

PD-1 INHIBITORY A ADC JAKO NOVÝ STANDARD LÉČBY KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA?

Roman Kocian

Vedoucí onkogynekologie: prof. MUDr. David Cibula, CSc.

Přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Gynekologicko porodnická klinika

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha



FIRST FACULTY
OF MEDICINE
Charles University



General University Hospital in
Prague



Recidivující a metastatický karcinom děložního hrdla

Závažný problém veřejného zdraví v Evropě

- >58,000 nových případů/rok >24,000 úmrtí/rok
- Neakceptovatelné: profylaktická vakcína proti HPV a efektivní skrínig prekanceróz

Časná st. - vynikající prognóza po primární operaci + CHRT

Lokálně pokročilé on. - kurabilní CHRT plus HDR BRT

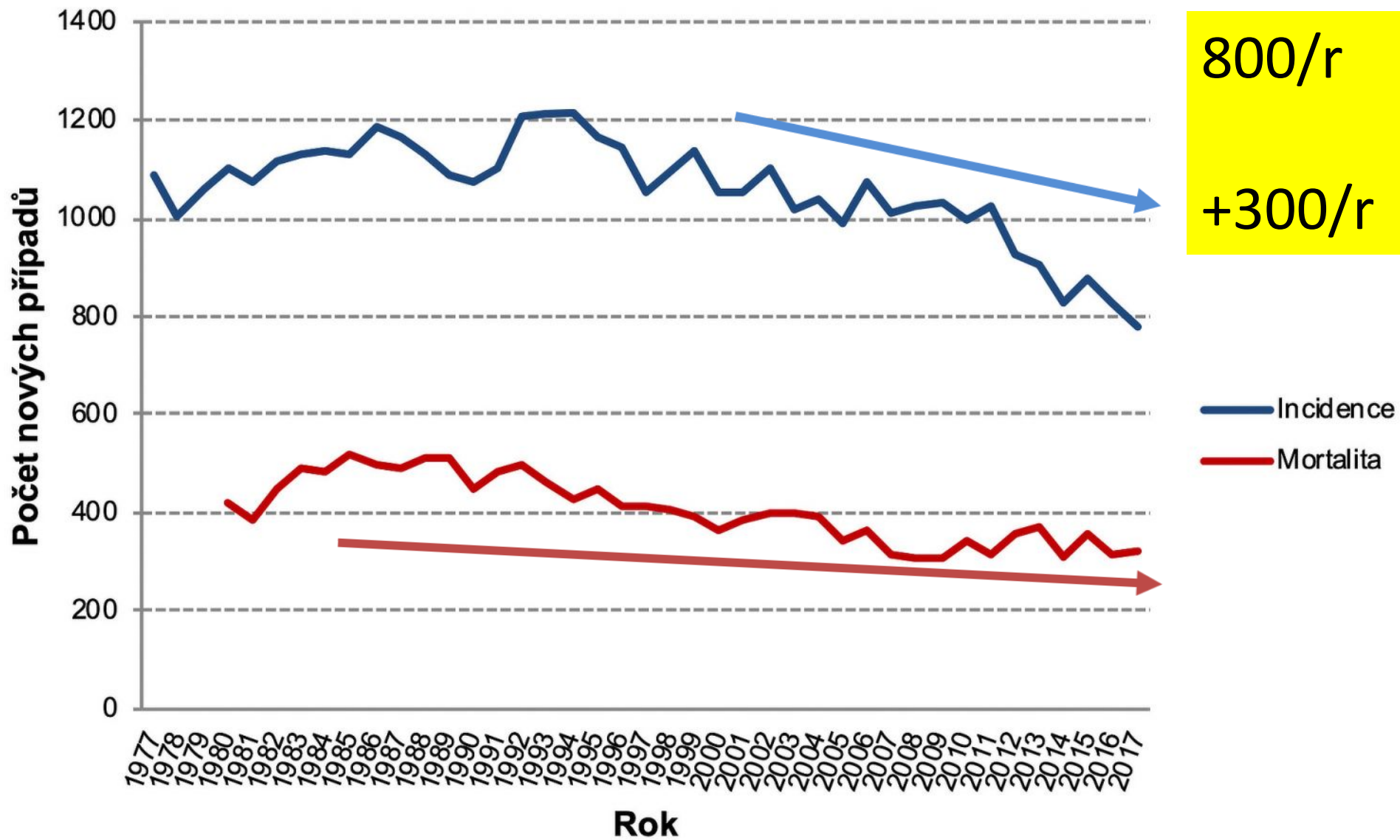
Izolovaná recidiva po primární RT – pánevní exenterace

X

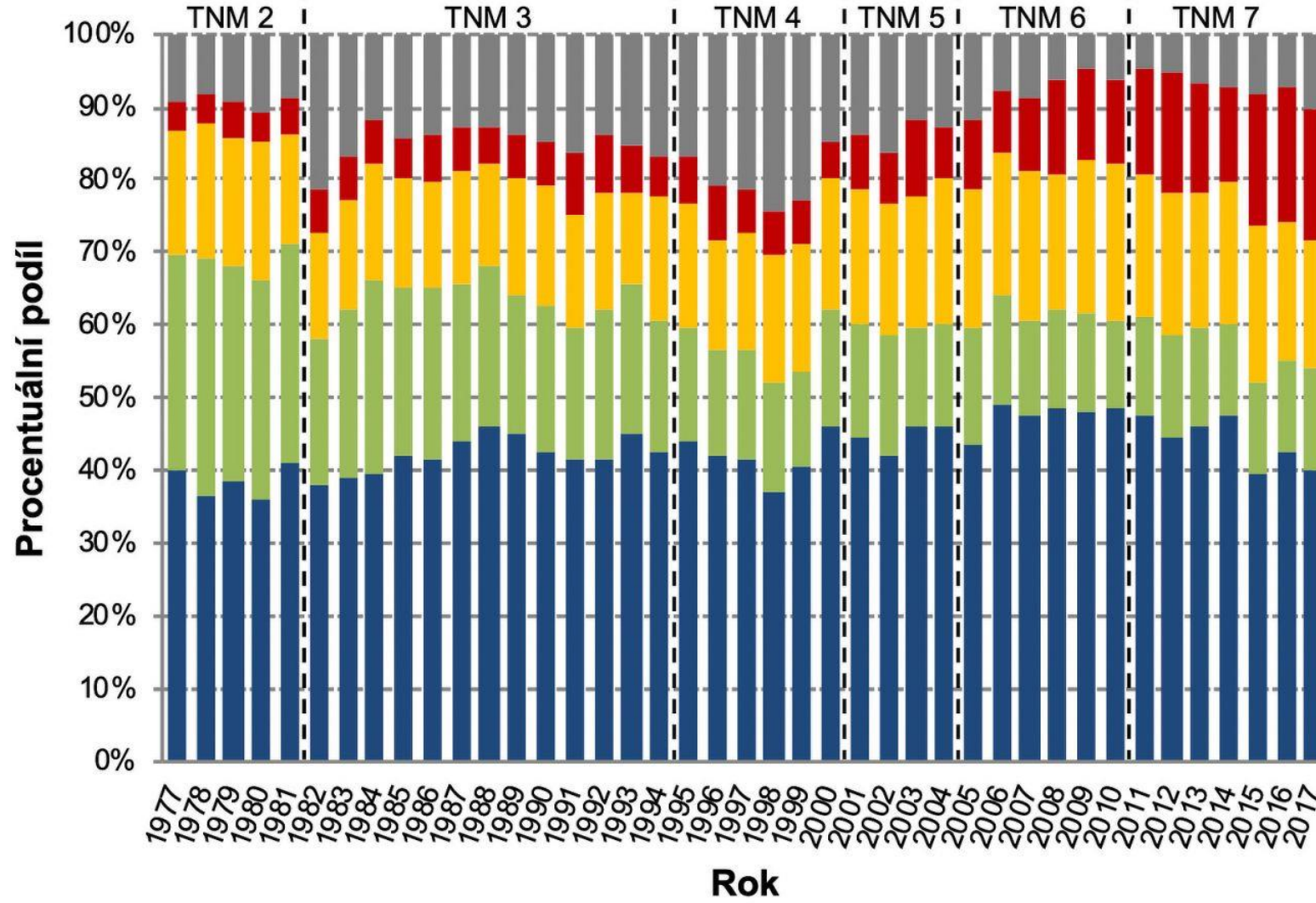
Absence účinné terapie pro recidivující a metastatické on.

(FIGO IVB)

C53 – incidence a mortalita

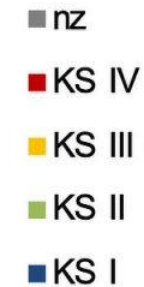


C53 – podíl klinických stadií

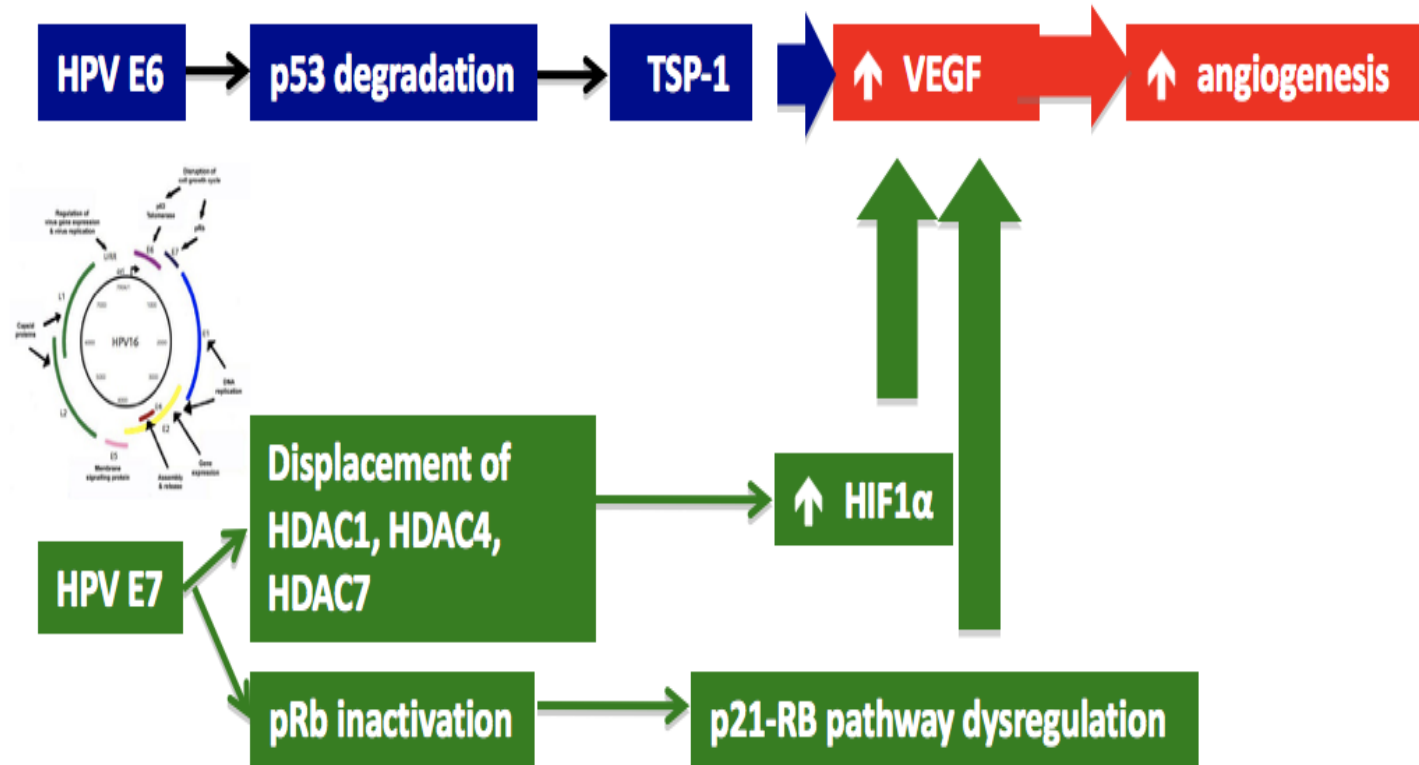


Stabilní podíl pokročilých stadií !!

