



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](#)*



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR  
EN CÁNCER DIGESTIVO

## RECTO y CANAL ANAL

### ESTUDIOS FINALIZADOS

#### **GEMCAD 1402 - RIA**

**Phase II randomized trial of induction FOLFOX vs FOLFOX plus aflibercept 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**



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR  
EN CÁNCER DIGESTIVO

**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.

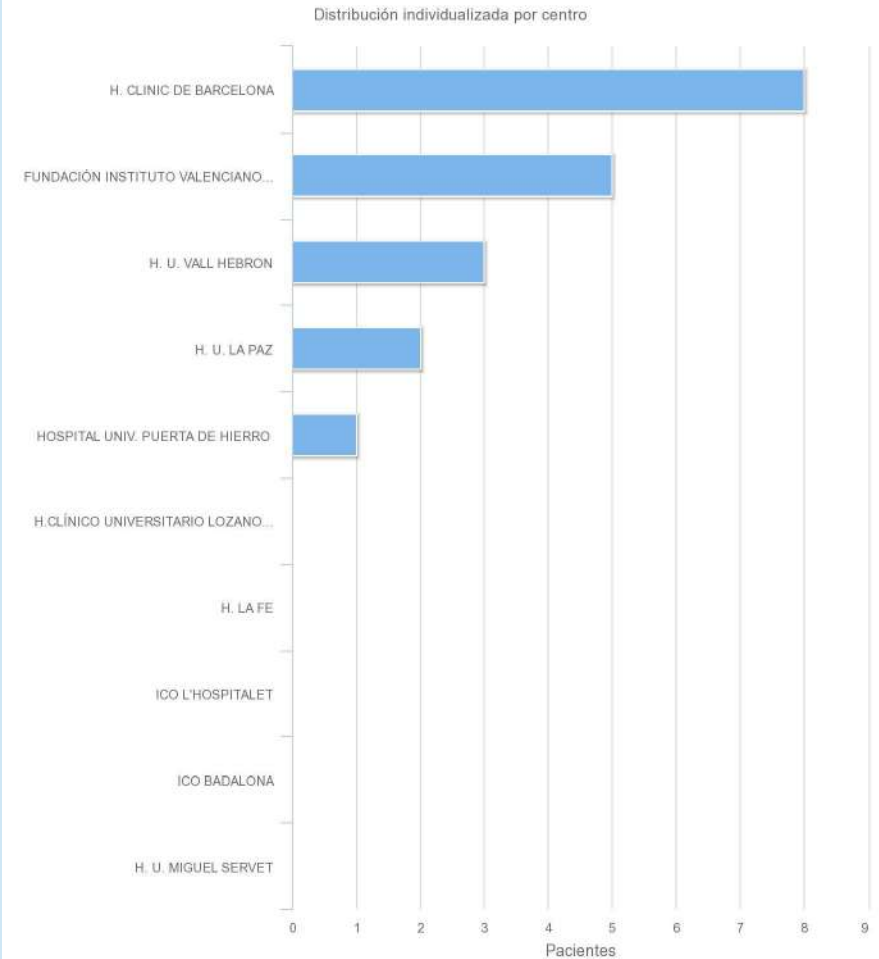
Se han realizado las visitas de cierre en todos los centros participantes en el ensayo.

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 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)

Marta Fumagalli Baggio<sup>1</sup>, Carlos Fernández-Barceló<sup>2</sup>, María Elena Etxe Fernández<sup>3</sup>, Carlos Regaña<sup>4</sup>, Laura Pedraza<sup>5</sup>, Nuria Rodríguez<sup>6</sup>, Iba Ruiz<sup>7</sup>, Soledad Trastoy<sup>8</sup>, Juan Gil<sup>9</sup>, Susana Calvo<sup>10</sup>, Soledad Olivares<sup>11</sup>, Miguel Lozano<sup>12</sup>, Ángela Giner<sup>13</sup>, Reginald García-Cabrera<sup>14</sup>, Juan Ramón Aparicio<sup>15</sup>, María Paggi<sup>16</sup>, Miquel Gual-Cervera<sup>17</sup>, Ferran Soler<sup>18</sup>, Timothy Thompson<sup>19</sup>, María Luaces<sup>20</sup>, Daniel Benito-Ribas<sup>21</sup>, Joan Massamà<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Hematology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Medical Oncology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain; <sup>3</sup>Unit of Oncology Department, IIS Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Translational Genomics and Targeted Therapeutics Unit, Turisno Clinic, Madrid Oncology Hospital, Hospital Clinic de Barcelona, IIS Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Medical Oncology, Hospital Universitario La Fe, Madrid, Spain; <sup>7</sup>Medical Oncology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; <sup>8</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>11</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>12</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>13</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>14</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>15</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>16</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>17</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>18</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>19</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>20</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>21</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>22</sup>Immunology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, 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 **intra-dermal ADC vaccine** at days 1, 14, 28, 42 and 56, and thereafter every 6 months until disease progression (maximum of 6 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 endpoint

