	
ADRB58	12	2315	3,700-12	4.65E-09	
ADRB59	12	2316	3,700-12	4.65E-09	
ADRB60	12	2317	3,700-12	4.65E-09	
ADRB61	12	2318	3,700-12	4.65E-09	
ADRB62	12	2319	3,700-12	4.65E-09	
ADRB63	12	2320	3,700-12	4.65E-09	
ADRB64	12	2321	3,700-12	4.65E-09	
ADRB65	12	2322	3,700-12	4.65E-09	
ADRB66	12	2323	3,700-12	4.65E-09	
ADRB67	12	2324	3,700-12	4.65E-09	
ADRB68	12	2325	3,700-12	4.65E-09	
ADRB69	12	2326	3,700-12	4.65E-09	
ADRB70	12	2327	3,700-12	4.65E-09	
ADRB71	12	2328	3,700-12	4.65E-09	
ADRB72	12	2329	3,700-12	4.65E-09	
ADRB73	12	2330	3,700-12	4.65E-09	
ADRB74	12	2331	3,700-12	4.65E-09	
ADRB75	12	2332	3,700-12	4.65E-09	
ADRB76	12	2333	3,700-12	4.65E-09	
ADRB77	12	2334	3,700-12	4.65E-09	
ADRB78	12	2335	3,700-12	4.65E-09	
ADRB79	12	2336	3,700-12	4.65E-09	
ADRB80	12	2337	3,700-12	4.65E-09	
ADRB81	12	2338	3,700-12	4.65E-09	
ADRB82	12	2339	3,700-12	4.65E-09	
ADRB83	12	2340	3,700-12	4.65E-09	
ADRB84	12	2341	3,700-12	4.65E-09	
ADRB85	12	2342	3,700-12	4.65E-09	
ADRB86	12	2343	3,700-12	4.65E-09	
ADRB87	12	2344	3,700-12	4.65E-09	
ADRB88	12	2345	3,700-12	4.65E-09	
ADRB89	12	2346	3,700-12	4.65E-09	
ADRB90	12	2347	3,700-12	4.65E-09	
ADRB91	12	2348	3,700-12	4.65E-09	
ADRB92	12	2349	3,700-12	4.65E-09	
ADRB93	12	2350	3,700-12	4.65E-09	
ADRB94	12	2351	3,700-12	4.65E-09	
ADRB95	12	2352	3,700-12	4.65E-09	
ADRB96	12	2353	3,700-12	4.65E-09	
ADRB97	12	2354	3,700-12	4.65E-09	
ADRB98	12	2355	3,700-12	4.65E-09	
ADRB99	12	2356	3,700-12	4.65E-09	
ADRB100	12	2357	3,700-12	4.65E-09	
ADRB101	12	2358	3,700-12	4.65E-09	
ADRB102	12	2359	3,700-12	4.65E-09	
ADRB103	12	2360	3,700-12	4.65E-09	
ADRB104	12	2361	3,700-12	4.65E-09	
ADRB105	12	2362	3,700-12	4.65E-09	
ADRB106	12	2363	3,700-12	4.65E-09	
ADRB107	12	2364	3,700-12	4.65E-09	
ADRB108	12	2365	3,700-12	4.65E-09	
ADRB109	12	2366	3,700-12	4.65E-09	
ADRB110	12	2367	3,700-12	4.65E-09	
ADRB111	12	2368	3,700-12	4.65E-09	
ADRB112	12	2369	3,700-12	4.65E-09	
ADRB113	12	2370	3,700-12	4.65E-09	
ADRB114	12	2371	3,700-12	4.65E-09	
ADRB115	12	2372	3,700-12	4.65E-09	
ADRB116	12	2373	3,700-12	4.65E-09	
ADRB117	12	2374	3,700-12	4.65E-09	
ADRB118	12	2375	3,700-12	4.65E-09	
ADRB119	12	2376	3,700-12	4.65E-09	
ADRB120	12	2377	3,700-12	4.65E-09	
ADRB121	12	2378	3,700-12	4.65E-09	
ADRB122	12	2379	3,700-12	4.65E-09	</



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD-16-03 | OPALO

- Phase II study to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI + panitumumab as first-line treatment in elderly patients with unresectable wild type RAS/BRAF metastatic colorectal cancer: the OPALO study.