Téměř **35%** nových případů dg. v pokročilých stadiích III nebo IV

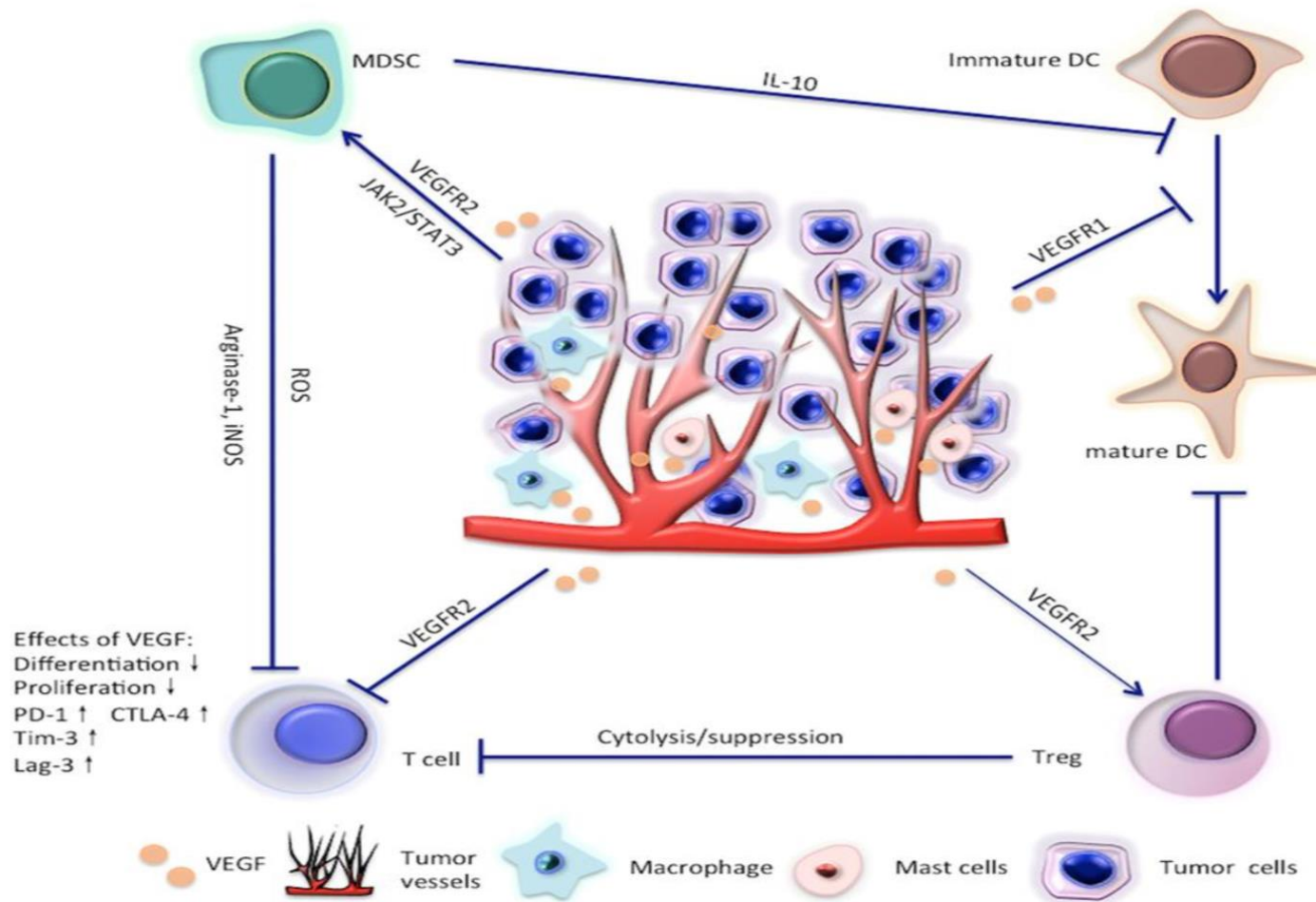


Cílená terapie proti nádorové angiogenezi: VEGF



Tewari KS, et al. Gynecol Oncol 2000;77:137-48; Monk BJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27(7):1069-74; Yang et al. Frontiers in Immunology 2018

Cílená terapie proti nádorové angiogenezi: VEGF



Tewari KS, et al. Gynecol Oncol 2000;77:137-48; Monk BJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27(7):1069-74; Yang et al. Frontiers in Immunology 2018

GOG #240: Schéma

Otevřena: 4/6/09
Náběr ukončen: 1/3/12

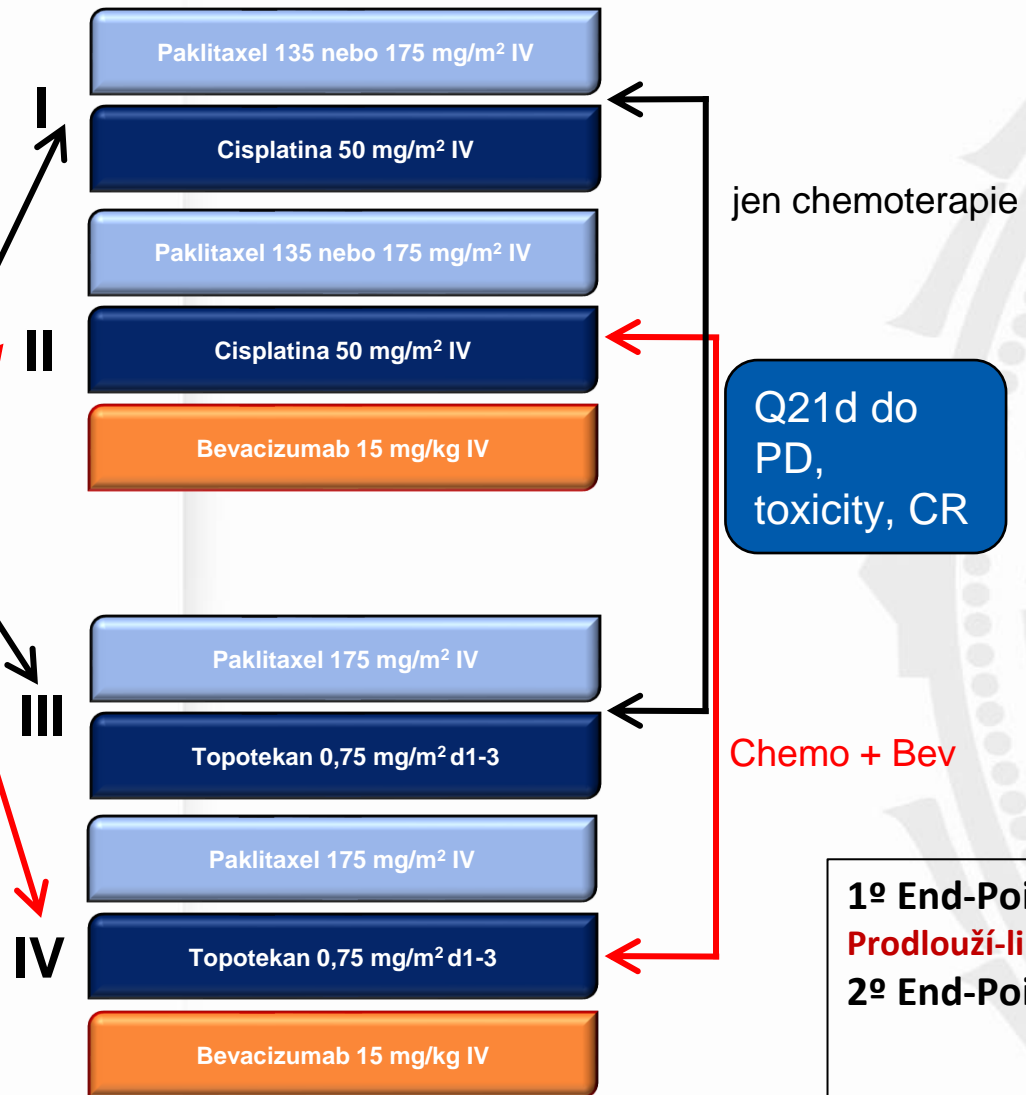
Karcinom děložního hrdla

- primárně stádium IVB
- recidivující/perzistující on.
- měřitelná léze
- EGOG PS 0–1
- bez předchozí CHT pro recidivující on.

(N=452)

Stratifikace podle:

- stádium IVB vs recidivující/perzistující on.
- performance status
- předchozí cisplatina (konkomitance s RT)



1^o End-Points:
Prodlouží-li přidání BEV k CHT OS

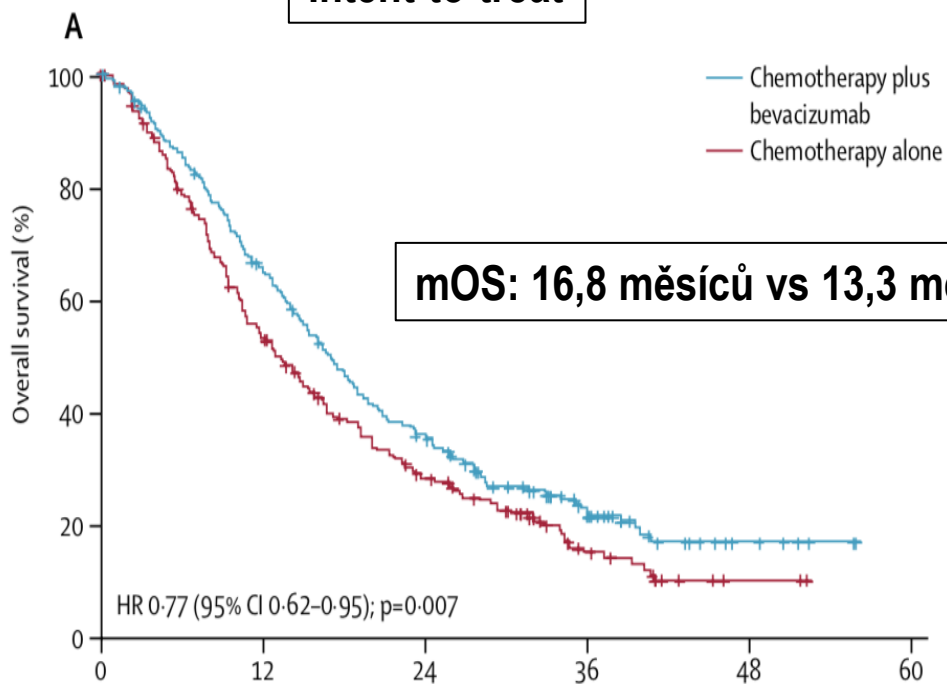
2^o End-Points:

- PFS
- ORR

Tewari KS, et al. *N Engl J Med* 2014;370:734-43

GOG #240: OS

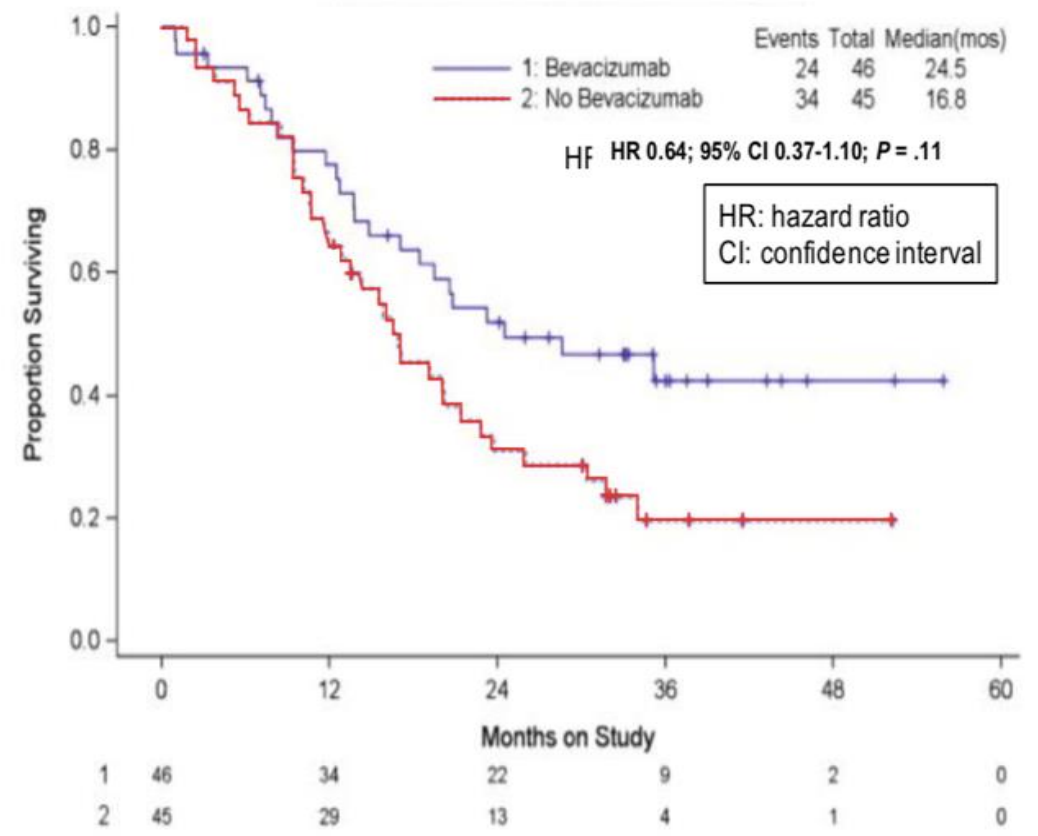
Intent-to-treat



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
Chemotherapy plus bevacizumab	227 (0)	142 (9)	75 (12)	30 (31)	6 (51)	0 (57)
Chemotherapy alone	225 (0)	114 (9)	54 (18)	17 (35)	2 (45)	0 (47)

mOS: Median Overall Survival

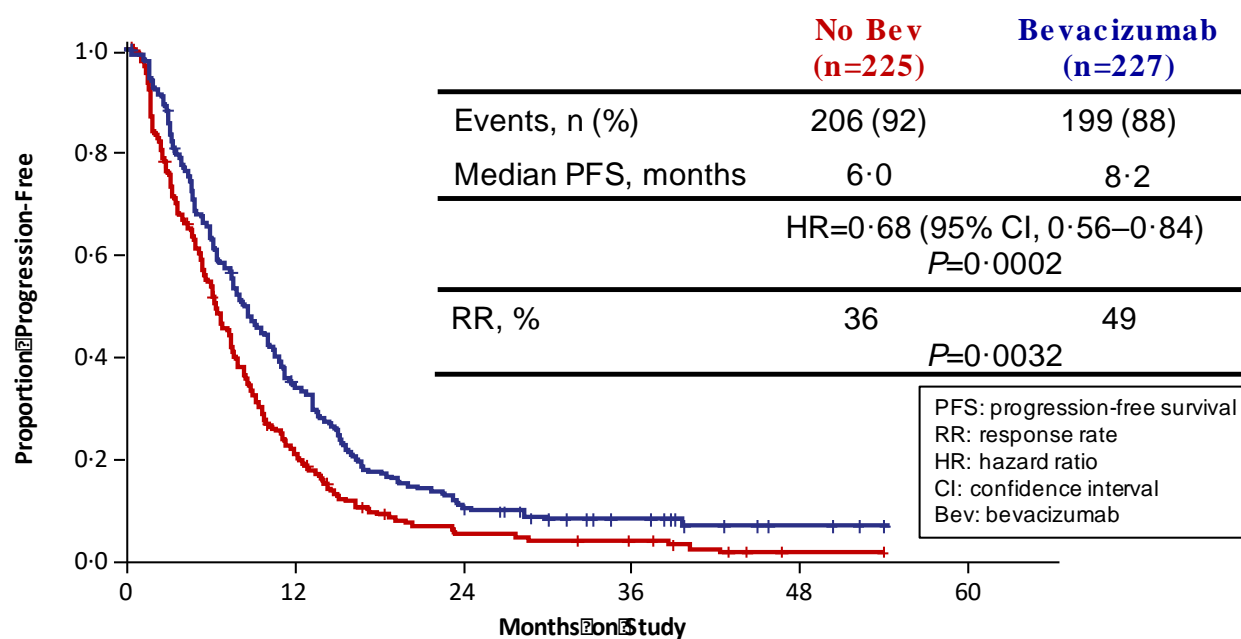
Bez předchozí RT



Tewari KS, et al. *Lancet*. 2017;390(10103):1654-1663

GOG #240: PFS a ORR

PFS



Group	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60
Bev 227	74	24	12	3	0
No Bev 225	44	13	9	1	0

Overall Response Rate (ORR)

	Cisplatin plus paclitaxel (n=114)	Cisplatin plus paclitaxel plus bevacizumab (n=115)	Topotecan plus paclitaxel (n=111)	Topotecan plus paclitaxel plus bevacizumab (n=112)	Total (n=452)
Complete response	11 (10%)	18 (16%)	6 (5%)	13 (12%)	48 (11%)
Partial response	41 (36%)	40 (35%)	22 (20%)	41 (37%)	144 (32%)
Stable disease	45 (39%)	42 (37%)	54 (49%)	43 (38%)	184 (41%)
Progressive disease	12 (11%)	7 (6%)	21 (19%)	6 (5%)	46 (10%)
Indeterminate	5 (4%)	8 (7%)	8 (7%)	9 (8%)	30 (7%)

Data are n (%).

ITT ORR

49% chemoterapie + bevacizumab
 VS
 36% ve skupině s chemoterapií
 P = 0,003

Recidivující a metastatický karcinom děložního hrdla

Bevacizumab až na několik výjimek nikoho nevyléčil

+

GOG 240 vytvořila novou populaci pacientek s PD během první linie léčby

Imunoterapie

1. Checkpoint blokáda

- Monoterapie anti-PD-1:

Keynote- 158: Pembrolizumab

CheckMate 209-358: Nivolumab

C-700-01: AGEN2034, ENGOT Cx9/GOG 3016: Cemiplimab

- Kombinovaná blokáda: anti-PD-1/anti-CTLA-4:

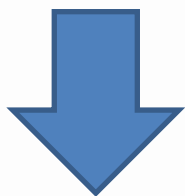
CheckMate 209-358: Nivolumab + Ipilimumab, C-550-01: AGEN2034 + AGEN1884

2. TILs

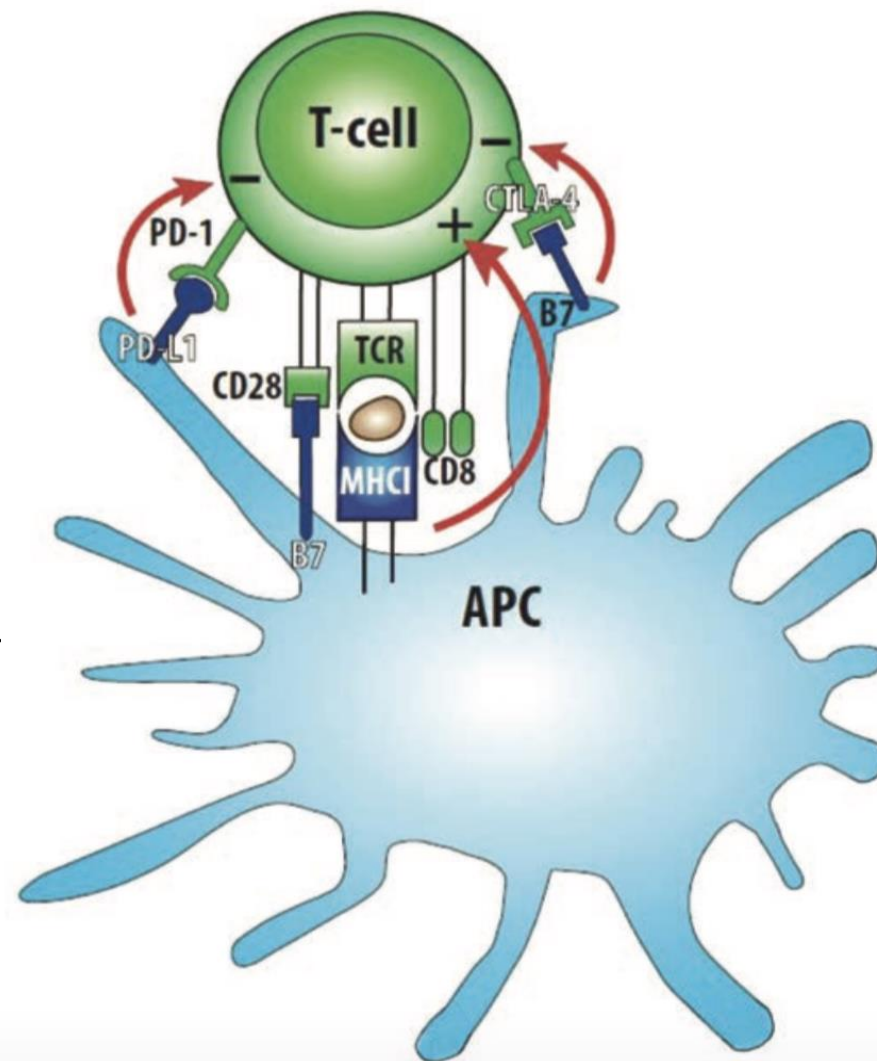
3. ADC: Tisotumab Vedotin

Imunoterapie: C53

- Perzistující infekce onkogenních HR HPV typů (16,18)
- Centrální úloha T-lymfocytů v imunitní odpovědi na virovou infekci:
 - APC prezentují virový antigen T-ly: interakce TCR a tumor specifického antigenu navázaného na MHC
 - Interakce mezi ligandy na APC (B7) a receptory na T-ly (CD28)
 - zánětlivé cytokiny
- Regulace pomocí aktivačních (CD28) a inhibičních signálů (CTLA-4, PD-1)



