

# Le Mésothéliome Pleural Malin en 2016

Cours du GOLF

Lyon, le 21 Septembre 2016

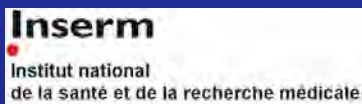
**Pr Arnaud SCHERPEREEL**

Pneumologie et Oncologie Thoracique

Hôpital Calmette - CHRU de Lille

Coordinateur national du réseau MESOCLIN

[arnaud.scherpereel@chru-lille.fr](mailto:arnaud.scherpereel@chru-lille.fr)



# Conflits d'intérêts potentiels

- Investigateur principal (ou coinvestigateur) en France pour les essais cliniques dans le MPM :
  - Morphotek
  - Bayer
  - Epizyme
  - BMS
  - Boehringer-Ingelheim
  - MedImmune
  - Verastem
  - Essais académiques : → MAPS et MAPS-2 (IFCT)  
→ MesoPDT (CHU de Lille)
- Financements Recherche pour mon service ou laboratoire :
  - Roche
  - Amgen
  - Teva
  - *INCa* (PHRC National cancer 2013, PHRC Mesothel...)
  - Conseil Régional Nord - Pas de Calais

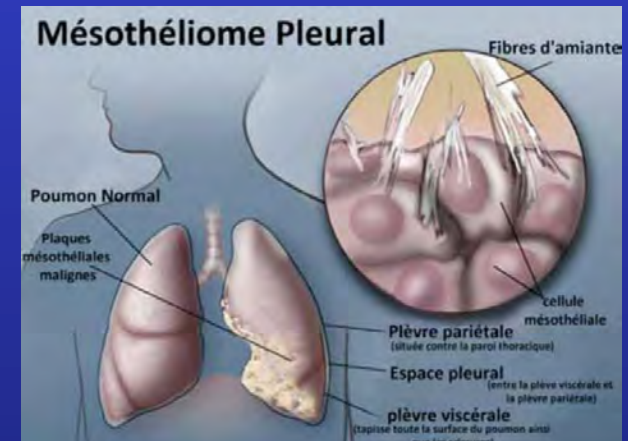
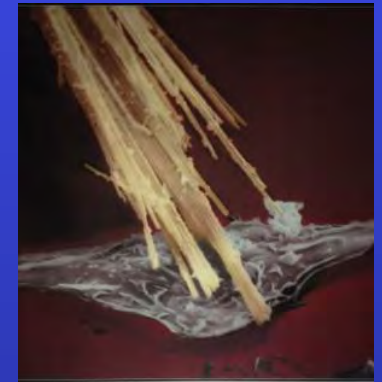
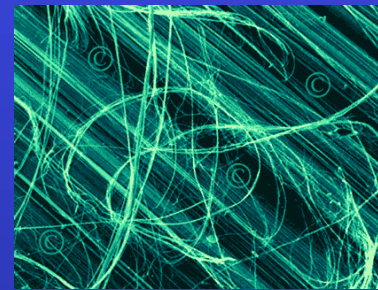


# Mésothéliome Pleural Malin

- Tumeur **très agressive** issue des cellules mésothéliales tapissant la plèvre (MPM : 80% des cas), la cavité péritonéale, le péricarde

- Facteurs de risque : **AMIANTE** (H>F);

