

Acceso a Tratamientos Oncologicos para Pacientes con Cancer
Barcelona 17 de Febrero de 2023, 15.00-15.30h

Aspectos éticos en el diseño de los ensayos clínicos de fase III: ¿son siempre necesarios?

Antoni Ribas, M.D., Ph.D.

Professor of Medicine, Surgery, Molecular and Medical Pharmacology
Director, Tumor Immunology Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center (JCCC)
Director, Parker Institute for Cancer Immunotherapy (PICI) Center at UCLA
University of California Los Angeles (UCLA)

Disclosures of Relevant Relations with Industry

Antoni Ribas, MD, PhD

Consultant – Honoraria:

Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, ImmuneSensor, Merck, Novartis

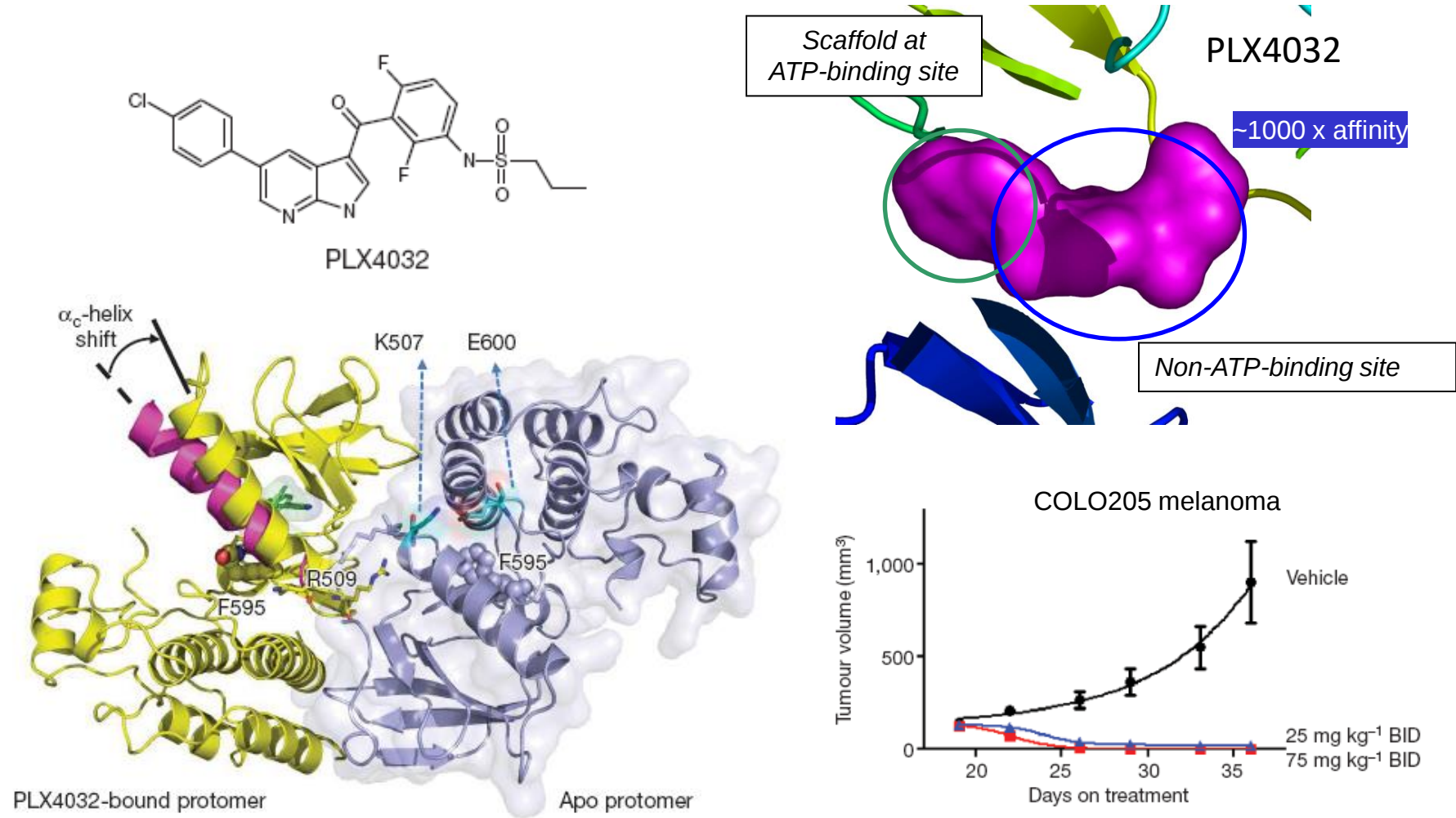
Scientific Advisory Board – Stock:

Apricity, Appia, Arcus, Highlight, Compugen, ImmPact, ImaginAb, Inspirna, Lutris, MapKure, Merus, Nextech, PACT, Pluto, SyntheKine, Tango

Research funding:

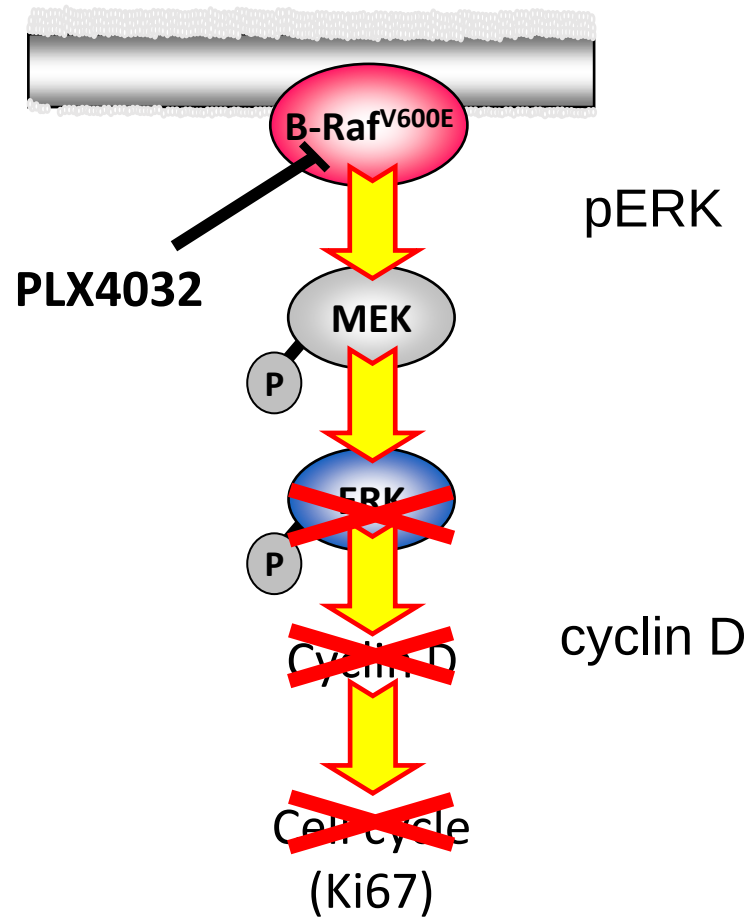
Agilent, SU2C-Bristol-Myers Squibb

PLX4032 kinase inhibitor selectivity & potency for BRAF V600E-mutated cancers

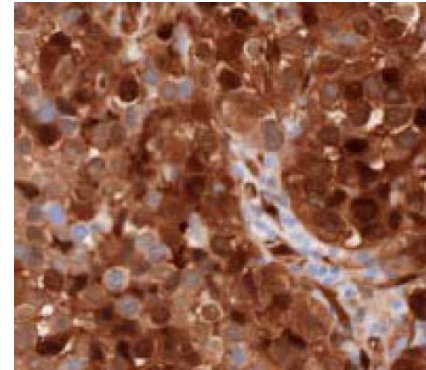


G. Bollag *et al.* Clinical efficacy of a B-RAF inhibitor requires substantial ERK pathway inhibition in *BRAF*-mutant melanoma. *Nature* 2010 Sep 30; 467 (7315): 596-9

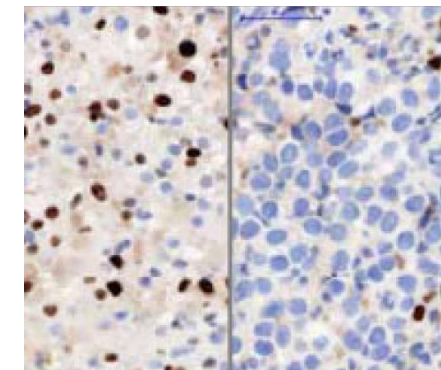
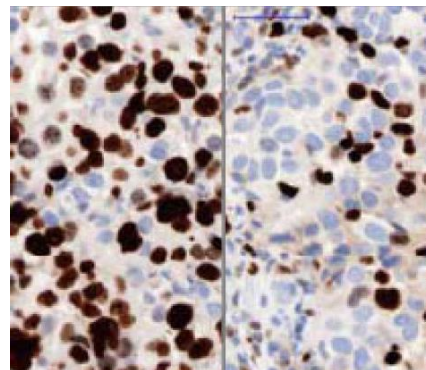
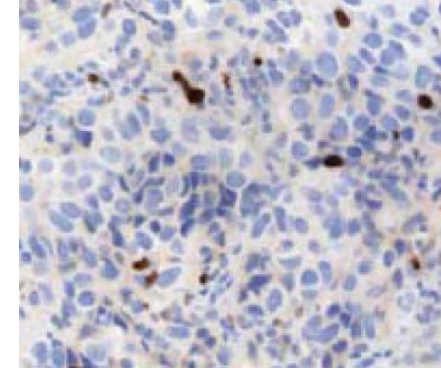
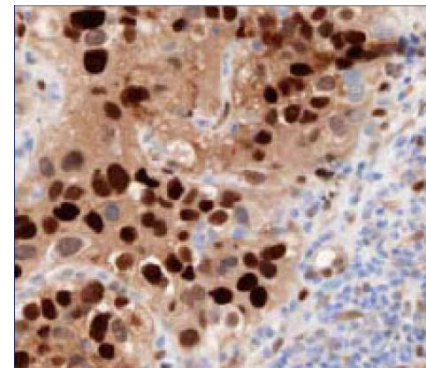
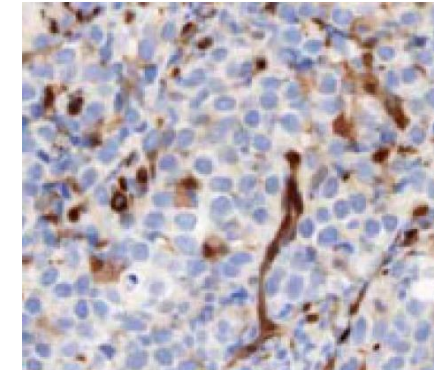
Inhibition of MAPK signaling in BRAF^{V600E} melanoma of patients treated with PLX4032



Baseline



Day 15



Tumor Response to BRAF inhibitors for BRAF V600E mutated melanoma

Baseline, 3-15-2011



C4 D1, 6-8-2011

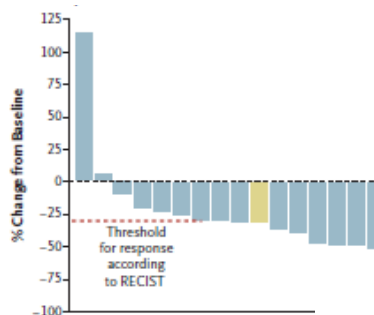


PLX4032 = RG7204 = vemurafenib = Zelboraf®

ORIGINAL ARTICLE

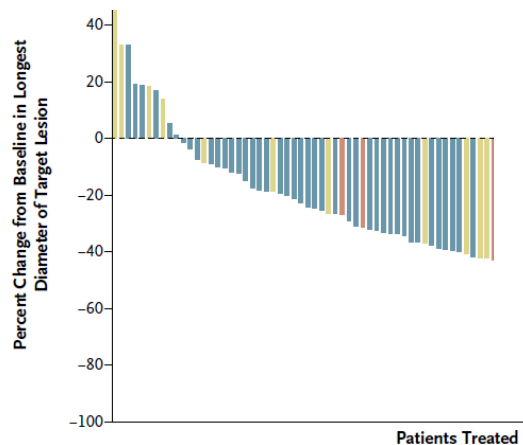
Inhibition of Mutated, Activated

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D.,
Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop,