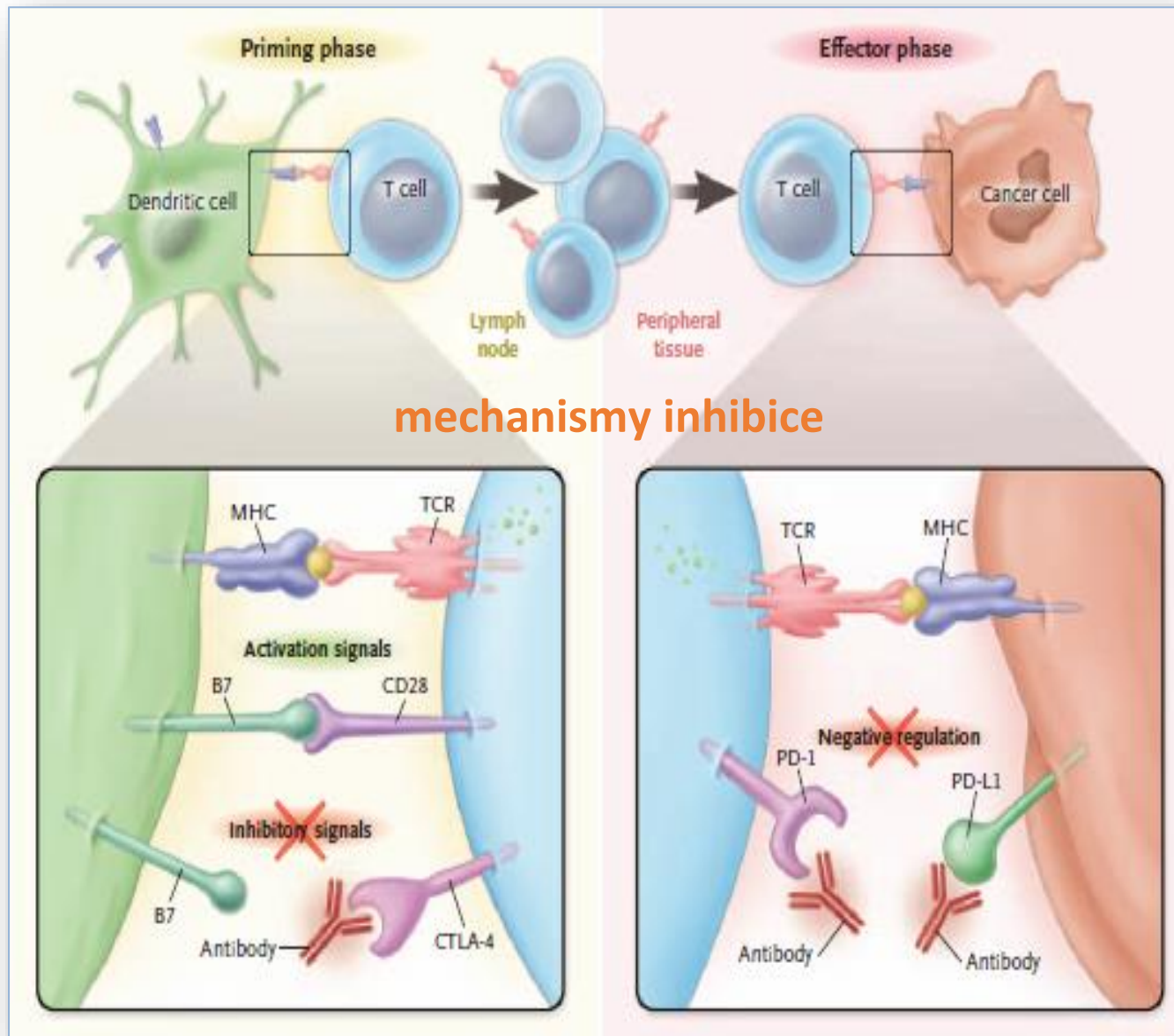
- Imunosupresivní mechanismy (anergie) jsou příčinou rozvoje invazivního karcinomu děložního hrdla



TCRs: T-cell receptors; MHC: major histocompatibility complexes; APCs: Antigen-presenting cells

Dyer et al JNCCN; Volume 17 Number 1 January 2019

Priming
 (aktivace T-bb)
CTLA-4



mechanismy inhibice

Efektorová fáze
 (aktivované T-bb)
PD1-PD-L1

Up-regulace PD-L1
 (biomarker HPV infekce)

Keir ME et al. *Ann Rev Immunol* 2008; Pardoll DM. *Nat Rev Cancer* 2012; Liu C, et al. *Mol Med Rep* 2017;15:1063–1070; Mezache L, et al. *Mod Pathol* 2015;28:1594–1602; Heeren AM et al. *Mod Pathol*. 2016;29:753–763.

KEYNOTE-158:

fáze II, basket, single-agent pembrolizumab, cervical cancer cohort

- **Vstupní kritéria:**
 - ECOG: 0 - 1
 - Pokročilý karcinom děložního hrdla (dlaždicobuněčný) s progresí ≥ 1 . linie chemoterapie s platinovým derivátem
- **Hlavní parametry:**
 - 65% ≥ 2 linie léčby pro recidivující/metastatický C53
 - 84% PD-L1-pozitivní; 77/98 (79%) had CPS ≥ 1 *
- **Terapie:** pembrolizumab 200 mg Q3W 2 roky nebo do progresu či toxicity

Primary endpoint: IRC-assessed ORR (RECIST v1.1)

Secondary endpoints: DoR, IRC-assessed PFS, OS, safety

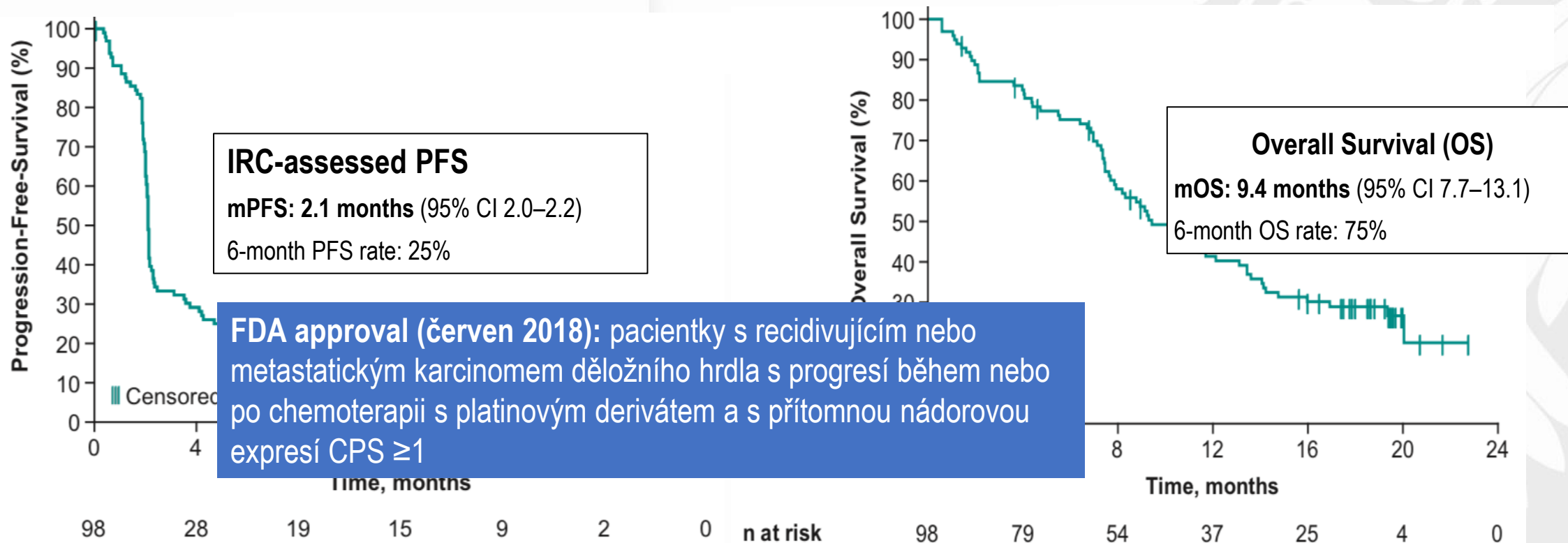
***CPS (Combined Positive Score):** number of PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100

Léčebná odpověď	Celá kohorta (N=98)	PD-L1 pozitivní (N=82)	PD-L1-negativní (N=15)
ORR (95% CI)	12,2%	14,6% (8–24)	0% (0–22)
CR	3%	4%	0%
PR	9%	11%	0%
SD	18%	18%	20%

- **Median time to response:** 2.1 months (range 1.6–4.1)
- **Median DoR:** not reached (range 3.7+–18.6+)
- Six out of 12 responses ongoing at data cut-off

KEYNOTE-158: Výsledky

- At data cut-off (median follow-up 10.2 months): PFS events in 86%, OS events in 69%



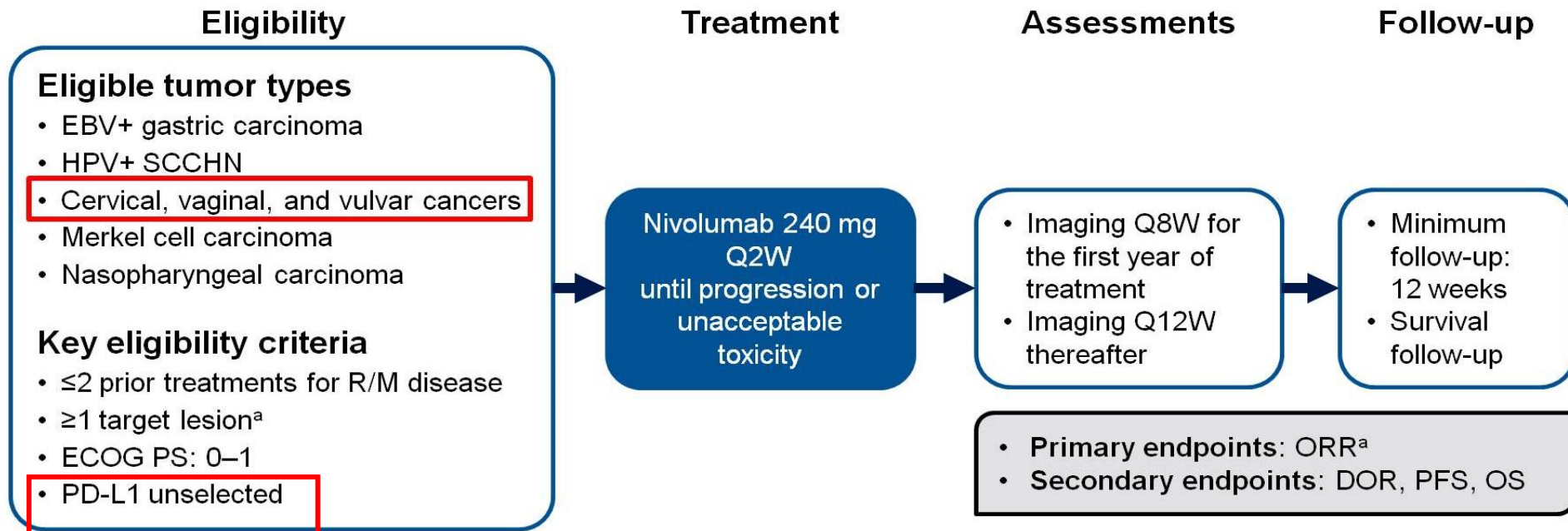
Chung HC et al; J Clin Oncol 2019 Jun 10;37(17):1470-1478)

IRC: Independent Review Committee
mPFS: Median Progression Free Survival
CPS(**Combined Positive Score**): number of PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100

CHECKMATE-358

Nivolumab (single-agent) u virově podmíněných nádorů

- CheckMate 358 (NCT02488759) is an ongoing, open-label, phase 1/2, multicohort study



- Enrollment dates: October 2015 to February 2016
- Data cutoff: July 2016 (median follow-up: 31 weeks)

^aPer investigator-assessed RECIST v1.1 criteria

DOR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group; EBV = Epstein-Barr virus; OS = overall survival; QXW = every X weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SCCHN = squamous cell carcinoma of the head and neck