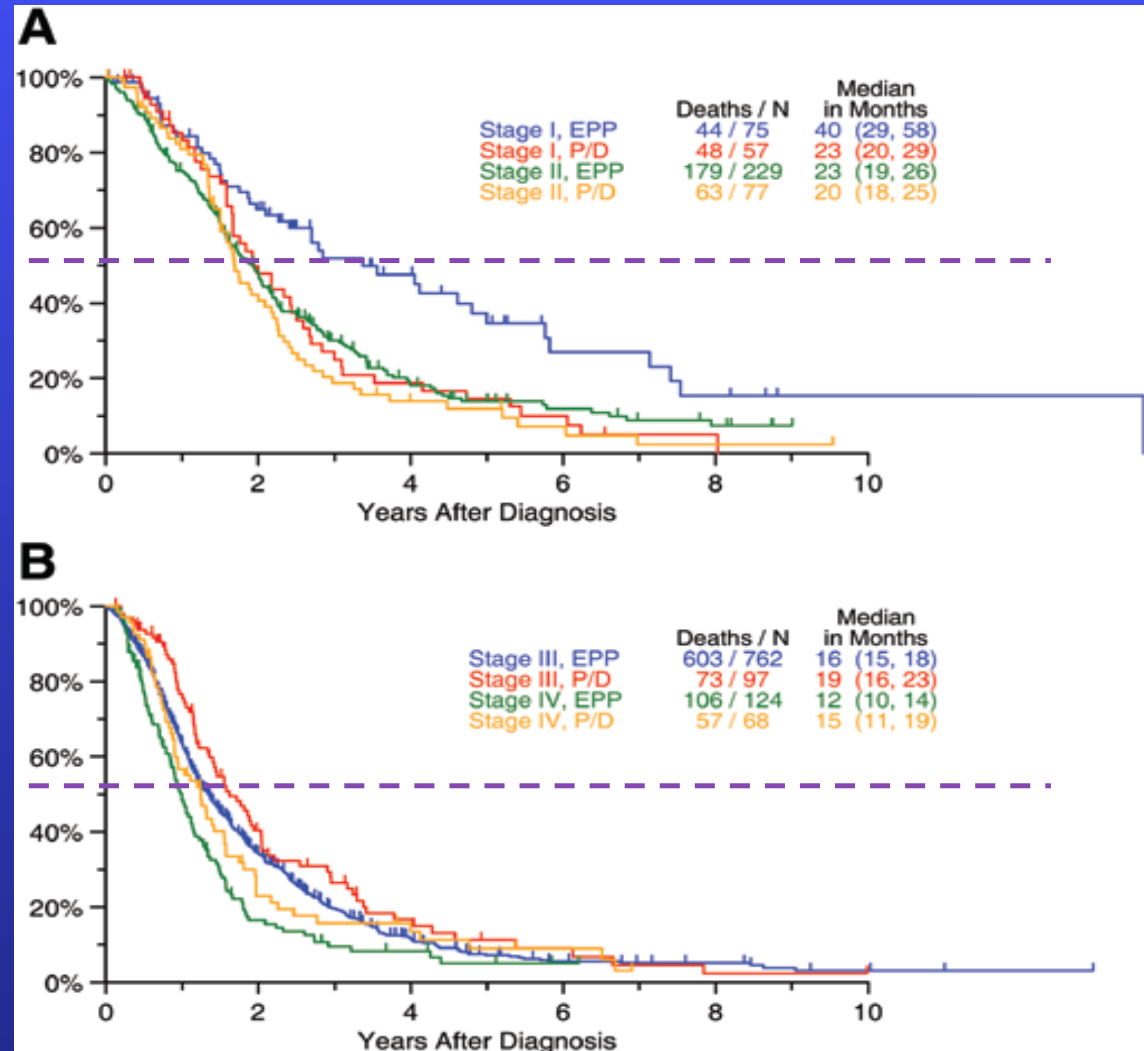
Prédisposition génétique possible : perte d'expression du gène de **BAP-1** (*BRCA1-associated protein 1*), délétion de p16...



# IASLC mesothelioma database retrospective analysis

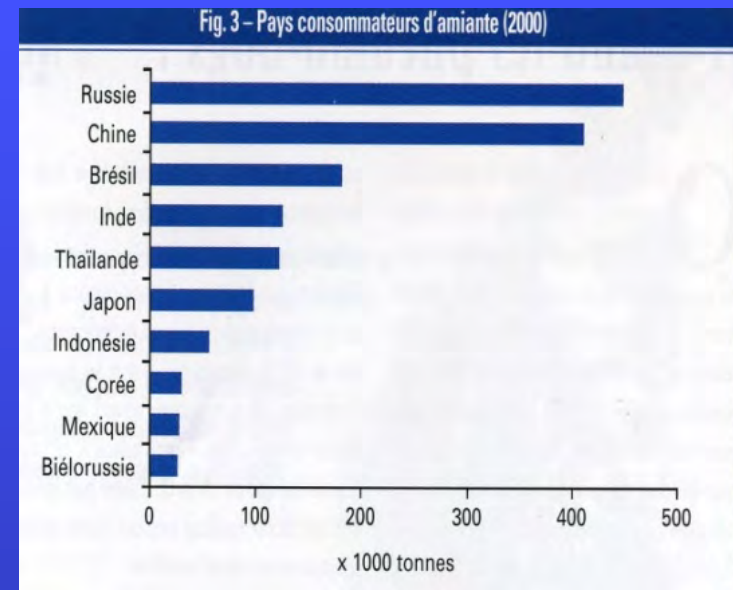
## Pronostic du MPM :