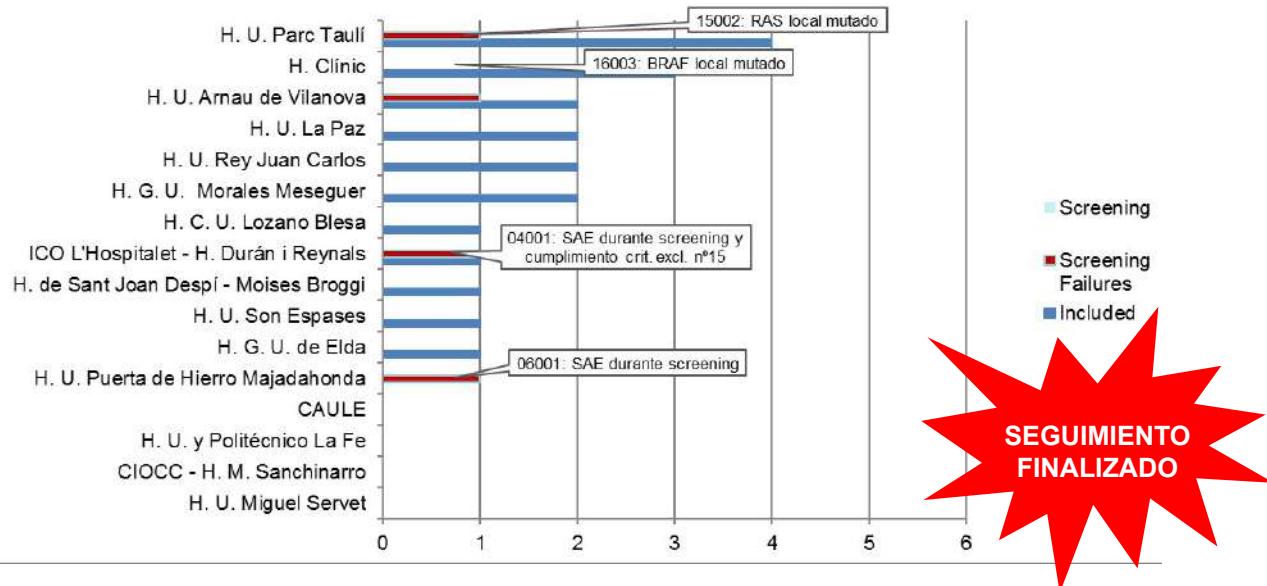
Coordinador: Dr. Jaime Feliu | Laboratorio colaborador: AMGEN | CRO: PIVOTAL

CENTROS PARTICIPANTES (en rojo centros cerrados – fecha cierre)

1. Hospital Clínic Barcelona (01-jul-2021)
2. H. U. Miguel Servet (26-mar-2019)
3. Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC)
H. Madrid Sanchinarro (09-abr-2019)
4. ICO L'Hospitalet - H. Duran i Reynals (25-may-2021)
5. H. G. U. Morales Meseguer (13-may-2021)
6. H. U. Puerta de Hierro Majadahonda (15-abr-2021)
7. H. U. Rey Juan Carlos (28-abr-2021)
8. H. U. Son Espases (26-Mar-2021)
9. H. G. U. de Elda (05-may-2021)
10. H. U. La Paz
11. H. U. y Politécnico La Fe (5-jun-2019)
12. H. De León (CAULE) (4-abr-2019)
13. H. U. Sant Joan Despí – Moises Broggi (26-may-2021)
14. H. C. U. Lozano Blesa (13-abr-2021)
15. H. U. Parc Taulí (03-may-2021)
16. H. Arnau de Vilanova de Lleida (26-abr-2021)

STATUS GLOBAL DEL ESTUDIO (29-07-2021)

- Pacientes incluidos: 20
- Pacientes en tratamiento activo: 0
- Pacientes en seguimiento tras discontinuación de tratamiento: 0



- Se ha procedido al cierre definitivo de la base de datos y se ha finalizado el informe estadístico final que está en revisión por el coordinador, en paralelo se hará el informe clínico..