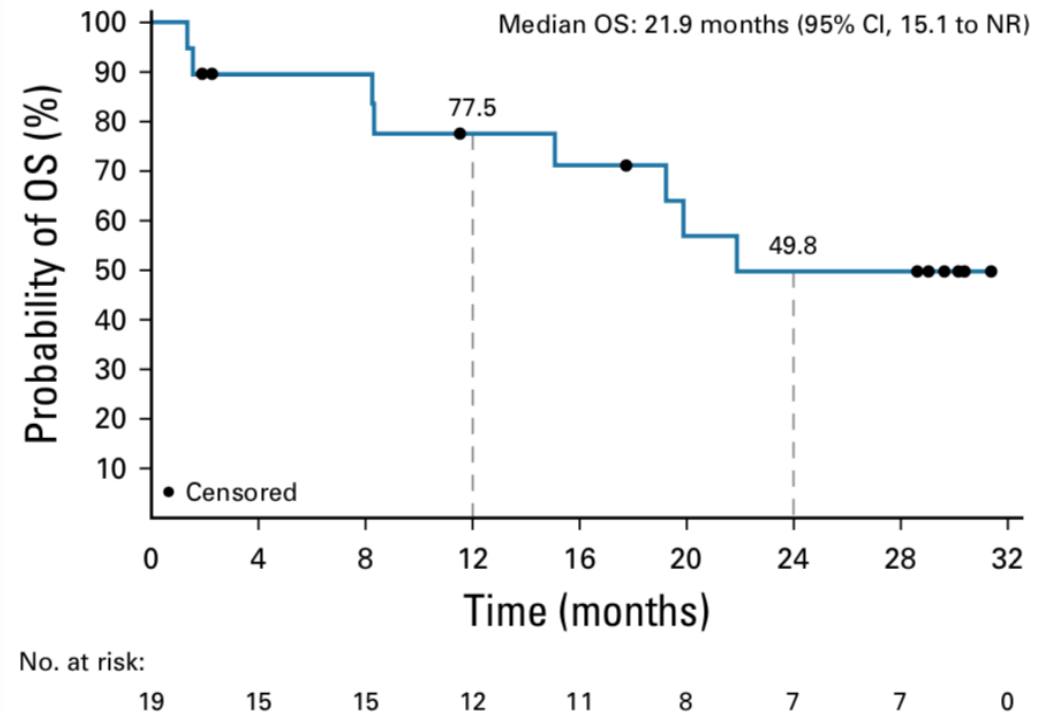
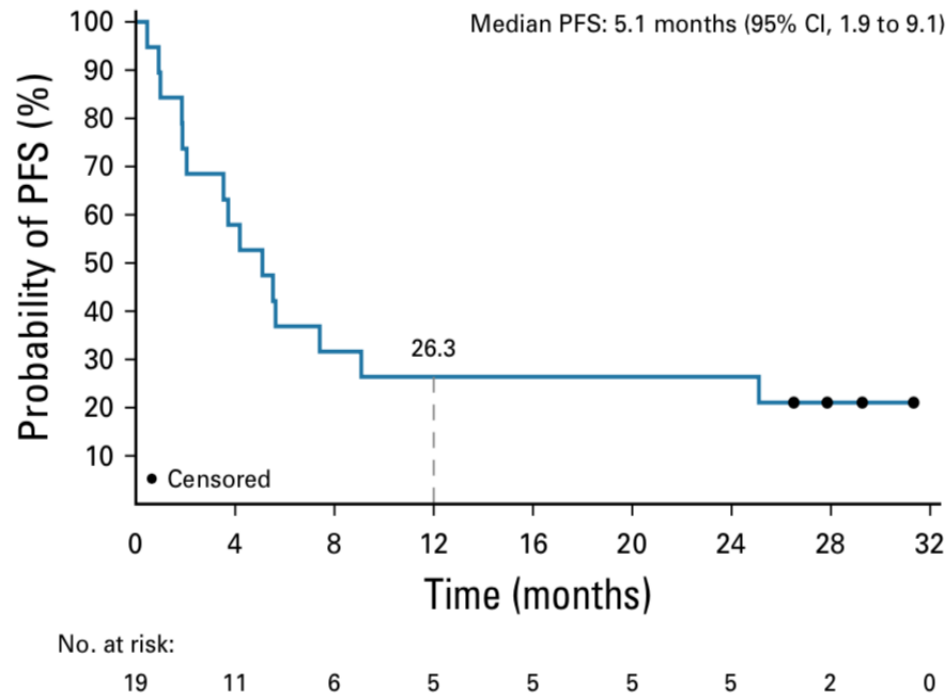
CHECKMATE-358 :

1° End-Point: Overall Response Rates(ORR)

Response	Cervical Cancer (n = 19)	Vaginal/Vulvar Cancers (n = 5)
Best overall response (assessed by investigator)*		
Complete response	3 (15.8)	0
Partial response	2 (10.5)	1 (20.0)
Stable disease	8 (42.1)	3 (60.0)
Progressive disease	6 (31.6)	1 (20.0)
ORR, No. (%; 95% CI)†	5 (26.3; 9.1 to 51.2)	1 (20.0; 0.5 to 71.6)
Disease control rate,‡ No. (%; 95% CI)†	13 (68.4; 43.4 to 87.4)	4 (80.; 28.4 to 99.5)
Median time to response (range), months	1.7 (1.6-1.9)	2.0 (2.0-2.0)
Median duration of response (range), months§	NR (23.3-29.5)	5.0 (5.0-5.0)

CHECKMATE-358:

2° End-Point: Progression Free Survival(PFS) & Overall Survival (OS)



Imunoterapie: kombinovaná blokáda anti-CTLA-4 /anti-PD-1:

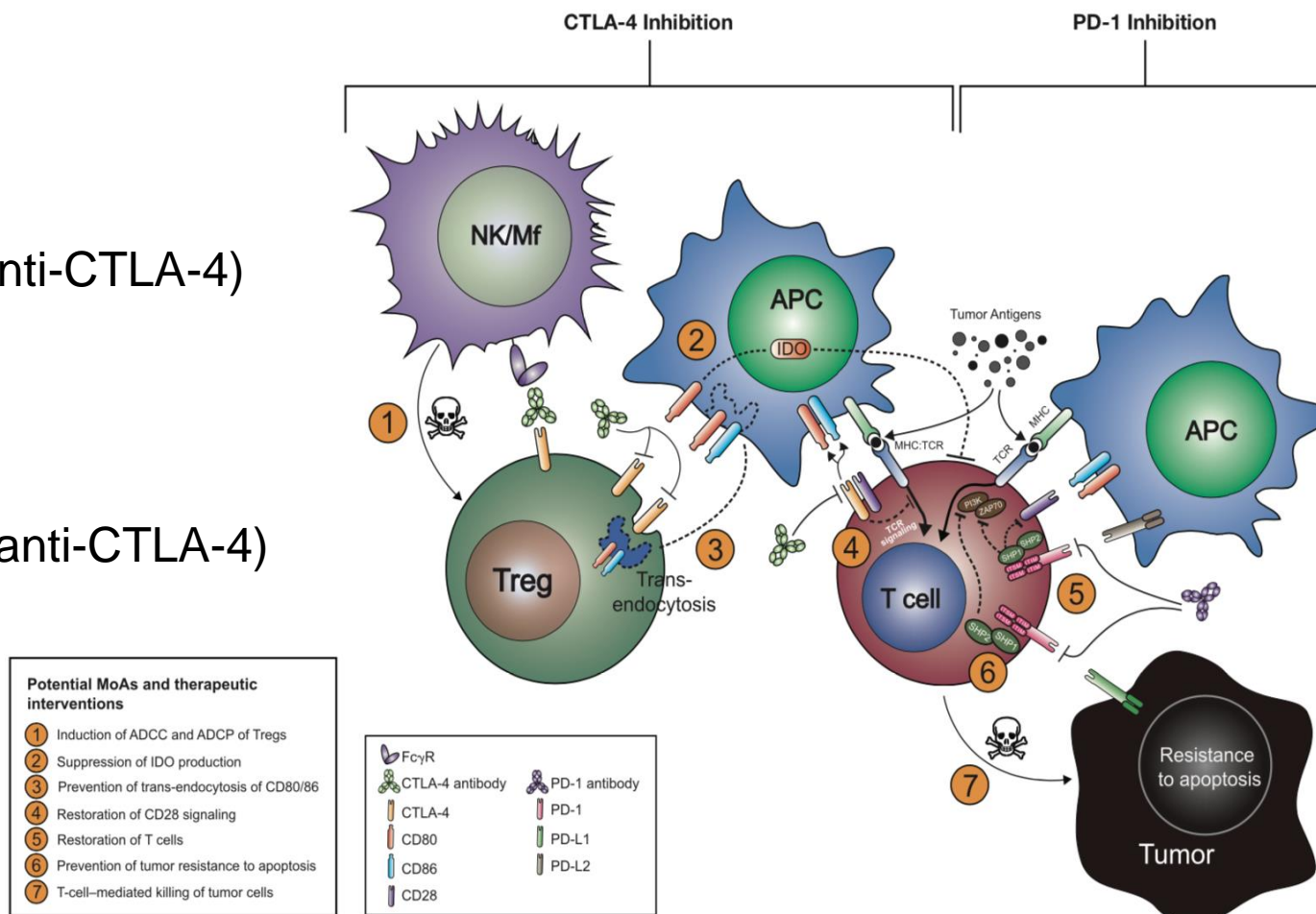
CheckMate 358

nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti-CTLA-4)

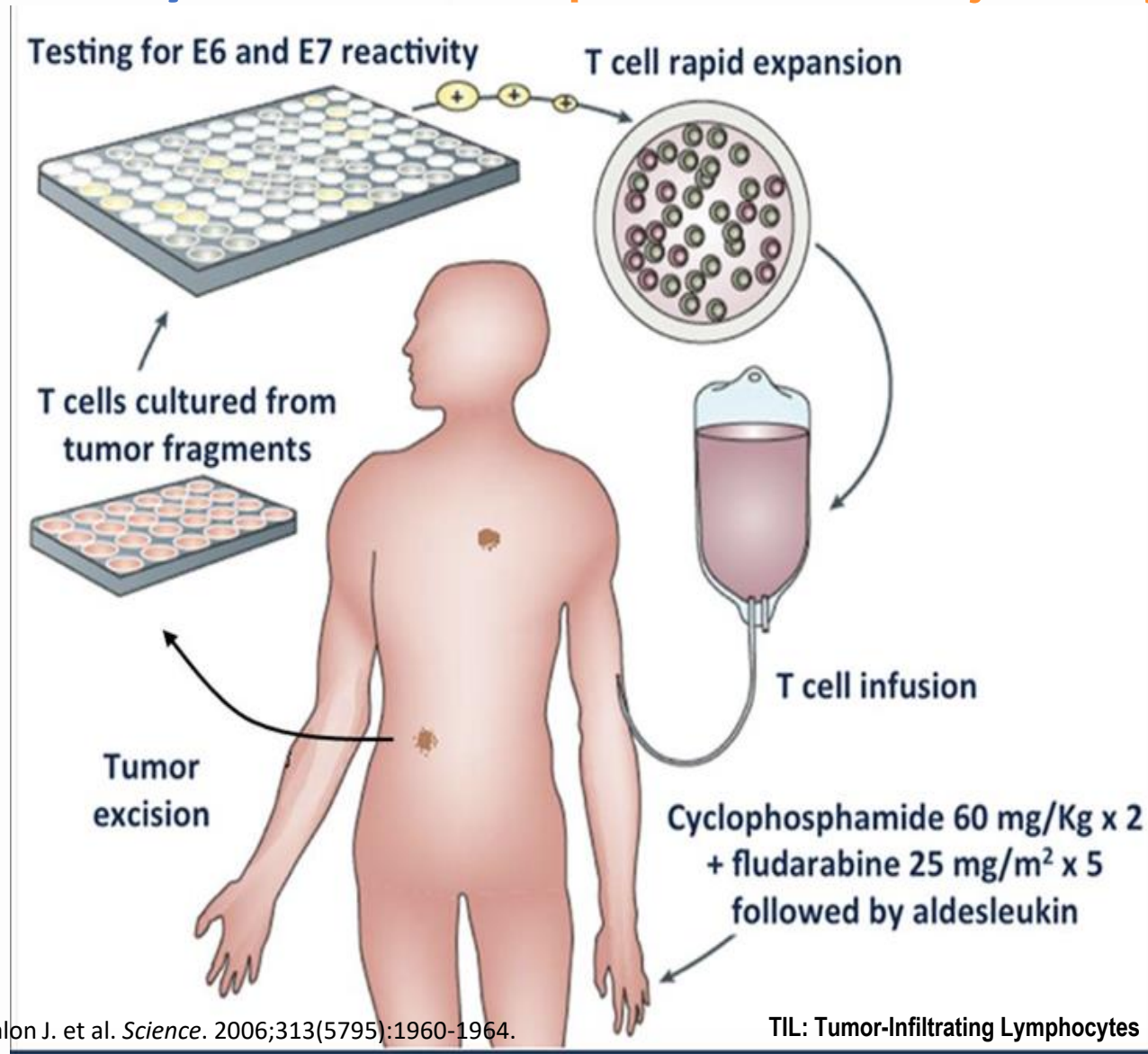
Paralelní, single-arm studie

balstilimab (anti-PD-1)