- Médiane de survie  $\leq 13$  mois...
- ...un peu mieux pour les patients opérés selon l'IASLC mais en fait patients très sélectionnés (de « meilleur » pronostic : épith...)
- donc interprétation prudente
- PAS de traitement CURATIF validé à ce jour...



# Épidémiologie du MM

- **Tumeur assez rare** (~1000 cas/an en France)
- **Latence du mésothéliome : 30-40 ans** après exposition à l'amiante
- **Incidence croissante: pic NON atteint** (INVS 2015) prévu en France vers **2020** (1200 cas/an) car pic utilisation = années 1970
- **Pays occidentaux** : plateau atteint ? (USA, UK...)
- **Amiante interdite en France en 1997... et dans l'UE** (01/2005) mais **problème des pays émergents et PVD !**



# Rappels sur le diagnostic du MPM

- Il reste basé sur **l'histologie avec IHC** ( $\geq 2$  marqueurs + et 2 -)
- **Thoracoscopie** avec biopsies multiples profondes = méthode de référence > biopsies guidées (US/CT) ...> cytoblocs (>cytologie)
- **Nouvelle classification OMS 2015** : toujours sous-types Epithélioïde >> Mixte (ou biphasique) > Sarcomatoïde... mais certaines entités + spécifiques de pronostic très  $\neq$  (papillaire > autres)
- **Distinction MPM vs plèvre « bénigne »** (hyperplasie mésothéliale atypique...) : nouveaux marqueurs performants = **perte d'expression de BAP-1 (IHC) et délétion de p16 (FISH) uniquement dans le MPM +++**

(A Churg, BS Scheffield, F Galateau-Sallé; *Arch Pathol Lab Med.* 2015)

**! Ne pas oublier : validation Mesopath et DO MPM → Mesoclin !**

# Perte d'expression de BAP-1 et MM

- Événement retrouvé dans des MM familiaux et sporadiques
- Lien prouvé entre perte de BAP-1 et risque de MM
- Marqueur diagnostique +/- sensible mais très spécifique vs lésions bénignes (mais autres cancers avec perte de BAP-1 : mélanome, rein, poumon...)
- ... *intérêt thérapeutique à terme par interaction avec épigénétique ?! (cf après)*

**Table 2. Frequency of BAP1 Loss by Immunohistochemistry in Mesotheliomas**

Source, y	Epithelial, No. (%)	Mixed, No. (%)	Sarcomatous, No. (%)
Nasu et al, <sup>31</sup> 2015 <sup>a</sup>	50/63 (79)	9/16 (56)	5/8 (63)
Farzin et al, <sup>36</sup> 2015	75/120 (63)	19/42 (45)	12/67 (18)
Yoshikawa et al, <sup>37</sup> 2012	10/12 (81)	———— 1/5 (20) ————	————
Sheffield et al, <sup>39</sup> 2015 <sup>b</sup>	5/9 (56)	———— 2/12 (15) ————	————
Cigognetti et al, <sup>38</sup> 2015	128/184 (70)	9/15 (60)	2/13 (15)

Abbreviation: BAP1, BRCA1-associated protein 1.