To increase the percentage (from **20% to 40%**) of pre-treated MSS mCRC patients **progression-free survival (PFS) at 6 months** with a 2 Simon Stage.

### 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 Residència Emili Letang - Hospital Clinic 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<sub>H</sub> to GEP<sub>L</sub> and 1 patient from GEP<sub>L</sub> to GEP<sub>H</sub> (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).

### 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].

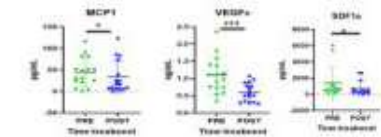


Figure 1. Changes in concentrations of cytokines comparing each patient baseline serum with that obtained at day 56 after treatment. Levels of cytokines of MCP1, VEGF-C and SDF1a chemokines were significantly changed.

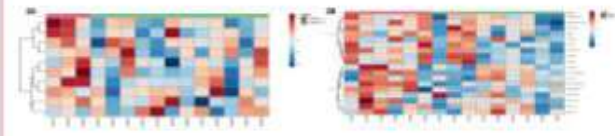


Figure 2. Immune-metabolic signature (IMMETCOLS) baseline expression (2A). Gene expression pro-immune signature (GEP) baseline expression (2B).

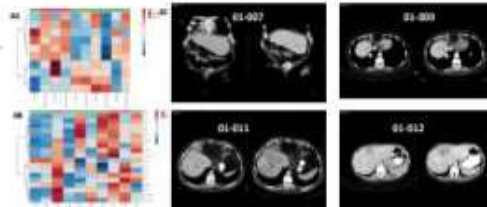


Figure 4. Liver biopsies before and after therapy (2-month evaluation) analyzed in both signatures: IMMETCOLS signature (4A) and GEP signature (4B). Radiological CT basally and at 2 month therapy (4C).

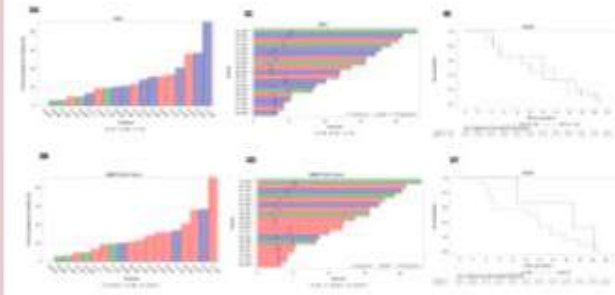


Figure 3. Correlation of both signatures GEP and IMMETCOLS with response rate (3A and 3B), PFS or OS (3C, 3D), 3E and 3F, Kaplan-Meier curves for OS with GEP and IMMETCOLS signatures.

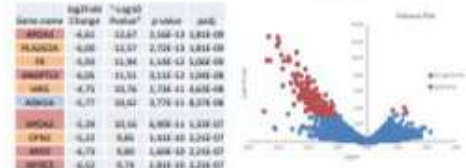


Figure 5. A total of 143 genes significantly changed between pre and post-therapy samples. 3A. Top 20 genes down-regulated in post-therapy samples compared with pre-therapy samples. 3B. Volcano plot



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.