GEMCAD 1701 / BEYOND

Ensayo Clínico de fase II para evaluar la eficacia de FOLFIRI + panitumumab en el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado que han recibido FOLFOX + panitumumab en primera línea de tratamiento. Coordinador: Dr. Aparicio

CENTRO	INVESTIGATOR	PACIENTES INCLUIDOS	PACIENTES EN TTO	PACIENTES EN SEGUIMIENTO	EXITUS
Hospital Clínic de Barcelona	Joan Maurel Santasusana	6	1	3	2
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	Jorge Antonio Aparicio Urtasun	6	0	0	6
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Anna Cristina Virgili Manrique	6	0	2	4
Hospital Universitario Vall d'Hebron	Jaume Capdevila	5	0	2	3
Complejo Hospitalario de Navarra	Ruth Vera García	1	0	0	1
ICO Girona Dr. Josep Trueta	Xavier Hernández	1	0	0	1
CIOCC Sanchinarro	Rafael Álvarez Gallego	1	0	1	0
H. Universitari Sant Joan de Reus	Félix Muñoz Boza	4	0	1	3
Hospital 12 de Octubre	Mª Carmen Riesco	1	0	1	0
		31	1	10	20

STATUS GLOBAL DEL ESTUDIO

Centros participantes : 9

Fin de reclutamiento : 30nov20

Periodo de seguimiento: Dic20- Jul22

Informe final de resultados planeado: Nov22

Total pacientes screening: n=49

Pacientes totales incluidos: 31

(18 pacientes brazo A vs 13 pacientes brazo B)

Pacientes en tratamiento : 1

Paciente en seguimiento: 10

Pacientes Exitus: 20

Congresos, Abstracts, Poster y

Publicaciones:

Les informamos que se ha elaborado un manuscrito para presentar en la revista científica ``Annals of Oncology``



Randomized phase II trial of second-line FOLFIRI-Panitumumab vs FOLFIRI alone in Ras wild type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients beyond progression to first-line FOLFOX in pts with mCRC and no RAS mutations detected in LB.

J. Aparicio¹, A.C. Virgili Manrique², J. Capdevila³, F. Muñoz Boza⁴, P. Galván⁵, P. Richart, H. Oliveres⁶, D. Paez⁷, J. Hernando⁸, S. García Serrano⁹, R. Vera¹⁰, X. Hernandez¹¹, R. Alvarez Gallego¹², M.C. Riesco-Martínez¹³, X. García de Albeniz¹¹, J. Maurel¹⁴

¹Dept. Medical Oncology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain; ²Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ³Gastrointestinal and Endocrine Tumor Dept., Vall d'Hebron University Hospital Institut d'Oncologia, Barcelona, Spain; ⁴Medical Oncology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain; ⁵Translational Genomics and Targeted Therapies in Solid Tumors Lab, Solid Tumors Lab, Barcelona, Spain; ⁶Medical Oncology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; ⁸Medical Oncology, ICO, Girona, Girona, Spain; ⁹Medical Oncology, Hospital Madrid Norte San Chinarro - Centro Integral Oncológico Clara Campal, Madrid, Spain; ¹⁰Medical Oncology Department, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, Spain; ¹¹RTI Health Solutions, RTI Health Solutions, Barcelona, Catalonia, Spain

RATIONALE: Panitumumab (P) plus FOLFOX is standard treatment for first-line RAS WT mCRC patients (pts). The value of P rechallenge is currently unknown, although pts with RAS mutation in liquid biopsy (LB) do not benefit from this strategy (Cromolini, JAMA Oncol 2019). We assessed P administration beyond progression to first-line FOLFOX in pts with mCRC and no RAS mutations detected in LB.

METHODS

- Multicenter phase II randomized trial.
- pts were assigned in a 5:2 ratio to second-line FOLFIRI with P (6 mg/kg) (Arm A) or without P (Arm B).
- Stratification by:
 - primary sideeffect (right vs left)
 - time from the last dose of P (<3 months vs >3 months)
- LB of cDNA analysis were collected at study entry and at disease progression with Idylla technology. Mandatory RAS WT liquid biopsy inclusion (RAF1 mutated patients were included).
- Primary endpoint was 6-month progression free Survival (PFS), analyzed by intention to treat.
- Two stage Simon design was planned assuming a PFS of 30% and a P1 of 50%, with an alpha error of 0.05, and a beta error of 0.2. In the first stage, a minimum of 5 of 15 pts without progression at 6 months in arm A was required for a total of 85 pts after the second stage (51 in arm A and 34 in arm B).
- This trial is registered with EudraCT, no. 2017-004519-38.