**Table 3. Frequency of BAP1 Loss by Immunohistochemistry in Benign Reactions**

Source, y	BAP1 Loss in Benign Reactions, No. (%)
Sheffield et al, <sup>39</sup> 2015 and Churg (unpublished data, June 2015)	0/53 (0)
Galateau-Salle (unpublished data, June 2015)	0/23 (0)
Cigognetti et al, <sup>38</sup> 2015	0/25 (0)

Globalement incidence >60%  
( M Carbone et al)

(A Churg, BS Scheffield, F Galateau-Sallé;  
*Arch Pathol Lab Med.* 2015)

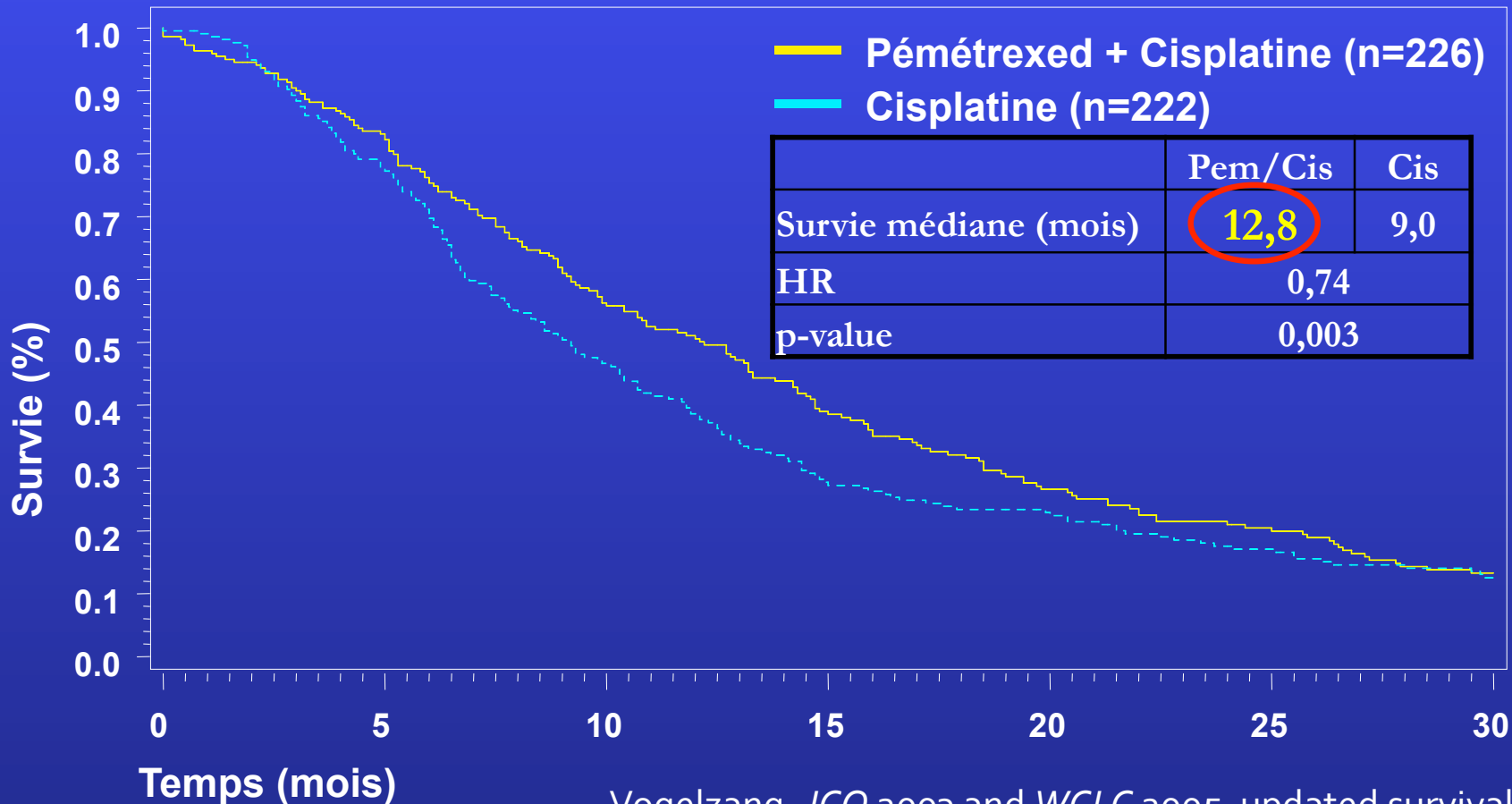
# Traitement de 1<sup>ère</sup> Ligne du MPM

Toujours la Chimiothérapie (Cis-Pem) seule  
(hors BSC) ?...

...ou combinée à d'autres traitements ?