balstilimab (anti-PD-1) + zalifrelimab (anti-CTLA-4)



Adoptivní T buněčný transfer: **Terapie Tumor Infiltrujícími Lymfocyty (TILs)**



Zhang L. et al. *N Engl J Med.* 2003;348(3):203-213; Galon J. et al. *Science.* 2006;313(5795):1960-1964.

TIL: Tumor-Infiltrating Lymphocytes

GOG 3016/ENGOT-cx9 (EMPOWER Cervical-1):

An Open-Label, Multi-National, Randomised, Phase 3 Trial, Cemiplimab (anti-PD-1) versus Investigators' Choice (IC) Chemotherapy, ≥ 2 linie léčby, recidivující metastatická karcinom děložního hrdla

Recidivující a/nebo metastatický C53, s progresí po chemoterapii s platinovým derivátem
N=534 (436 SCC)

- **Primary Endpoint :OS**
- Secondary Endpoints: PFS , ORR

Statistical Considerations for Study Design	
Power	90%
Median Survival	7 mos.
Hazard Ratio	0.7
Timing of Final Anal. (Ha)	30.5 mos.

Investigators' choice

- Options:**
- **Antifolate:**
Pemetrexed
 - **Nucleoside analogue:**
Gemcitabine
 - **Topoisomerase 1 inhibitor:**
Topotecan or Irinotecan
 - **Vinca Alkaloid:**
Vinorelbine

Cemiplimab

Cemiplimab 350 mg IV Q3W

• **Cemiplimab (REGN2810)** is a high-affinity, highly potent, human monoclonal antibody directed against PD-1

All treatment regimens are for up to 96 weeks, with option for re-treatment

Náběr uzavřen

GOG PI: K. Tewari
ENGOT PI on behalf of GEICO: A. Oaknin

ClinicalTrials.gov:NCT03257267

BEATcc Trial: ENGOT-Cx10 / GEICO 68-C / GOG#3030/JGOG1084

Design

Kontrolní rameno

Cisplatina + paklitaxel + bevacizumab (GOG#240)
do progresu, neakceptovatelné toxicity, smrti nebo odebrání ICF

Experimentální rameno

Cisplatina + paklitaxel + bevacizumab + atezolizumab do progresu, neakceptovatelné toxicity, smrti nebo odebrání ICF

Safety analýza: prvních 12 pacientek po 2 cyklech léčby

Probíhá náběr

- primárně st. IVB, perzistující nebo recidivující karcinom děložního hrdla
- měřitelná léze dle RECIST v1.1
- ECOG-PS: 0-1
- bez předchozí chemoterapie
- **N=404**

**R:
1:1**

Primary Endpoint:

Overall survival (OS)

Secondary Endpoints:

- PFS
- ORR
- DOR
- Safety
- HR-QOL

Stratifikace:

- Předchozí konkomitantní cisplatina-RT
- Histologie: SCC vs ADK (včetně adenoskvamózního typu)
- Cisplatina vs Karboplatina

★ Biopsie z nádoru je povinná při vstupu do studie. Je povolena jak archivní biopsie nebo, není-li dostupná, tak biopsie ne starší než 3 měsíce od randomizace z neozářené léze.

KEYNOTE-826:

Účinnost a bezpečnost, první linie léčby,
Pembrolizumab (MK-3475) plus chemoterapie versus placebo plus chemoterapie,
perzistující, recidivující, metastatický karcinom děložního hrdla

- Metastatický, perzistující nebo recidivující dlaždicobuněčný karcinom, adenoskvamózní, adenokarcinom
- Bez předchozí chemoterapie
- Není kurativní záměr léčby
- Měřitelná léze dle RECIST v1.1
- ECOG-PS 0–1

N=600

R

1:1

- Paklitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² +/- BEV nebo
- Paklitaxel 175 mg/m² + karboplatina AUC 5 +/- BEV
+ placebo d1 Q3W

Max. 35 cyklů

- Paklitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² +/- BEV nebo
- Paklitaxel 175 mg/m² + karboplatina AUC 5 +/- BEV
+ pembrolizumab 200 mg d1 Q3W

PD

Co-primary endpoints: PFS, OS

Secondary endpoints:

- ORR a DoR
- 12ti měsíční PFS
- Bezpečnost
- QoL

Náběr uzavřen

ClinicalTrials.gov: NCT03635567

FERMATA Trial:



FERMATA trial

Účinnost a bezpečnost **BCD-100 (anti-PD-1)** v kombinaci s chemoterapií s platinovým derivátem s nebo bez bevacizumbu jako první linie léčby u pokročilého karcinomu děložního hrdla.

Progredující nebo recidivující on. (kurativní léčebný záměr), primárně metastatický karcinom (FIGO st. IVB)
(N=316)

Randomizace 1:1

Kontrolní rameno

placebo +
paklitaxel +
cisplatina (karboplatina) +/-
bevacizumab

Experimentální rameno

BCD-100 +
paklitaxel +
cisplatina (karboplatina) +/-
bevacizumab

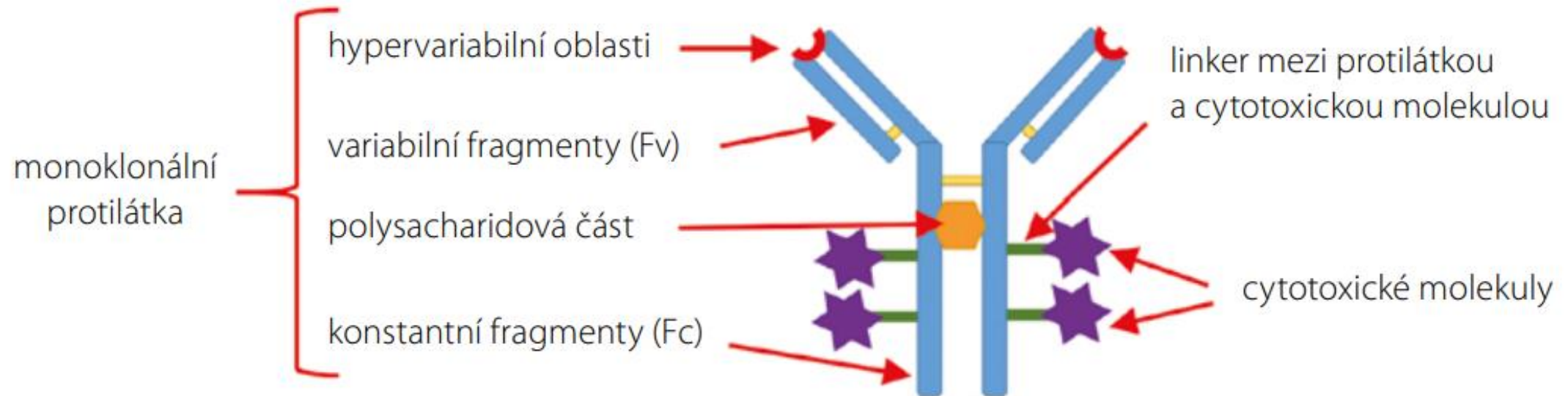
- **BCD-100** anti PD-1 monoklonální prtlátka
- **Primary endpoint: OS**
- Secondary endpoints: PFS, ORR, DCR, TTR and DOR

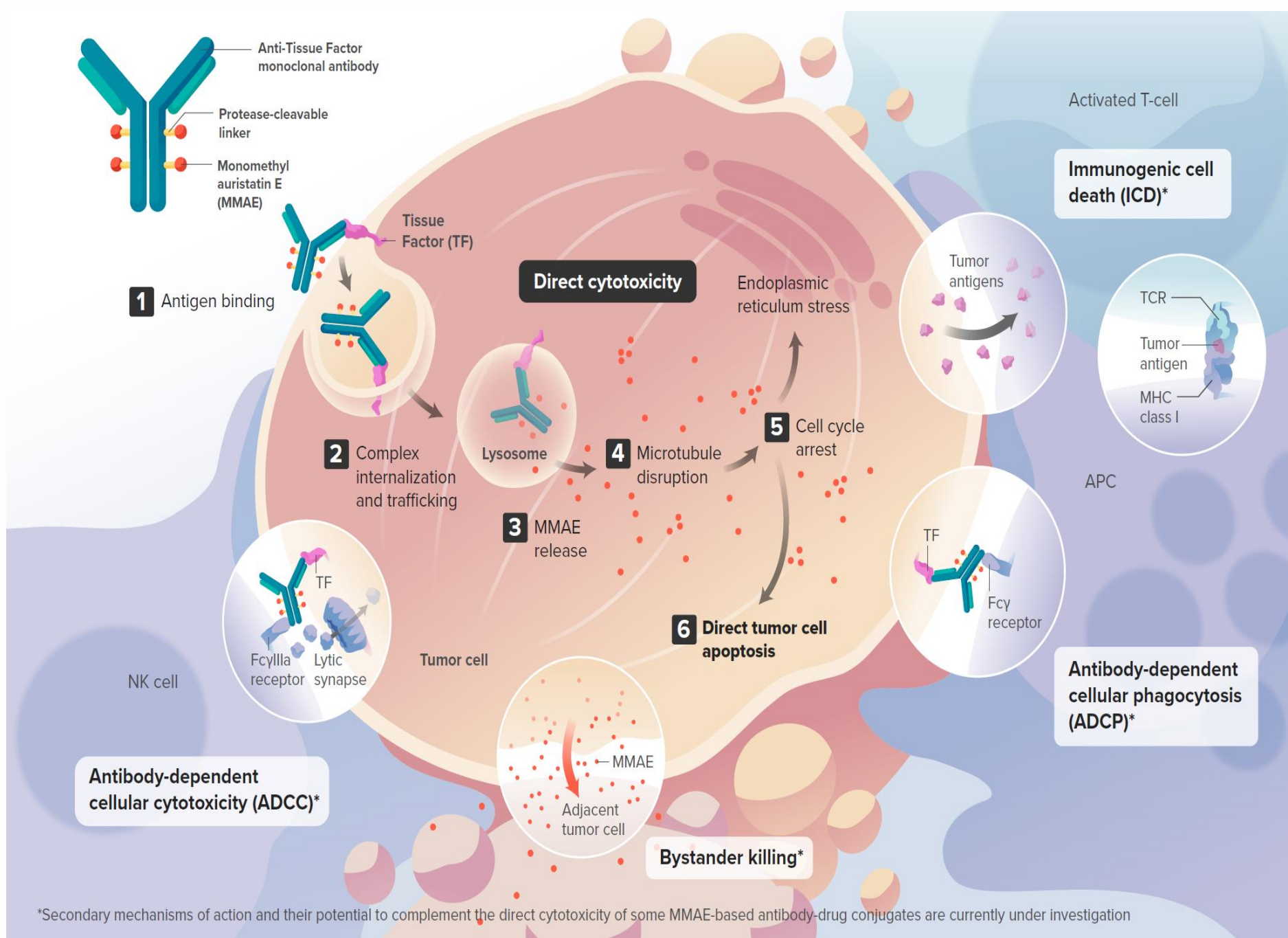
DCR, disease control rate, DOR, duration of response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, programmed death; PFS, progression-free survival; TTR, time to response.