PATIENT'S CHARACTERISTICS

	FOLFIRI-P	FOLFIRI	Total
	(N=18)	(N=13)	(N=31)
Age (median, years)	59.0 (13-78)	61.0 (55-84)	
Gender			
Male	9 (50%)	5 (38%)	
Primary tumor location			
Right side	11 (61%)	11 (85%)	
Left side	5 (27%)	2 (15%)	
KRAS (%)			
0	19 (100)	21 (100)	
1	0 (0)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	
Unknown	0 (0)	0 (0)	
Performance status (ECOG)			
0	14 (78%)	10 (77%)	
1	4 (22%)	3 (23%)	
Liver metastasis			
Yes	12 (67%)	10 (77%)	
No	5 (28%)	3 (23%)	
Unknown	1 (6%)	0 (0)	
Number of organs affected			
0	8 (44%)	10 (77%)	
1	12 (67%)	8 (62%)	
2 or more	2 (11%)	2 (15%)	
Time from last dose of FOLFOX to mCRC diagnosis			
≤ 12 months	12 (66%)	8 (62%)	
> 12 months	6 (34%)	5 (38%)	
Number of distant metastases at mCRC diagnosis			
0	9 (50%)	7 (54%)	
1	9 (50%)	6 (46%)	
≥ 2	0 (0)	0 (0)	
Time from last dose of FOLFOX to mCRC diagnosis to last dose of Panitumumab			
≤ 12 months	12 (66%)	8 (62%)	
> 12 months	6 (34%)	5 (38%)	
Number of distant metastases at last dose of Panitumumab			
0	15 (100)	10 (77%)	
1	2 (11%)	3 (23%)	
≥ 2	0 (0)	0 (0)	
Time from last dose of Panitumumab to mCRC diagnosis			
≤ 12 months	12 (66%)	8 (62%)	
> 12 months	6 (34%)	5 (38%)	
Number of distant metastases at mCRC diagnosis to last dose of Panitumumab			
0	15 (100)	10 (77%)	
1	2 (11%)	3 (23%)	
≥ 2	0 (0)	0 (0)	

PROGRESSIVE DISEASE (PD)

	FOLFIRI-P	FOLFIRI	Total
	(N=18)	(N=13)	(N=31)
Complete Response (CR)			
No	17 (94.4)	12 (92.3)	29 (93.5)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.6)	2 (6.45)
Partial Response (PR)			
No	11 (61.1)	11 (84.6)	22 (70.97)
Yes	6 (33.3)	1 (7.69)	7 (22.58)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.69)	2 (6.45)
STABLE DISEASE (SD)			
No	8 (44.4)	5 (38.46)	13 (41.94)
Yes	9 (50.0)	7 (53.85)	16 (51.61)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.69)	2 (6.45)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)			
No	15 (83.3)	8 (61.54)	23 (74.19)
Yes	2 (11.1)	4 (30.77)	6 (19.35)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.69)	2 (6.45)

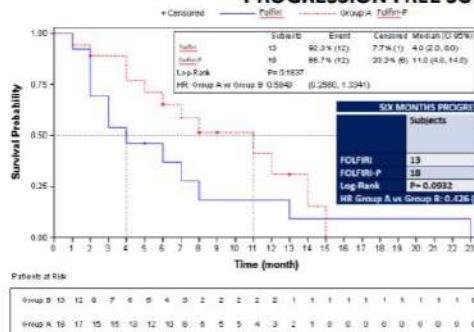
RESPONSES

Treatment	ORR	P-value
FOLFIRI-P	Rate (CI 95%)	33.33 (13.34, 59.01)
FOLFIRI	Rate (CI 95%)	7.69 (0.19, 36.03)

Exact (Clopper-Pearson) method used for confidence interval 95% calculation.



PROGRESSION FREE SURVIVAL

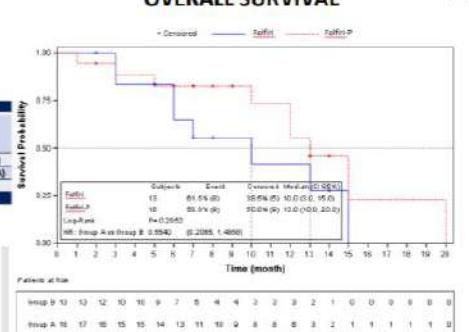


SIX MONTHS PROGRESSION FREE SURVIVAL (main objective)

Group	Subjects	Events	Censored	Median (95% CI)
FOLFIRI	13	61.5% (8)	38.5% (5)	4.0 (2.0, NA)
FOLFIRI-P	10	33.3% (6)	66.7% (12)	NR (4.0, NA)

HR Group A vs Group B: 0.426 (0.169, 1.235); * Not Reached

OVERALL SURVIVAL



CONCLUSIONS-

Although prematurely closed the BEYOND study suggests that adding panitumumab to FOLFIRI in second-line therapy in mCRC patients treated with FOLFOX+panitumumab without liquid biopsy RAS mutations, deserve further investigation