Survival in BRAF V600E
Melanoma Treat

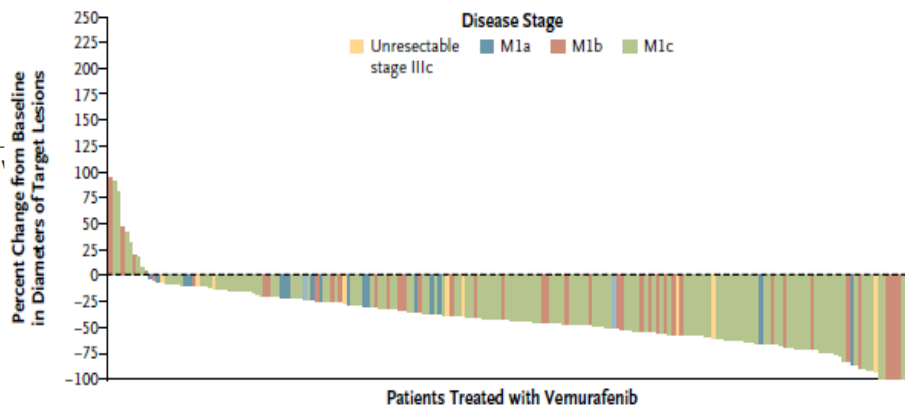
Jeffrey A. Sosman, M.D., Kevi
Rene Gonzalez, M.D., Anna C. P.
Grant A. McArthur, M.B., B.S.,
Stergios J. Moschos, M.D., Keith T. Flaherty,
Richard Kefford, M.B., B.S., Ph.D., I
Karl D. Lewis, M.D., Ravi K. Amaravaram,
H. Jeffrey Lawrence, M.D., Yu S
Keith B. Nolop, M.D., Richard A. Dummer,
and Anton C. Kraljic



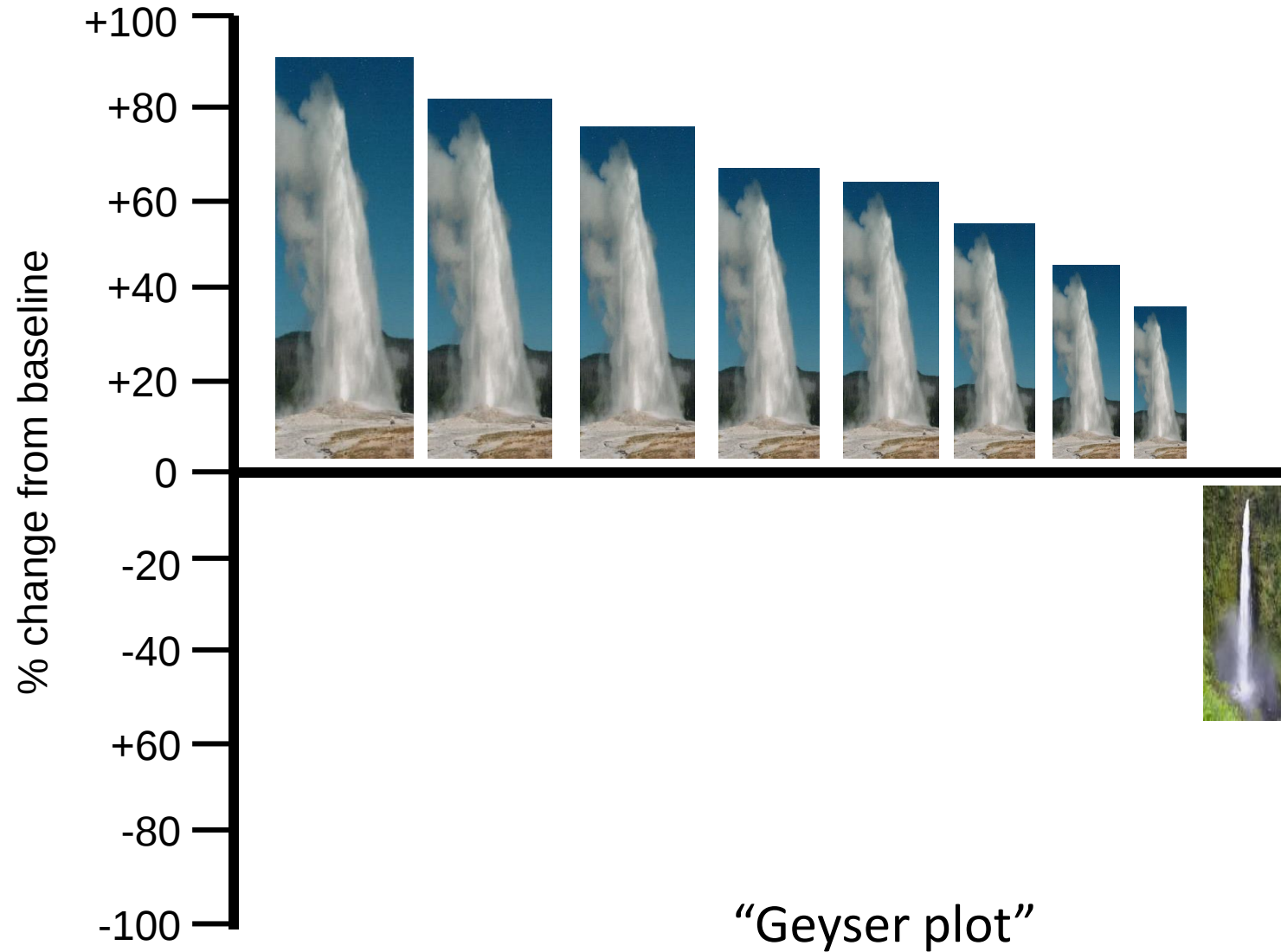
ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib
in Melanoma with BRAF V600E Mutation