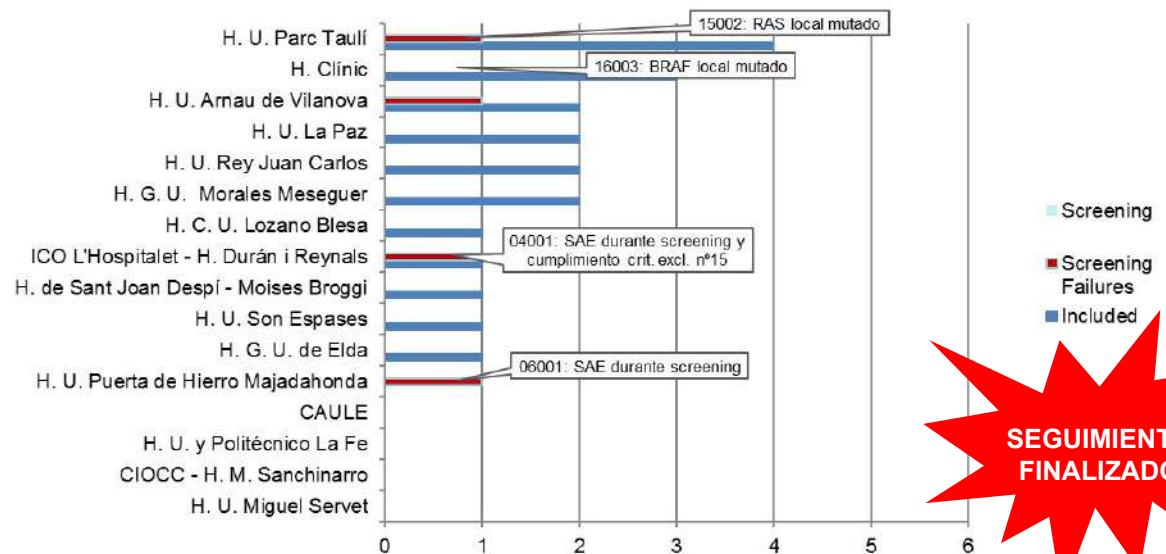
Coordinador: Dr. Jaime Feliu | Laboratorio colaborador: AMGEN | CRO: PIVOTAL

## 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	M <sup>a</sup> Carmen Riesco	1	0	1	0
		<b>31</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>20</b>

### 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-Panitumumab. BEYOND study (GEMCAD 17-01). (416P)

J. Aparicio<sup>1</sup>, A.C. Virgili Manrique<sup>2</sup>, J. Capdevila<sup>3</sup>, F. Muñoz Boza<sup>4</sup>, P. Galván<sup>5</sup>, P. Richart, H<sup>1</sup>, Oliveres<sup>6</sup>, D. Paez<sup>7</sup>, J. Hernando<sup>3</sup>, S. García Serrano<sup>8</sup>, R. Vera<sup>9</sup>, X. Hernandez<sup>8</sup>, R. Alvarez Gallego<sup>8</sup>, M.C. Riesco-Martinez<sup>10</sup>, X. García de Albeniz<sup>11</sup>, J. Maurel<sup>6</sup>

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

**RATIONALE:** Panitumumab (P) plus FOLFIRI 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 with this strategy (Cremolin, JAMA Oncol 2018). We assessed P administration beyond progression to first-line P-FOLFIRI in pts with mCRC and no RAS mutations detected in LB.

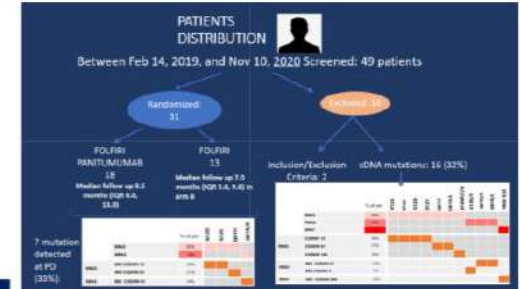
**METHODS:**

- Multicenter phase II randomized trial.
- pts were assigned in a 3:2 ratio to second-line FOLFIRI with P (6 mg/kg) (Arm A) or without P (Arm B).
- Stratification by:
  - ✓ primary site/disease (right vs left) and
  - ✓ time from the last dose of P (>3 months vs <3 months).
- LB for ctDNA analysis were collected at study entry and at disease progression with Idyllia technology. Mandatory RAS WT liquid biopsy inclusion (BMF mutated patients were included).
- Primary endpoint was 6-month progression free survival (PFS), by intention to treat.
- Two stage Simon design was planned assuming a PO of 30% and a PI 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 (53 in arm A and 32 in arm B).
- This trial is registered with: EudraCT, no. 2017-00453-18.