DISCLOSURES

- Dr. Jorge Aparicio acted as a consultant or advisor to: Amgen, Merck, Sanofi, Servier, Pierre Fabre.
- Dr. Juan Maurel received Research Grants from Merck, Roche, Amgen, Novartis, Incyte and Biocarta. Attended personal fees from Adimex, Myriad, Celgene, Agios, Novartis, Sanofi, Regeneron, Shire, Astellas, Boehringer, Bayer, Servier, Novartis and Roche. Grants from Catalan Agency for Management of University and Research Grants (AGAUR) (2014-SGR-174 and 2017-SGR-1174), Fundació la Marató de TV3 (2013.B3.101), Institut de Salut Carlos III (PI-13/0722) and FUNDACIÓN Olga Tejera (Modular A, 2019-2020).

Abstract and poster sponsored by AMGEN and written by PIVOTAL, SLU



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 1802 - Estudio fase II aleatorizado y multicéntrico de FOLFOX6m + Ac monoclonal (anti-EGFR o bevacizumab) sólo o en combinación con quimioembolización hepática (Lifepearls-Irinotecan) en pacientes con cáncer colorrectal y enfermedad metástatica limitada al hígado con criterios de mal pronóstico.

Coordinadores: Dra. Helena Oliveres / Dr. David Paez

Laboratorio colaborador: TERUMO /CRO: MFAR

Centros participantes:

1. Hospital Clínic de Barcelona - Dra. Helena Oliveres
2. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Dr. David Páez López-Bravo
3. Hospital U. La Paz - Dr. Ismael Ghanem Cañete
4. Hospital Parc Taulí - Dr. Ismael Macías Declara
5. Hospital U. 12 de Octubre - Dra. M. Carmen Riesco Martínez
6. Complejo Hospitalario de Navarra - Dra. Ruth Vera García
7. Hospital Universitario de Canarias - Dra. R. Hernández San Gil
8. Hospital U. de Alicante - Dr. Bartomeu Massuti
9. Hospital Miguel Servet- Dr. Vicente Alonso

- El número total de pacientes en el ensayo es de 126.
- Actualmente estamos en la Etapa 1 del análisis de futilidad. En esta etapa se incluirán 24 pacientes en el grupo experimental.
- Pacientes incluidos: 7
- Se ha presentado la enmienda Relevante número 2 para solicitar la recogida de muestra de tumor. En la semana del 29 de Noviembre se ha respondido a las aclaraciones.
- Para fomentar el reclutamiento se ha realizado una reunión de investigadores online en Nov2021 y se realizará otra convocatoria en Dic021.



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 2102 - Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC)./ PEMBROLA

Coordinadores: Dra. Rocío García Carbonero / M- Carmen Riesco

Laboratorio colaborador: MSD /CRO: MFAR

Centros participantes:

CENTRO	INVESTIGADOR
H.U. 12 de Octubre	Rocío García Carbonero
H. U. Marqués de Valdecilla	Carlos López López
Hospital de Sant Pau	Anna C. Virgili Manrique
Hospital Universitario A Coruña (CHUAC)	Begoña Graña Suárez
Hospital Clinic de Barcelona	Helena Oliveres
H.U. Virgen del Rocío (Sevilla)	Manuel J Valladares Ayerbes
H. Parc Taulí	Paula Ribera
Hospital Arnau de Vilanova Univ	Antonia Salud Salvia
Institut Valencia d`Oncología (IVO)	Marcos Melian Sosa
Hospital Vall d`Hebron	Elena Elez Fernandez
H. U. Miguel Servet	Vicente Alonso
Hospital General Universitario de Elche	Javier Gallego Plazas
Hospital Clínico Universitario, Valencia	Susana Roselló
H. U. y Politécnico la Fe de Valencia	Jorge Aparicio
Hospital Universitario la Paz	Nuria Rodriguez Salas

- Se ha firmado el acuerdo GEM/MSD que garantiza la factibilidad del estudio
- Se presentará a AEMPS y CEIm en Diciembre de 2021.
- Tras la presentación se iniciará la negociación de contratos con los centros
- Se espera incluir pacientes en el 1 trimestre de 2022.