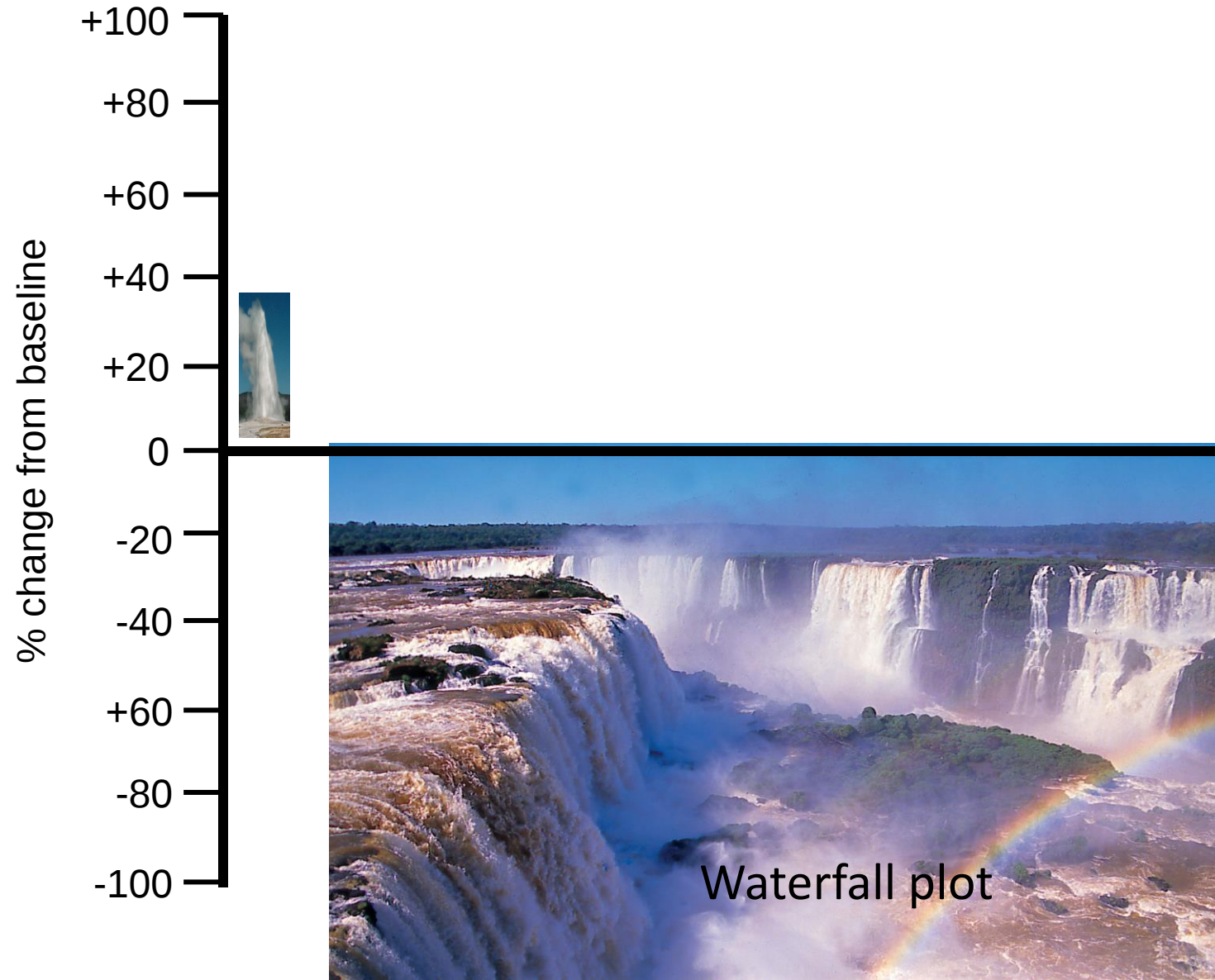
Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D.,
John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D.,
Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D.,
Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D.,
Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D.,
Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D.,
John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D.,
Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A.,
Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D.,
and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*



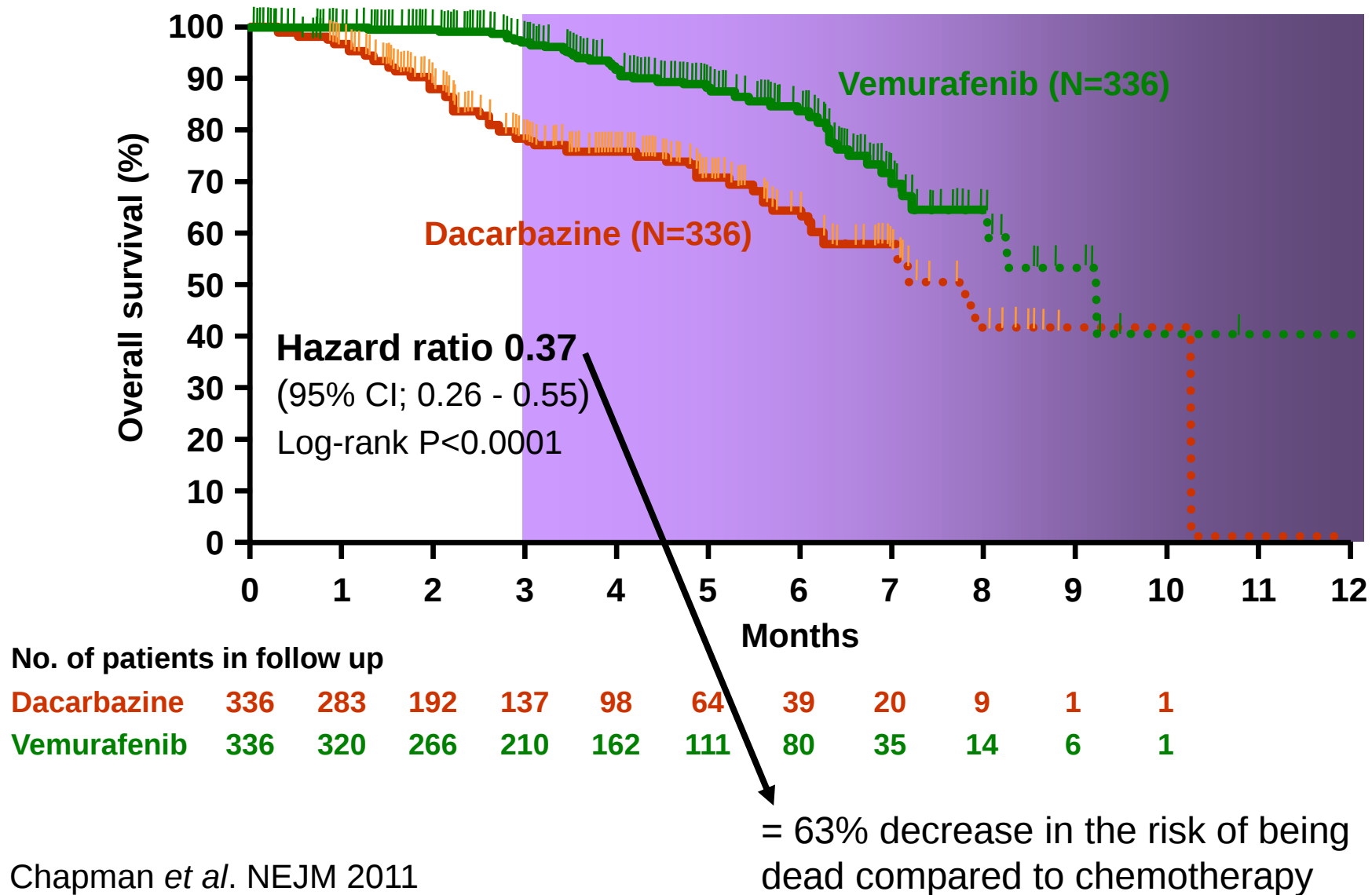
Response plots in melanoma before BRAF inhibitors