ClinicalTrials.gov; NCT03912415

Konjugované protilátky (ADC)

Tisotumab Vedotin





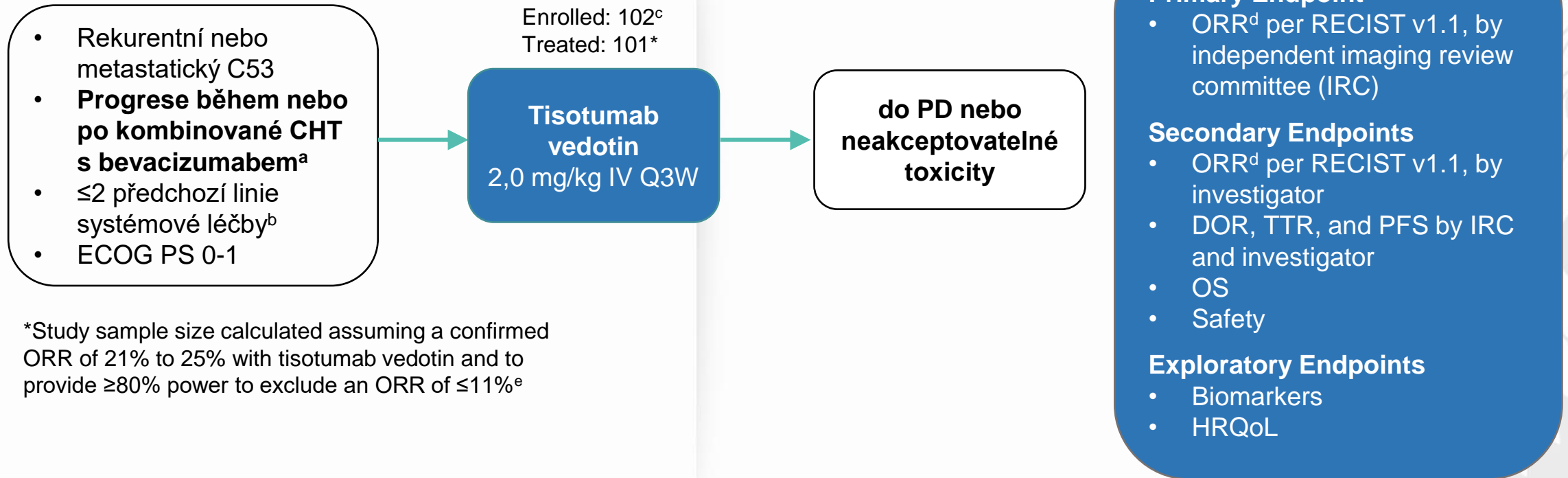
*Secondary mechanisms of action and their potential to complement the direct cytotoxicity of some MMAE-based antibody-drug conjugates are currently under investigation

- **Tisotumab vedotin** cíleně působí **proti tkáňovému faktoru (TF)**, konjugovanou cytotoxickou molekulou je silně toxická chemoterapeutikum, **monomethylauristatin E (MMAE)** přes proteázou štěpitelný dipeptidový (valin-citrulin) linker^{1,2}
- Cytotoxické molekuly působí antimitoticky, destabilizuje mikrotubuly při buněčném dělení. Jsou až 100–1000× toxičtější než doxorubicin
- TF (tromboplastin, faktor III) je nadměrně exprimován nádorovou tkání/cévy karcinomu děložního hrdla i jiných solidních tumorů a jeho přítomnost je spojena s horší prognózou³⁻⁵
 - TF jako promotor nádorového růstu, angiogeneze a zakládání metastáz⁶
 - Fyziologická fce TF: iniciace koagulační kaskády po cévním poranění⁶
- Tisotumab vedotin má několik mechanismů cytotoxického účinku (zprostředkované přes MMAE, Fc, Fab) ^{1,2,7}

1. Breij EC et al. *Cancer Res.* 2014;74(4):1214-1226. 2. De Goeij BE et al. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(5):1130-1140. 3. Pan L et al. *Mol Med Rep.* 2019;19:2077-2086. 4. Cocco E et al. *BMC Cancer.* 2011;11:263. 5. Zhao X et al. *Exp Ther Med.* 2018;16:4075-4081. 6. Forster Y et al. *Clin Chim Acta.* 2006;364:12-21 7. Alley SC et al. American Association for Cancer Research Annual Meeting; March 29 – April 3, 2019; Atlanta, GA, USA; Abstract #221. ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis; MMAE, monomethyl auristatin E; MOA, mechanism of action; TF, tissue factor.

InnovaTV 204

innovaTV 204 (NCT03438396), f2, single-arm, multicentrická (USA+EU), tisotumab vedotin rekurentního anebo metastatického karcinomu děložního hrdla po předchozí chemoterapii



*Study sample size calculated assuming a confirmed ORR of 21% to 25% with tisotumab vedotin and to provide ≥80% power to exclude an ORR of ≤11%^e

^aPaclitaxel plus platinum (cisplatin or carboplatin) or paclitaxel plus topotecan. ^bAdjuvant or neoadjuvant chemotherapy or if administered with radiation therapy, was not counted as a prior systemic regimen. ^cJune 2018 to April 2019. ^dResponses were confirmed by subsequent repeat imaging performed ≥4 weeks after initial response assessment. ^eUsing one-sided exact binomial test at 0.025 significance level. CT, computed tomography; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRQoL, health-related quality of life; IRC, independent review committee; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging; OS, overall survival; PD, progressive disease; Q3W, every 3 weeks; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; TTR, time to response.

Coleman R. et al. Presented at ESMO Meeting 2020

InnovaTV 204: charakteristika souboru

	N=101
Histologický typ nádoru, N (%)	
Dlaždicobuněčný karcinom	69 (68)
Adenokarcinom	27 (27)
Adenoskvamózní karcinom	5 (5)
Metastatické postižení mimo pánev, N (%)	95 (94)
Předchozí cisplatina plus radioterapie, N (%)	
Ano	55 (54)
Ne	46 (46)
Počet předchozích linií systémové léčby^a N (%)	
1	71 (70)
2	30 (30)
Bevacizumab a kombinovaná chemoterapie v 1L^b N (%)	64 (63)
Léčebná odpověď na poslední linii léčby,^a N (%)	
Ano	38 (38)
Ne	57 (56)
Neznámo	6 (6)

Data cutoff: February 06, 2020.

^aSystemic regimen administered in the metastatic or recurrent setting. ^bDoublet chemotherapy defined as paclitaxel-platinum or paclitaxel-topotecan.

^cPositive TF expression defined as any positive membrane staining on tumor cells out of biopsy-evaluable population (n=80).

1L, first-line; ECOG PS, Eastern Cooperative Group performance status; TF, tissue factor.

Coleman R. et al. Presented at ESMO Meeting 2020

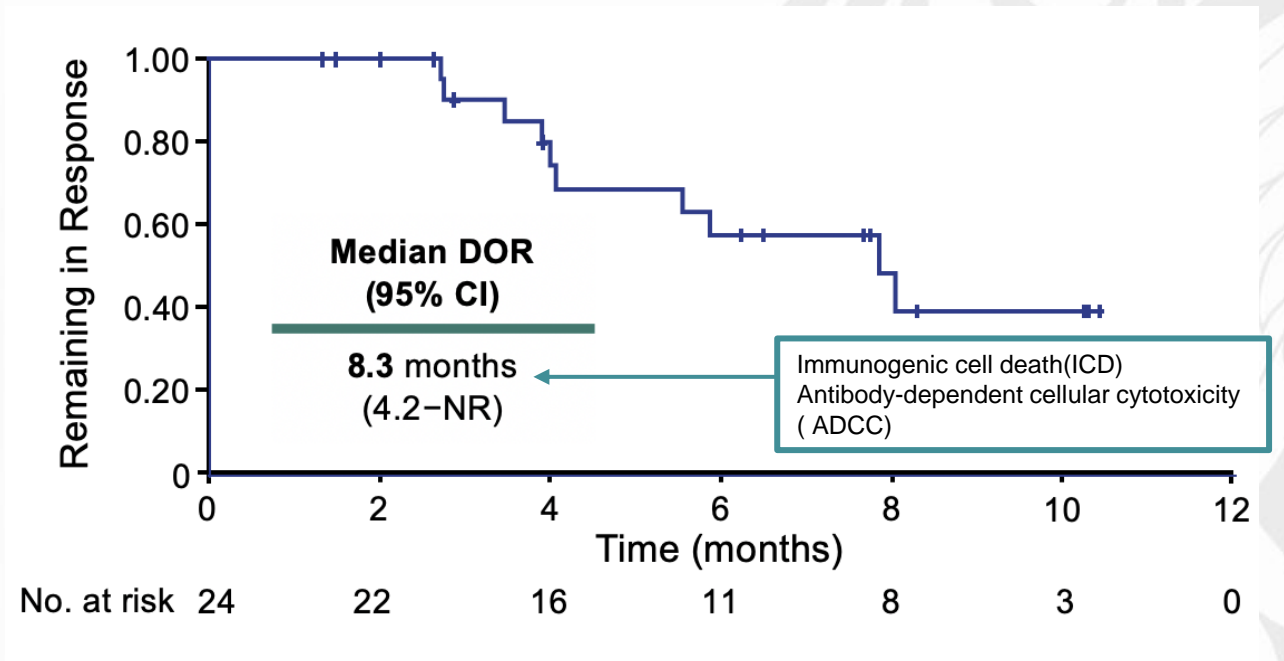
InnovaTV 204: Výsledky

ORR

Confirmed ORR (95% CI), ^a %	24 (15.9–33.3)
CR, n (%)	7 (7)
PR, n (%)	17 (17)
SD, n (%)	49 (49)
PD, n (%)	24 (24)
Not evaluable, n (%)	4 (4)

Median TTR: 1.4 months (range, 1.1–5.1)

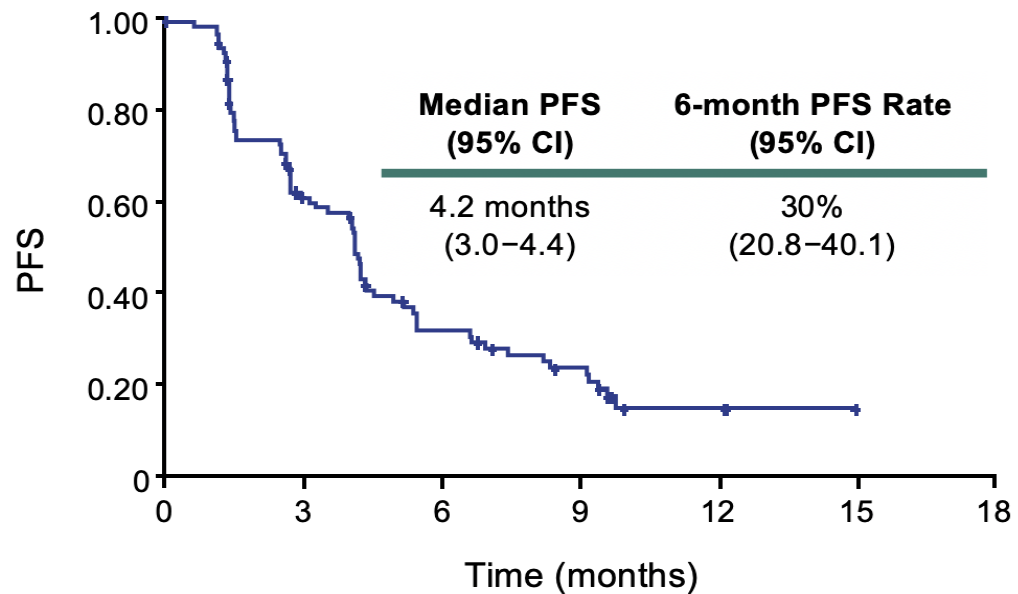
DOR



Data cutoff: February 06, 2020. Median duration of follow-up: 10.0 months. ^aBased on the Clopper-Pearson method. CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, independent review committee; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD, disease progression; PR, partial response; SD, stable disease.