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

ESTUDIOS TRASLACIONALES

Traslacional en muestras GEMCAD 1401. Colaboración con Ajay Goel y Louis Vermoulen

La Dra. Cuatrecasas ha seleccionado zonas representativas de 600 muestras de pieza quirúrgica (frente tumoral y centro tumoral) para realización de TMA. Se han realizado ya los TMA en Hospital La Paz. Pendiente de realizar tinciones con los anticuerpos para evaluación CMS por IHC.

De las 600 muestras de pieza quirúrgica y las 300 biopsias endoscópicas se ha seleccionado la zona de mayor celularidad tumoral. Está previsto enviar las muestras endoscópicas al laboratorio del Dr. Goel a mediados de diciembre.

Se contactó con el Dr. Vermoulen para proceder a la clasificación molecular de los pacientes, y han mostrado su disposición a colaborar. Sin embargo, debido a que uno de los anticuerpos empleado para ello se ha dejado de fabricar, están buscando un posible sustituto, y hasta que no lo encuentren y lo pongan a punto, no podemos continuar

Traslacional en muestras PULSE/POSIBA y BEYOND. Colaboración con Ajay Goel.

En las muestras en sangre se realizara deep-sequencing. Se intentará presentar resultados en ASCO 2022.



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

NUEVAS PROPUESTAS

**Estudio retrospectivo en pacientes MSI tratados con inmunoterapia
(PI19/740-PID2019-107139RB-C21). Gemcad 2001**

El estudio ha pasado ya el CEIC de Hospital Clínic. Se recogerán muestras de 8 centros (42 pacientes). Centros seleccionados y contactados para confirmar el número de casos. Pendiente pasar CEICs y recogida de muestras.



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

RECTO

ESTUDIOS
EN MARCHA



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 1601 | PIER Preoperative Induction Therapy with 12 weeks of panitumumab in combination with mFOLFOX-6 in an enriched population (Quadruple Wild-Type) of patients with mrT3 rectal cancer of the middle third with clear mesorectal fascia PIER Trial.

Coordinador: Dr. Carlos Fernández Martos

CENTROS PARTICIPANTES

1. IVO
2. C.S. Parc Taulí
3. H. Clinic i Provincial
4. C. H. de Navarra
5. H. Gral. Univ. Elche
6. H. Univ. La Paz
7. H. Sta. Creu i Sant Pau
8. H. Univ. Vall d'Hebrón
9. H. Politécnico Univ. La Fe – **Cerrado el 13 Feb 2019**
10. H. Gral. Univ. Valencia – **Cerrado el 10 Mar 2021**
11. H. Univ. Virgen del Rocío
12. H. Sant Joan Despí-Moisés Broggi

STATUS DEL ESTUDIO

- **Actualizaciones sobre el progreso del Ensayo:**

Desde el 30 de septiembre de 2020, nos encontramos actualmente en el **periodo de seguimiento y cierre del Estudio**

Con motivo de la actual emergencia sanitaria **COVID-19** es muy importante que sigáis teniendo en cuenta, por favor, todas las medidas aprobadas para el Ensayo PIER, que fueron compartidas con vosotros a través de la Newsletter enviada por PIVOTAL el día 26 de marzo de 2020.

Por favor, recordad que los pacientes en Seguimiento deben ser informados respecto a la extracción de la nueva muestra adicional de sangre que, tras la aprobación de la ER nº4, se encuentra en vigor, tras haber dado previamente su consentimiento mediante la firma de la nueva versión 5.1 del Consentimiento Informado de fecha 03 de agosto de 2021. En caso de dudas, por favor, contactar con la Dra. Noelia Tarazona (noetalla@incliva.es)

IMPORTANTE: El 02 de Septiembre, el Sponsor tomó la decisión de finalizar el Estudio PIER antes de la fecha prevista por protocolo, considerando que la mediana de seguimiento a 3 años se cumplirá a mediados del mes de diciembre de 2021. Recordad que la **fecha de corte será el próximo 15 de diciembre de 2021**. Esta fecha será la fecha de 'LPLV' del Estudio y, por tanto, todas las **últimas visitas de FUP deberán realizarse antes de dicha fecha**. Asimismo, la fecha límite para incluir todos los **datos de las últimas visitas realizadas en los eCRF será también el 15 de diciembre de 2021 como muy tarde.**



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 2002T - Phase II trial of Neoadjuvant mFOLFOX 6 with Panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial

N: 34 pacientes (entre 9/2017 y 6/2020)

- Resultados clínicos enviado a ASCO 2021. Aceptado para poster discussion.
- **Análisis traslacional: análisis del DNA tumoral circulante (ctDNA)**
 - 1- Al diagnóstico
 - 2- Tras recibir tratamiento quimioterápico neoadyuvante (previo a la cirugía)
 - 2- Tras la cirugía

Objetivos

- 1- ctDNA tras tratamiento neoadyuvante y tras cirugía y correlación con (1) SLP y pCR
- 2- Monitorizar la carga tumoral durante el tratamiento.
- 3- Monitorizar la evolución clonal durante el tratamiento
 - Mecanismos de resistencia

Enmienda del protocolo: aprobada

Muestra extra de sangre para extraer el DNA genómico y secuenciar de forma pareada el tejido tumoral al diagnóstico y el DNA germinal.