Mutations at screening	KRAS	NRAS	HRAS
131881	G12V	G137R	
131882	G12C		
131883	G12V		
131884	G12V	G137R	
131885	G12V	G137R	
131886	G12V		
131887	G12V		
131888	G12V		
131889	G12V		
131890	A149T/V		
131891	G12V		
131892	G12V		
131893	G12V		
131894	G12V		
131895	G12V		
131896	G12V		
131897	G12V		
131898	G12V		
131899	G12V		
131900	G12V		
131901	G12V		
131902	G12V		
131903	G12V		
131904	G12V		
131905	G12V		
131906	G12V		
131907	G12V		
131908	G12V		
131909	G12V		
131910	G12V		
131911	G12V		
131912	G12V		
131913	G12V		
131914	G12V		
131915	G12V		
131916	G12V		
131917	G12V		
131918	G12V		
131919	G12V		
131920	G12V		
131921	G12V		
131922	G12V		
131923	G12V		
131924	G12V		
131925	G12V		
131926	G12V		
131927	G12V		
131928	G12V		
131929	G12V		
131930	G12V		
131931	G12V		
131932	G12V		
131933	G12V		
131934	G12V		
131935	G12V		
131936	G12V		
131937	G12V		
131938	G12V		
131939	G12V		
131940	G12V		
131941	G12V		
131942	G12V		
131943	G12V		
131944	G12V		
131945	G12V		
131946	G12V		
131947	G12V		
131948	G12V		
131949	G12V		
131950	G12V		
131951	G12V		
131952	G12V		
131953	G12V		
131954	G12V		
131955	G12V		
131956	G12V		
131957	G12V		
131958	G12V		
131959	G12V		
131960	G12V		
131961	G12V		
131962	G12V		
131963	G12V		
131964	G12V		
131965	G12V		
131966	G12V		
131967	G12V		
131968	G12V		
131969	G12V		
131970	G12V		
131971	G12V		
131972	G12V		
131973	G12V		
131974	G12V		
131975	G12V		
131976	G12V		
131977	G12V		
131978	G12V		
131979	G12V		
131980	G12V		
131981	G12V		
131982	G12V		
131983	G12V		
131984	G12V		
131985	G12V		
131986	G12V		
131987	G12V		
131988	G12V		
131989	G12V		
131990	G12V		
131991	G12V		
131992	G12V		
131993	G12V		
131994	G12V		
131995	G12V		
131996	G12V		
131997	G12V		
131998	G12V		
131999	G12V		
132000	G12V		

### MUTATIONS

Mutations at pd	KRAS	NRAS
1020005	G12V	
1060012	G12V	
1160017	G12V	
1070011	G12V	
1030015	G12V	G137R
1180011	G12V	



### PATIENT'S CHARACTERISTICS

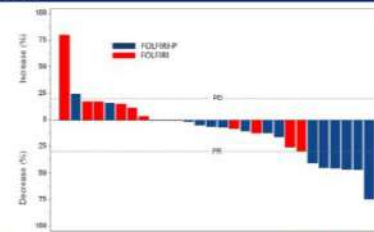
	FOLFIRI-P (N=18)	FOLFIRI (N=13)
Age (median, years)	59.8 (13-78)	57.8 (30-81)
Female	9 (50.0)	3 (23.1)
Male	9 (50.0)	10 (76.9)
Primary tumor location		
Left side	11 (61.1)	11 (84.6)
Right side	7 (38.9)	2 (15.4)
Metastases		
1	10 (55.6)	3 (23.1)
2	8 (44.4)	10 (76.9)
Median metastases (SD)	3.5 (3.1, 4.8)	5.9 (3.2, 8.8)
Metastases		
Liver metastases	11 (61.1)	10 (76.9)
Lung metastases	10 (55.6)	8 (61.5)
Soft tissue metastases	10 (55.6)	8 (61.5)
Other metastases	11 (61.1)	11 (84.6)
Number of organs affected		
1	8 (44.4)	10 (76.9)
2	10 (55.6)	3 (23.1)
3 or more	1 (5.6)	0 (0.0)
Time from last dose of Panitumumab to randomization		
< 3 months	17 (94.4)	8 (61.5)
3-6 months	1 (5.6)	5 (38.5)
> 6 months	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time elapsed from last dose of 1st to randomization	2.5 (1.0, 3.8)	3.0 (1.0, 4.5)

	FOLFIRI-P (N=18)	FOLFIRI (N=13)	Total (N=31)
<b>Progressive Disease (PD)</b>			
Complete Response (CR)			
No	17 (94.4)	12 (92.3)	29 (93.5)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (6.5)
Partial Response (PR)			
No	11 (61.1)	11 (84.6)	22 (70.9)
Yes	6 (33.3)	1 (7.7)	7 (22.5)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (6.5)
<b>STABLE DISEASE (SD)</b>			
No	8 (44.4)	5 (38.5)	13 (41.9)
Yes	9 (50.0)	7 (53.8)	16 (51.6)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (6.5)
<b>PROGRESSIVE DISEASE (PD)</b>			
No	15 (83.3)	8 (61.5)	23 (74.1)
Yes	2 (11.1)	4 (30.7)	6 (19.3)
Unknown	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (6.5)