Response plots in melanoma after BRAF inhibitors



Overall survival (12/30/10 cutoff)



When Testing a Drug Means Withholding It

By AMY HARMON

Growing up in California's rural Central Valley, the two cousins spent summers racing dirt bikes and Christmases at their grandmother's on the coast. Endowed with a similar brash charm, they bought each other matching hardhats and sought iron-working jobs together. They shared a love for the rush that comes with hanging steel at dizzying heights, and a knack for collecting speeding tickets.

And when, last year, each learned that a lethal skin cancer called melanoma was spreading rapidly through his body, the young men found themselves with the shared chance of benefiting from a recent medical breakthrough.

Only months before, a new drug had shown that it could safely slow the cancer's progress in certain patients. Both cousins had the type of tumor almost

TARGET: CANCER
Trial or Error?

sure to respond to it. And major cancer centers, including the University of California, Los Angeles, were enrolling patients for the last, crucial test that regulators required to consider approving it for sale.

"Dude, you have to get on these superpills," Thomas McLaughlin, then 24, whose melanoma was diagnosed first, urged his cousin, Brandon Ryan. Mr. McLaughlin's tumors had stopped growing after two months of taking the pills.

But when Mr. Ryan, 22, was admitted to the trial in May, he was assigned by a computer lottery to what is known as the control arm. Instead of the pills, he was to get infusions of the chemotherapy drug that has been the notoriously ineffective recourse in treating melanoma for 30 years.

Even if it became clear that the chemotherapy could not hold back the tumors advancing into his lungs, liver and, most painfully, his spine, he would not be allowed to switch, lest it muddy the trial's results.

"I'm very sorry," Dr. Bartosz Chmielowski, the U.C.L.A. oncologist treating both cousins, told Mr. Ryan's mother, Jan. He sounded so miserable that afternoon that Mrs. Ryan, distraught, remembers pausing to feel sorry for the doctor.

Controlled trials have for decades been considered essential for proving a drug's value before it can go to market. But the continuing trial of the melanoma drug, PLX4032, has ignited an anguished debate among oncologists about whether a controlled trial that measures a drug's impact on extending life is still the best method for evaluating hundreds of genetically targeted can-



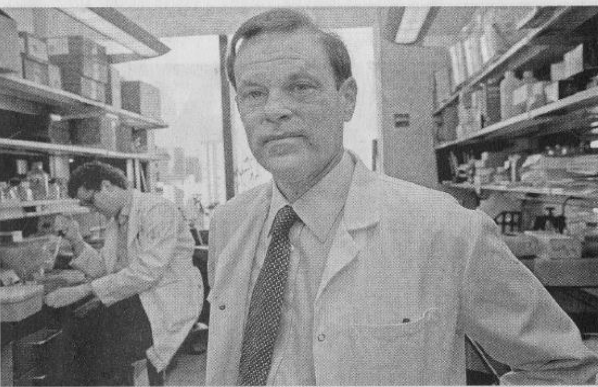
TWO COUSINS, TWO PATHS
Thomas McLaughlin, left, was given a promising experimental drug to treat his lethal skin cancer in a medical trial; Brandon Ryan had to go without it.

Continued on Page 20

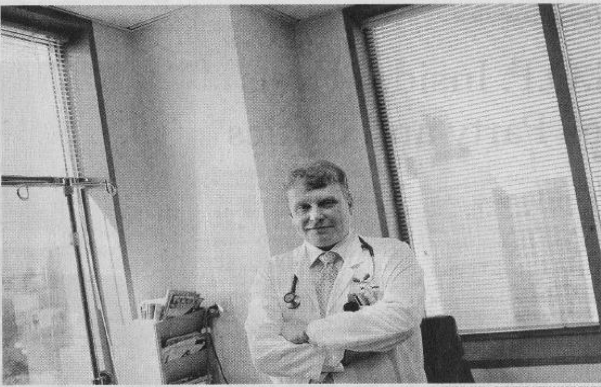
THE NEW YORK TIMES NATIONAL SUNDAY, SEPTEMBER 19, 2010

©Y

21



AN ETHICAL DILEMMA Dr. Paul Chapman, left, leads the PLX4032 trial, in which half the patients get the drug and half get chemotherapy. He sees a controlled trial as vital to proving whether PLX4032 prolongs lives. Dr. Bartosz Chmielowski, who treated the two cousins, obeys trial protocols but says withholding a drug from a patient he thinks could be helped "is awful."



MICHAŁ CZERWONKA FOR THE NEW YORK TIMES

Dr. Richard Pazdur, director of the cancer drug office at the Food and Drug Administration, said in a recent interview that the new wave of drugs in development –especially for intractable cancers like melanoma –might require individual evaluation. “This is an unprecedented situation that will, hopefully, be increasingly common, and it may require a regulatory flexibility and an open public discussion,” he said.

September 19, 2010

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

Equipoise and the Dilemma of Randomized Clinical Trials

Franklin G. Miller, Ph.D., and Steven Joffe, M.D., M.P.H.