# Essai de Phase III randomisé : Cisplatine+Pémétrexed vs Cisplatine dans le MPM



Vogelzang, *JCO* 2003 and *WCLC* 2005, updated survival

... Mais depuis essai MAPS présenté à l'ASCO 2015 !

Quelle traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (et plus)  
doit être proposée aux patients MPM ?

... Y-a-t-il quelque chose de valable après une 1<sup>ère</sup> ligne  
de chimiothérapie par sels de Platine et Pémétrexed ?

... hormis la reprise du Pémétrexed ( $\pm$  Platine) si la  
rechute est tardive ( $\sim \geq 6$  mois) \*

→ essais cliniques +++

# Traitements $\geq$ 2<sup>nd</sup>e ligne MPM

TREATMENT	N pts	%R	Survie
Doxorubicine	11	9%	4,5 mois
ZD0473	43	0	6,7 mois
Oxaliplatine/Raltitrexed	14	0	3,2 mois
Doxo vs Cyclophosphamide	6/5	0/0	-
Pemetrexed	28	<b>21</b>	9,8 mois
Pemetrexed/Carboplatine	11	<b>18</b>	8,6 mois
Gemcitabine*	15	2	4,9 mois
Vinorelbine*	33	0	5,4 mois
Erlotinib/Bevacizumab	24	0	5,8 mois

Globalement, DCR toujours  $<$  30%

# Radiothérapie dans le MPM

➤ *Quels changements entre les guidelines 2009 (ERS/ESTS) et les statements 2015 (ESMO) ?*

- **RT antalgique** : souvent d'effet limité et inchangée
- **RT "radicale"** : techniques innovantes dans le RT à suivre (IMRT, protonthérapie, RT stéréotaxique : cyberknife...) → essais surtout
- **RT préventive ou prophylactique (RT) :**
  - CONTRE : **essai "SMART"** (UK) : <sup>1</sup>Clive et al, *Lancet Oncol* 2016
  - (encore) POUR : Zalcman et al, *Lancet Oncol* 2016 (sous presse)

# Mésothéliome pleural malin et RT

## Préventive (RTP) : essai « SMART »

- essai multicentrique incluant 203 patients randomisés (1:1) entre une surveillance et une RTP (3 x 7 = 21Gy) dans les 35 jours après un geste pleural invasif
- Sujets surtout PS 0-1 et avec un MPM épithélioïde (70% dans les 2 groupes)
- **Pas de différence significative pour l'incidence de NTP dans les 12 mois post -RTP (critère principal)** entre le groupe RTP vs observation : 9/102 (8,8%) vs 16/101 (15,8%) ; **p=0,141**
- De plus, il n'y avait pas non plus de différence significative pour les critères secondaires (qualité de vie, douleur...)
- Les auteurs concluaient donc à l'inutilité de la RTP...

# Mésothéliome pleural malin et RT

## Préventive (RTP) : essai « SMART » (2)

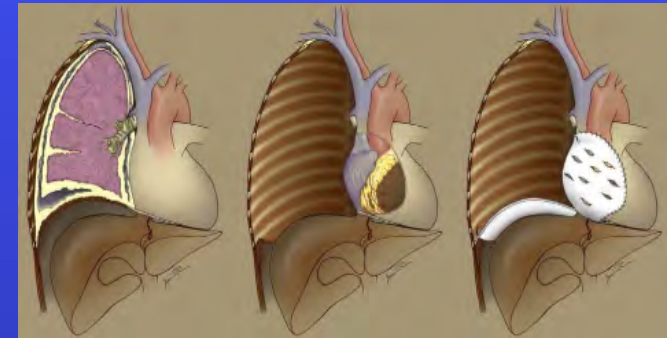
- un essai **sous-dimensionné (stats)** pour répondre à la question ?!
- Cependant, une analyse en sous-groupes montre que les patients avec un **MPM épithélioïde, surtout ceux bénéficiant d'une chimiothérapie**, auraient un bénéfice de la RTP; peut-être d'autant plus que le geste pleural est large
- Enfin, une 2<sup>ème</sup> analyse tenant compte uniquement des patients **sans déviation au protocole (délai, zone d'irradiation...)** démontre un intérêt significatif de la RTP...
- ... Ceci incite donc, au moins pour ces sous-groupes, à attendre les résultats de l'autre essai randomisé « PIT » en cours (UK) et de nouvelles recommandations pour le MPM avant de mettre définitivement la RTP au placard !