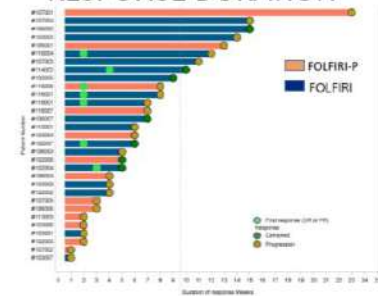
### RESPONSES

Treatment	ORR	P-value
FOLFIRI-P	Rate (CI 95%) 33.33 (13.34, 59.01)	0.1912
FOLFIRI	Rate (CI 95%) 7.69 (0.19, 36.03)	

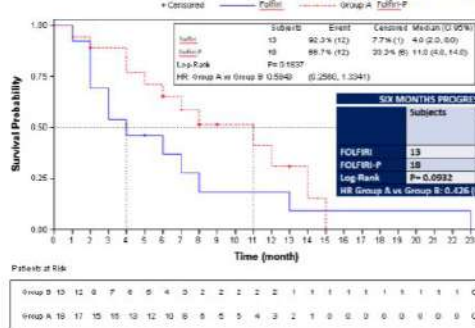
Exact (Clopper-Pearson) method used for confidence interval 95% calculation.



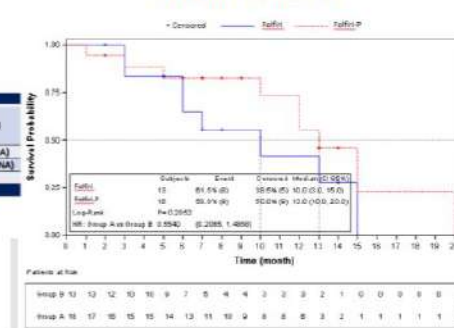
### RESPONSE DURATION



### PROGRESSION FREE SURVIVAL



### 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, Bayer, Pierre Fabre.  
• Dr. Axel Maurel received Research Grants from Merck, Roche, Amgen, NanoString, Tascor and Biocartis.  
• Dr. Inigo Aparicio received personal fees from AstraZeneca, Cancer Expert News, Fundación Clínica Universitaria, Sanofi, Amgen, Bayer, Pierre Fabre, Sanofi, AstraZeneca, Bayer, Servier, Sanofi and Roche. Grants from Catalan Agency for Management of University and Research Grants (AGAUR) (2014-SGR-174 and 2017-SGR-174), Fundación la Marató de TV3 (20130310), Instituto de Salud Carlos III (PI15/1728 and PI18/0074) and Fundación Olga Torres (Medicina A, 2019/2020).

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

ADVERSE EVENTS	FOLFIRI-P		FOLFIRI	
	Grade 1 and 2 Subjects (N)	Grade 3 Subjects (N)	Grade 1 and 2 Subjects (N)	Grade 3 Subjects (N)
Overall	27 (94.4)	12 (74.2)	31 (100.0)	11 (84.6)
Anemia	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Neutropenia	4 (22.2)	4 (22.2)	4 (26.7)	3 (23.1)
Leucopenia	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (7.7)
Diarrhea	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
Asthenia	7 (38.9)	2 (11.1)	9 (69.2)	3 (23.1)
Mucosal inflammation	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Blood bilirubin increased	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)
Mucosal erosions/desquamation	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)
Hypokalemia	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesemia	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Rash	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Skin lesions	3 (16.7)	1 (5.6)	4 (30.8)	0 (0.0)



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 metastática 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.

# 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
<b>H.U. 12 de Octubre</b>	<b>Rocío García Carbonero</b>
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'Oncologia (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 mT3 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](mailto: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.**

# 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.

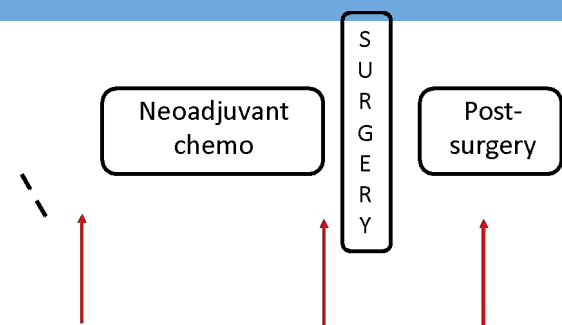
### Objetivos:

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

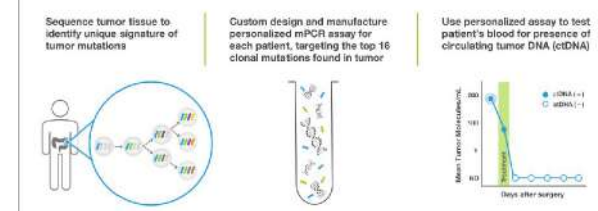
Coordina: Dra. Noelia Tarazona

Actualmente,

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



## Signatura molecular probada



## 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**)

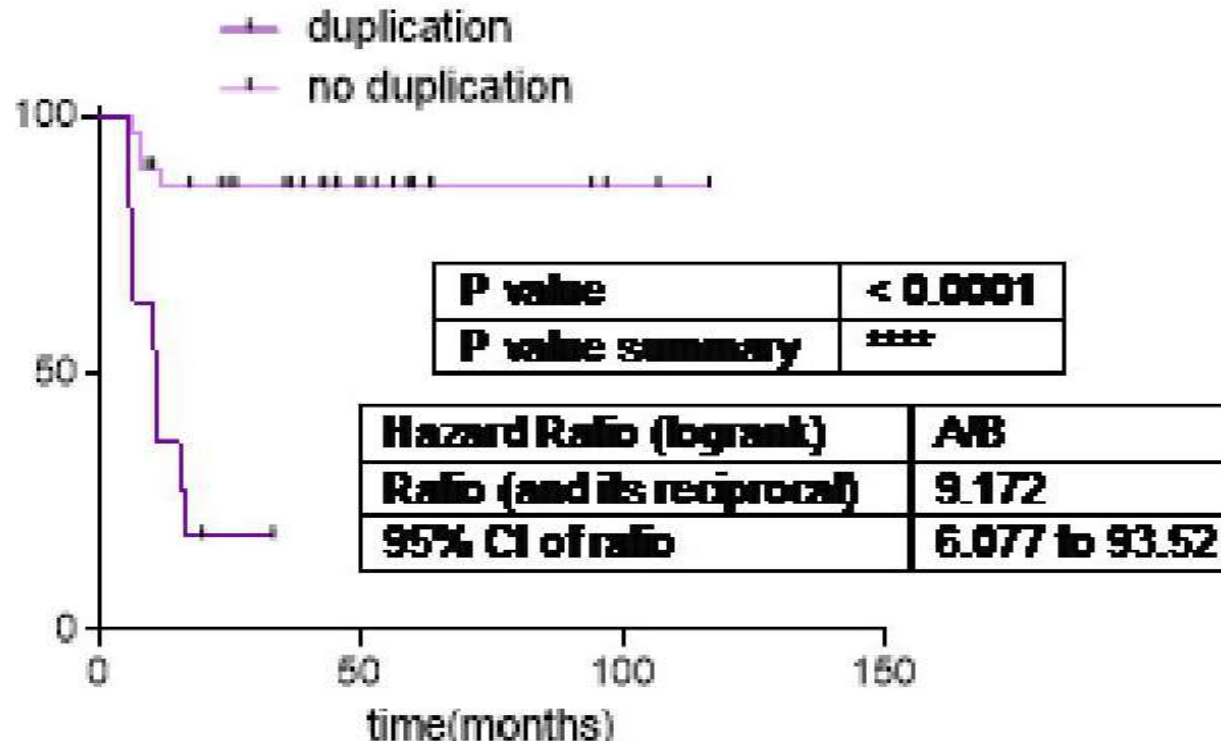
- H. Vall d'Hebron: 4 pacientes
- IVO: 4 pacientes
- Hospital Universitario A Coruña: 0 pacientes
- Corporació Sanitària Parc Taulí: 5 pacientes
- H. Clínic Barcelona: 3 pacientes
- H. de Elche : 2 paciente
- H. Moises Broggi: 8 pacientes
- H. 12 Octubre: 4 pacientes
- H. Navarra: 2 pacientes
- Hospital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

Inclusión primer paciente: 18Dec2019



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



MFAR

[www.gemcad.es](http://www.gemcad.es)

Balmes 243, Escalera A 5<sup>0</sup>1<sup>a</sup> - 08006 Barcelona

Tel. 934 344 412

[secretaria@gemcad.es](mailto:secretaria@gemcad.es)