PERSPECTIVE

ACCELERATED APPROVAL FOR TARGETED CANCER DRUGS

Early Accelerated Approval for Highly Targeted Cancer Drugs

Bruce A. Chabner, M.D.

Breakthrough Therapy Designation (BTD)

Created through the US FDA Safety and Innovation Act of 2012, BTD was introduced to shorten the development and review time of promising new drugs intended to treat serious or life-threatening diseases for which there is an unmet medical need. Sept 23, 2012

HEALTH POLICY REPORT

The FDA Breakthrough-Drug Designation — Four Years of Experience

Jonathan J. Darrow, S.J.D., J.D., M.B.A., Jerry Avorn, M.D., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

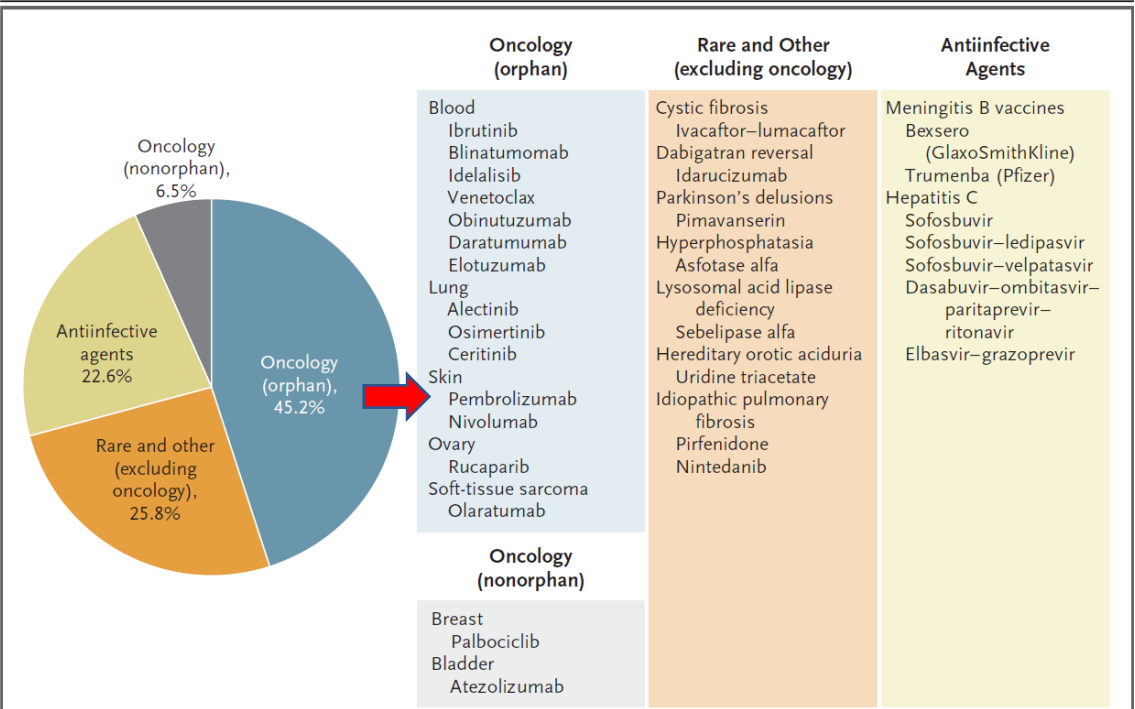


Figure 1. Indications of Breakthrough Therapies at Initial Approval.

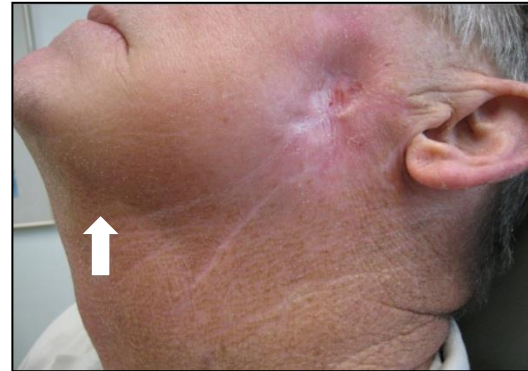
A breakthrough therapy

- 6 out the first 7 patients treated with pembrolizumab (then MK3475) at UCLA had an objective response

Baseline Jan, 2012



Apr, 2012



54 yr old male with desmoplastic melanoma after progressing on ipilimumab

Response to MK-3475 after progression on radiation therapy and vemurafenib

Baseline: 9/24/12



11/05/12



1/28/13



Testimonio de un paciente de Castellón
tratado con la nueva inmunoterapia

“Era mi única salvación”

J. CORBELLÀ

Todo empezó por una pequeña peca en la parte posterior del brazo izquierdo. “Estaba en una zona donde me resultaba difícil verla y yo mismo”, explica José Sancho. “Al principio no le di importancia”.

Pero en los meses siguientes la peca empezó a ganar diámetro y volumen y se había convertido en una mancha con mal aspecto, oscura y asimétrica. Un enfermero del ambulatorio de Alcalá de Xivert (Castellón), donde reside, le convenció en mayo del 2010 de que fuera a ver a un dermatólogo. El médico le extirpó la mancha

salvación”, explica Sancho. “Había recibido todos los remedios conocidos y la enfermedad daba muestras de estar muy activa”. La mancha del brazo se le había extendido hasta el codo y le había causado metástasis en una mama y en la espalda.

El verano pasado, después de haber recibido tratamiento en el Instituto Valenciano de Oncología, consultó al oncólogo Pere Gascon, del hospital Clínic de Barcelona, en busca de una segunda opinión. Gascon le puso en contacto con Antoni Ribas, que dirige el ensayo clínico de la nueva inmunoterapia en la Universidad de California en Los Angeles y que en

aquel momento se encontraba en Catalunya pasando las vacaciones con su familia.

Ribas vio que Sancho cumplía los requisitos para participar en el estudio de la inmunoterapia y le ofreció recibir el tratamiento. Pero el estudio se hacía en Los Angeles, le informó. Debería viajar a California para recibir el fármaco cada 21 días, y en principio durante dos años.

Ribas se encargó de organizar su primera visita allí. “Tiene una bondad como deberían tener todos los seres humanos”, destaca Sancho. “Nos da mucha confianza, habla con un lenguaje a nuestro nivel para que podamos entenderle y le transmite la sensación de que no se siente por encima de ti. Y está dispuesto a ayudarte en todo porque estás lejos de tu entorno y piensa que puedes estar indefenso”.