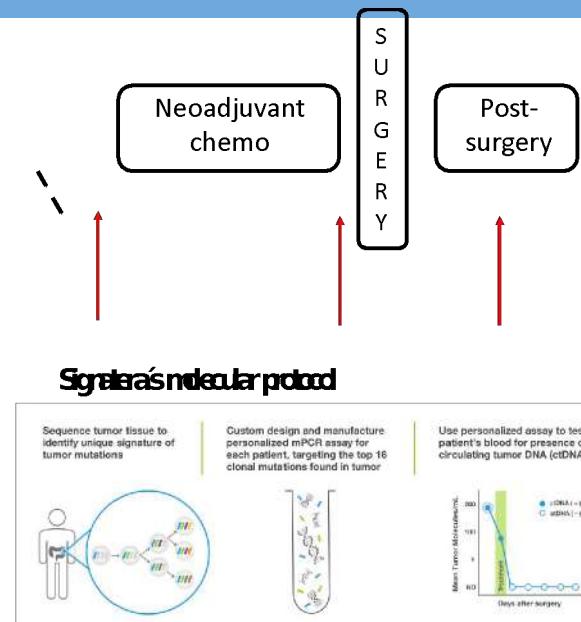
Objetivos:

- 1- Reducir artefactos secuenciación
- 2- Detectar variantes germinales
- 3- Detectar mutaciones en genes CHIP

Coordina: Dra. Noelia Tarazona

Actualmente,

- 1- En negociación con la compañía NATERA.
- 2- Pendiente extracción muestra extra pacientes reclutados.
3. Necesitamos mayor follow-up para eventos.





Phase II trial of Neoadjuvant mFOLFOX 6 with Panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial

Endoscopic/Radiological substudy

No literature on response prediction after mFOLFOX-6 & panitumumab
Little evidence on response assessment after chemo only

Unique data!

Preliminary data suggests that diagnostic performance is poorer than after CRT

Plan: Assess accuracy of MRI(+DWI) and endoscopy to assess clinical complete response after PIER regimen

Initiation of the analyses: July 2021

T2-MRI

DWI-MRI

Endoscopy

Reference standard: histopathology

Coordinan: Dra. Monique Maas, Dr. Juan Ramon Ayuso, Dr. Fernando Martínez



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 1703 / DUREC Phase II study of Durvalumab plus Total Neoadjuvant Therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer.

Coordinador: Dr. Jaume Capdevila

Estudio aprobado.

Protocolo finalizado y Presentado a la AEMPS y al CEIm en fecha 23May2020.

Enmienda 1 al protocolo aprobada el 02Jun2020.

Enmienda 2 al protocolo aprobada el 27Jul2021.

Están abiertos 10 centros para la fase II. Se cerró el reclutamiento con la inclusión del sexto sujeto de la run-in phase el 14Jul2020. Se reabrió el reclutamiento para incluir a 3 pacientes más a la run-in phase, y se cerró nuevamente el 10Sep2020. Se reabrió el reclutamiento el 14May2021 para la fase II.

Inclusión 1r paciente: 18Dec2019.

N:58 (run-in phase: 6).

Total pacientes incluidos: 40

Centros participantes: 10 (**pacientes activos: 28**)

- H. Vall d'Hebron: 4 pacientes
- IVO: 4 pacientes
- Hospital Universitario A Coruña: 0 pacientes
- Corporació Sanitària Parc Taulí: 5 pacientes
- H. Clínic Barcelona: 3 pacientes
- H. de Elche : 2 paciente
- H. Moises Broggi: 8 pacientes
- H. 12 Octubre: 4 pacientes
- H. Navarra: 2 pacientes
- Hospital Miguel Servet: 8 pacientes