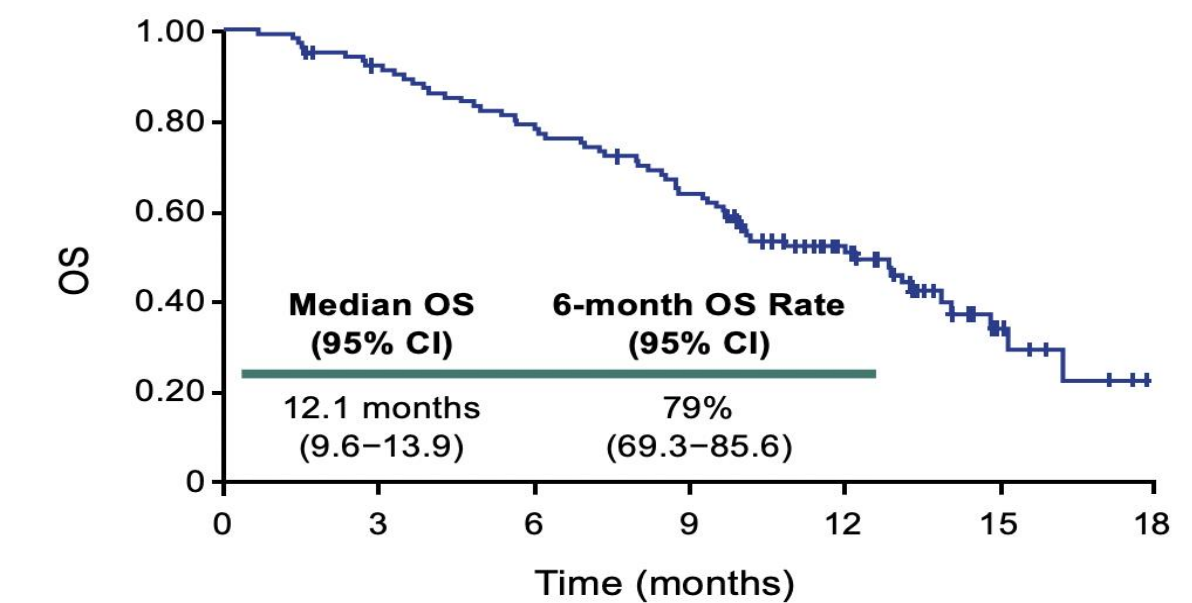
InnovaTV 204: Výsledky

PFS



No. at risk 101 53 23 14 4 1 0

OS



No. at risk 101 90 77 61 35 8 0

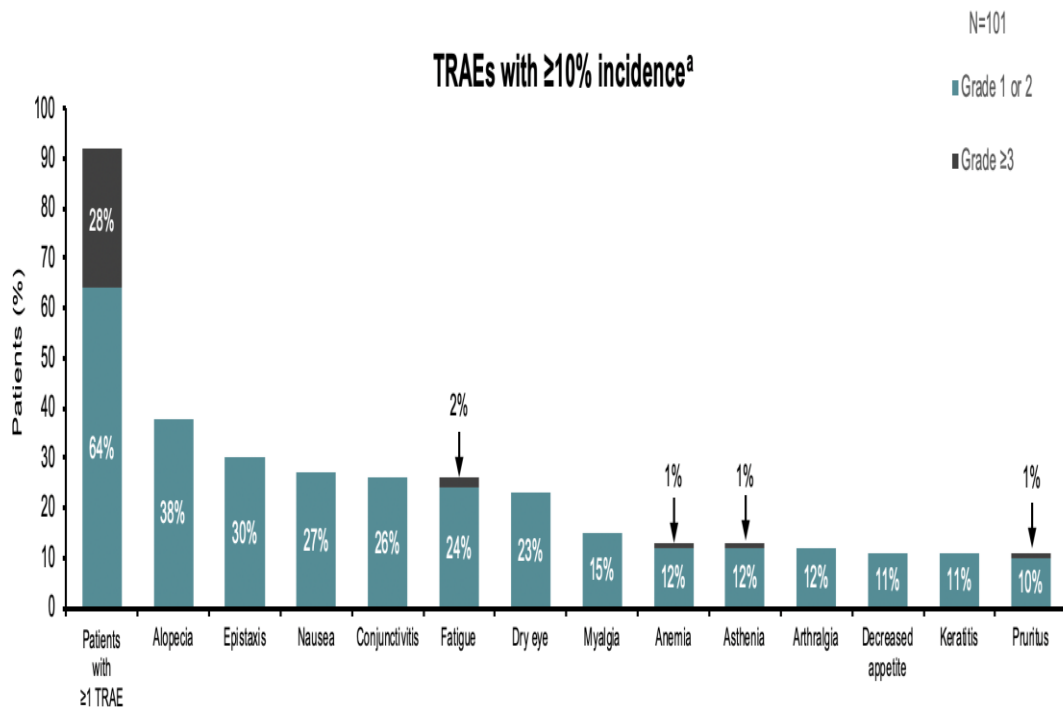
**Median duration of follow-up:
10.0 months (range, 0.7-17.9)**

Coleman R. et al. Presented at ESMO Meeting 2020

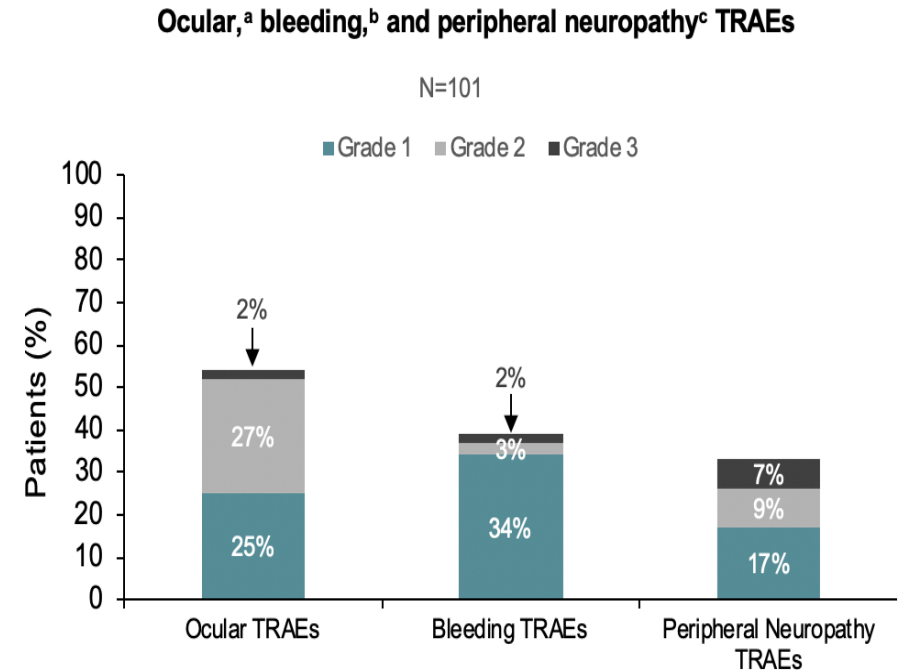
Data cutoff: February 06, 2020. Median duration of follow-up: 10.0 months. ^aBased on the Clopper-Pearson method. CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, independent review committee; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD, disease progression; PR, partial response; SD, stable disease.

InnovaTV 204: Bezpečnost

Most Common TRAEs with Tisotumab Vedotin



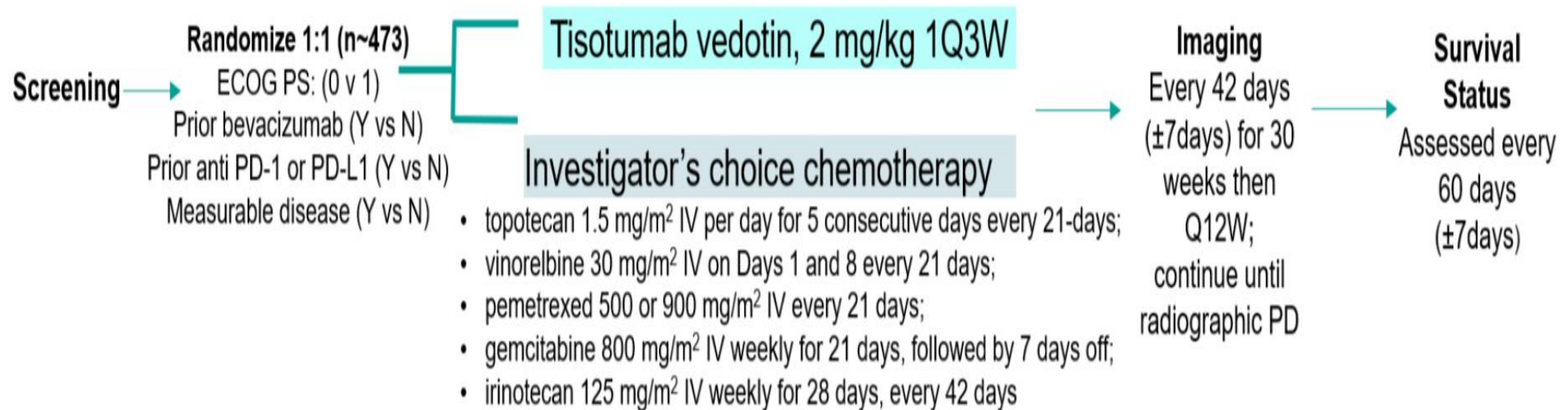
AEs of Interest of Tisotumab Vedotin



GCT1015-07/InnovaTV301/ENGOT-cx12/GOG-3037



A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



Recidivující a metastatický karcinom děložního hrdla

Špatná prognóza a neuspokojivé terapeutické možnosti

Kombinace s platinou a bevacizumabem zlepšila OS (nepříliš)

Imunoterapie má potenciál (identifikace biomarkeru ?, single checkpoint nebo kombinovaná blokáda?, imunoterapie místo platinové CHT v první linii léčby ?)

Preventabilní onemocnění = vakcinace a skríníng !!



Děkuji.

?