Sancho y su mujer, Francisca, con quien lleva 45 años juntos, viven ahora en Estados Unidos y España. En California se alojan en un hotel, donde han llegado a pasar hasta tres meses seguidos. Entre visita y visita al hospital, aprovechan a veces para volver y pasar unas semanas aquí. Pero los resultados del tratamiento compensan las incomodidades. Ocho meses después de empezar a recibir la inmunoterapia, no queda ningún rastro de melanoma en su cuerpo detectable con las técnicas de diagnóstico actuales. “Consideré que era mi única

EFICACIA DEL TRATAMIENTO Ocho meses después de iniciar la terapia, no le queda ningún rastro de melanoma

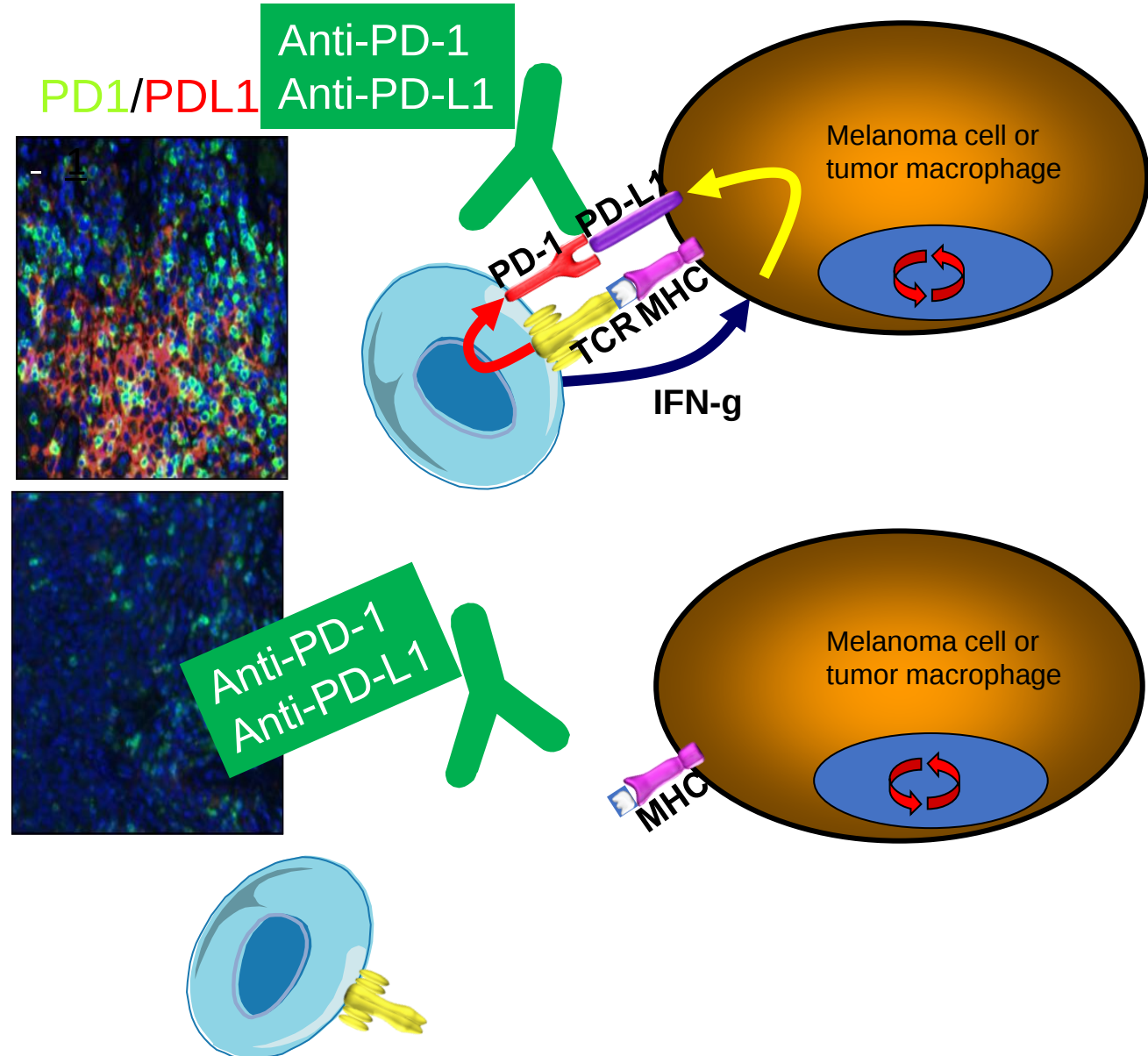
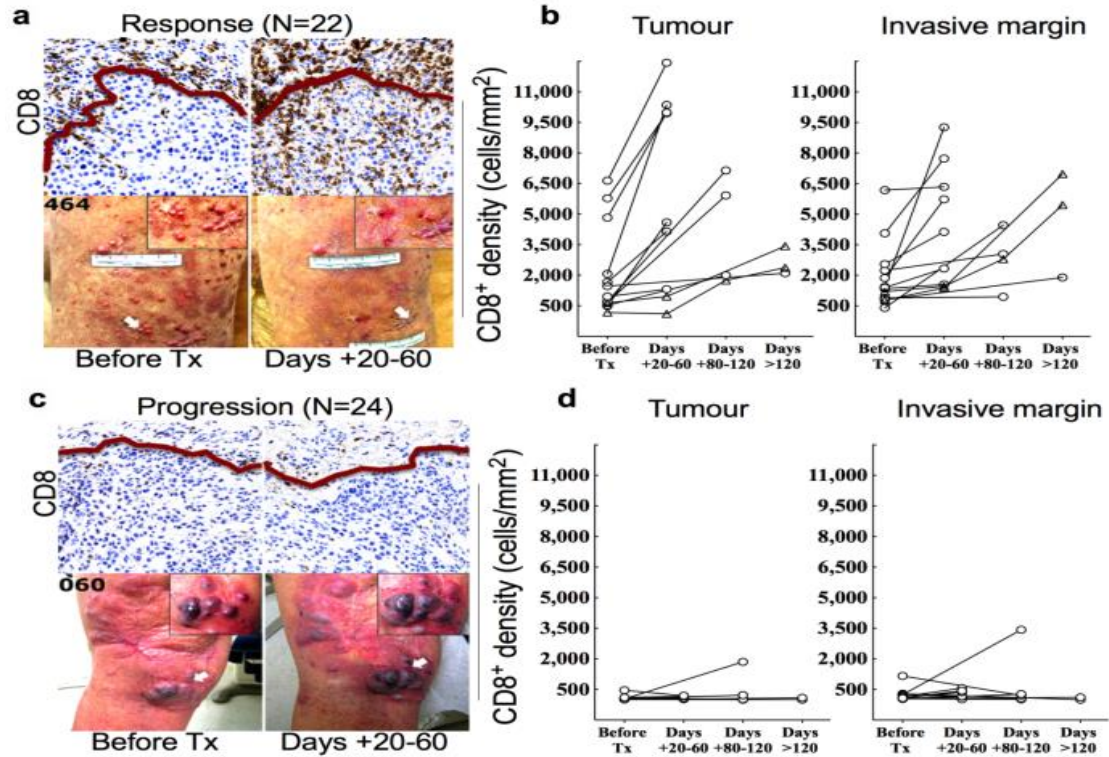
y la envió a analizar y el resultado del análisis confirmó la peor sospecha: era un melanoma, el tipo más grave de cáncer de piel. Sancho tenía entonces 65 años.