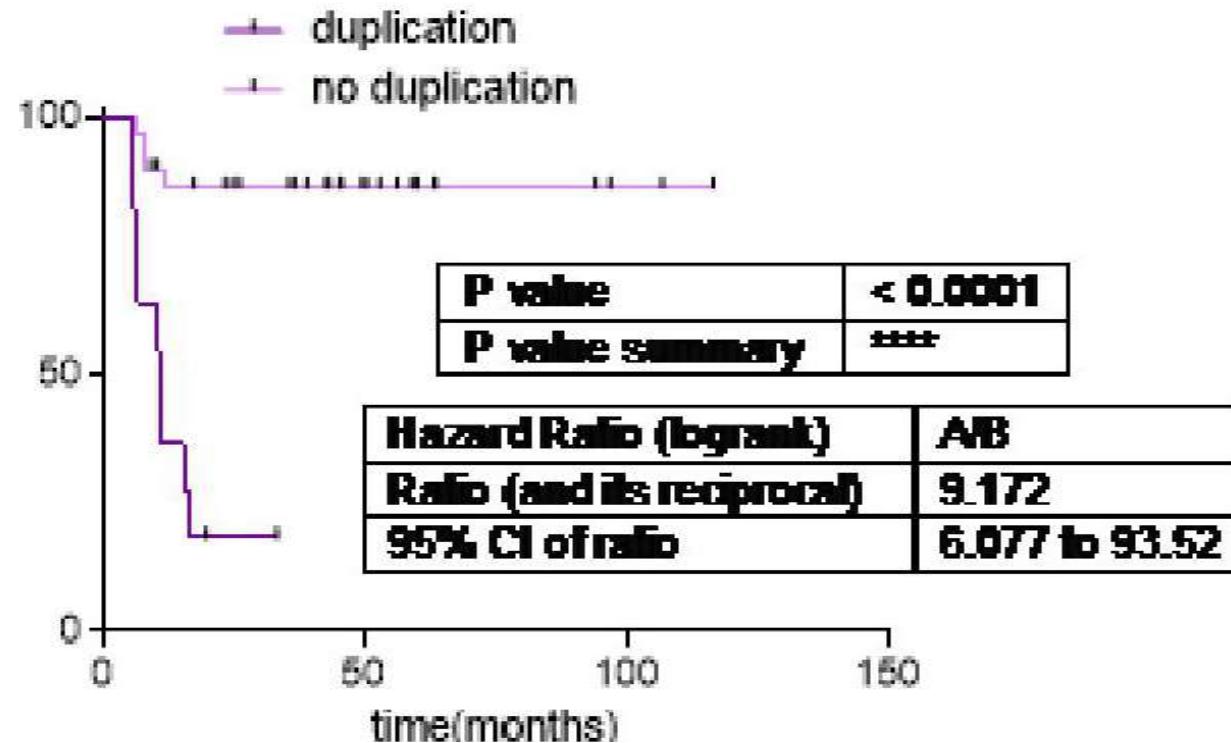
Inclusión primer paciente: 18Dec2019

03December2021



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

GEMCAD 1903 - Estudio sobre el valor pronóstico de las duplicaciones de CYP2D6 y tratados Mit-5FU/RT: serie de validación (GEMCAD). Coordinador Dr- Jaime Feliu



Serie de validación:

15 Centros participantes

se ha finalizado la recogida de muestras, y que al final han llegado 101. Pendientes de los resultados de la PCR de las muestras recibidas

Serie de diseño: 58 casos



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

ESTUDIOS TRASLACIONALES

GEMCAD 1706T

Estudio de subtipos intrínsecos de cáncer de recto y su correlación con la eficacia del tratamiento neoadyuvante

Coordinador: Dr. Isidro Machado

Financiado por Segunda Beca GEMCAD. Se ha remitido un abstract a ASCO que ha sido aceptado. Se está escribiendo el manuscrito correspondiente para publicación



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

Actividades GEMCAD

VI CURSO DE FORMACIÓN GEMCAD

Hospital Universitario La Paz

17 de marzo 2022



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

LES INFORMAMOS QUE EL DÍA 17 DE MARZO
2022 TENDRÁ LUGAR EN EL H.U. LA PAZ EL VII
CURSO DE FORMACIÓN GEMCAD.

!!APUNTEN LA FECHA EN SUS AGENDAS!!



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

Newsletter | Noviembre 2021

Secretaría Técnica GEMCAD



www.gemcad.es

Balmes 243, Escalera A 5º1^a - 08006 Barcelona

Tel. 934 344 412

secretaria@gemcad.es