Pero Sancho ha tenido la fortuna de ser una de las primeras personas del mundo en recibir una nueva inmunoterapia experimental contra el melanoma. En gran parte gracias a su hijo, especialista del Barcelona Supercomputing Center, quien se informó de las opciones de tratamiento y descubrió que se estaban haciendo ensayos de un nuevo tipo de fármacos experimentales.

“Consideré que era mi única

LV, 3 junio, 2013

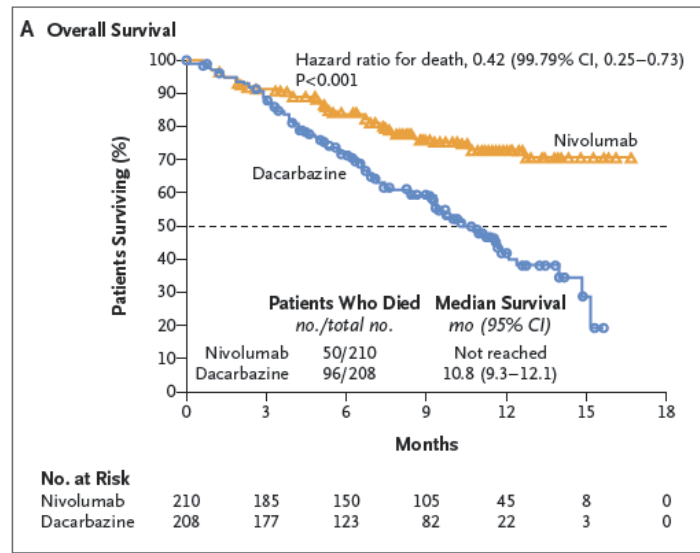
Melanoma response to PD-1 blockade is mediated by pre-existing infiltrates of CD8s inhibited by reactively expressed PD-L1



ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Michele Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Ewa Kalinka-Warzocha, M.D., Ph.D., Kerry J. Savage, M.D., Micaela M. Hernberg, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Ph.D., Julie Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihalciou, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francesco Cognetti, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

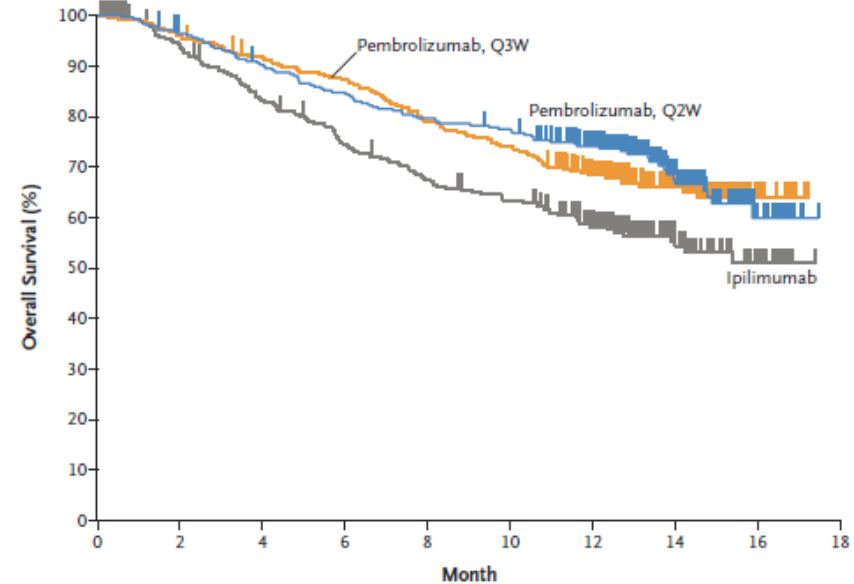


NEJM 2015 Jan 22; 372: 320-30.

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*



NEJM 2015, Jun 25; 372: 2521-2532

Son necesarios los ensayos fase III?

- Si el tratamiento experimental tiene un efecto incremental en fase I y fase II, entonces hay que hacer un fase III comparado con el tratamiento standard-of-care
- En tratamiento adyuvante, es difícil pensar en aprobaciones sin un fase III
- Beneficios:
 - Demostrar que el tratamiento experimental mejora RFS, PFS y/o OS
 - La magnitud del beneficio se usa para negociar el precio de los nuevos fármacos en muchos países

Cuando no son necesarios los ensayos fase III?

- Si el tratamiento experimental tiene un efecto breakthrough en fase I y fase II:

- Farmaco diseñado
- Demostrada la especificidad en un contexto genético definido
- Los ensayos fase I y II muestran una actividad clínica (ORR) con tolerancia adecuada
- El mecanismo de acción es claro



- Beneficios:
 - Aprobación más rápida, acceso rápido a más pacientes que se benefician del tratamiento
 - Evitar exponer a otros tratamientos menos activos en pacientes que pueden beneficiarse que serían randomizados al grupo control