# Chirurgie du MPM

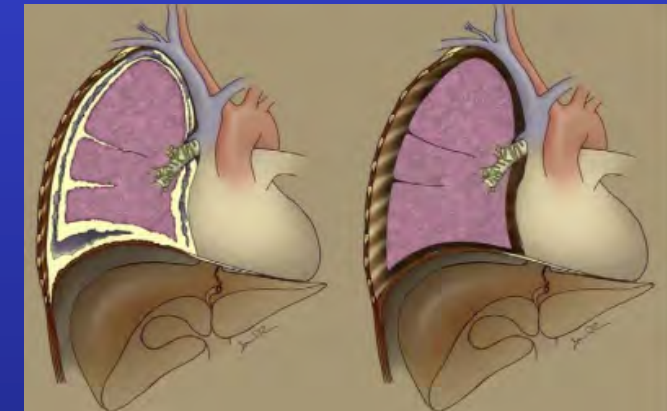
➤ Des guidelines 2009 (ERS/ESTS)  
aux statements 2015 (ESMO) :

- ❑ **Peu de changements sauf ↑(e)P/D et ↓ PPE \***
- ❑ ... globalement une majorité de petites études,  
non randomisées et rétrospectives
- ❑ des techniques chirurgicales très inhomogènes  
jusque récemment (idem pour traitements adjuvants)
- ❑ et un recrutement très sélectionné des patients
- ❑ **Essais à poursuivre par équipes expertes +++**

PPE



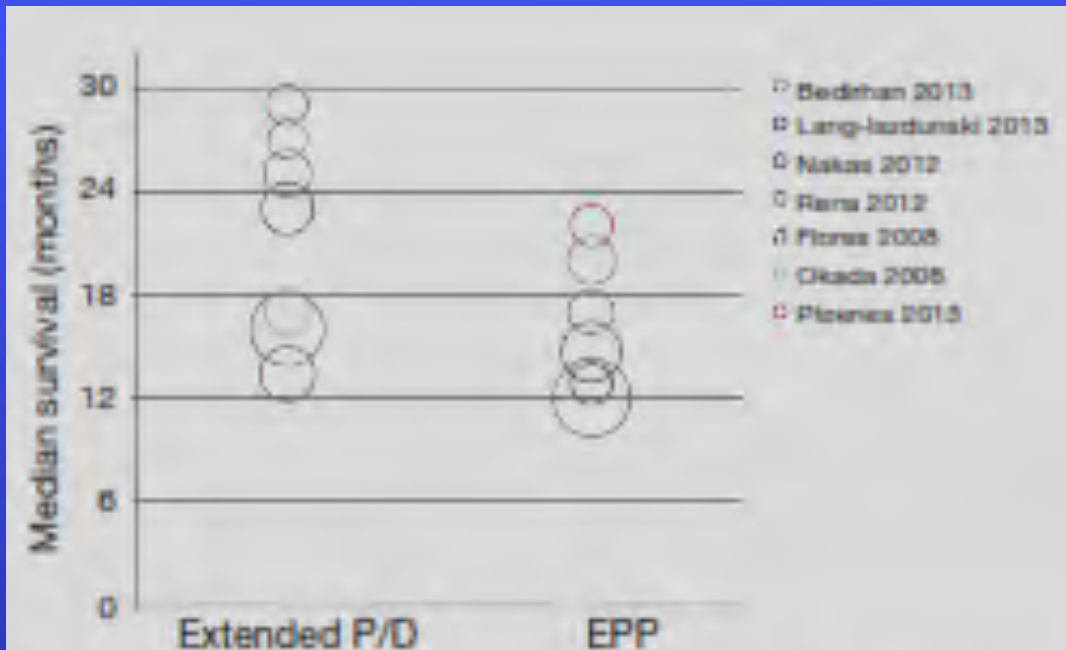
(e)P/D



Rice D et al, Ann of Diagn Path 2009

\* EORTC 08031 trial (Van Schil et al, ERJ 2010); MARS trial (UK) (Treasure et al, Lancet 2011)

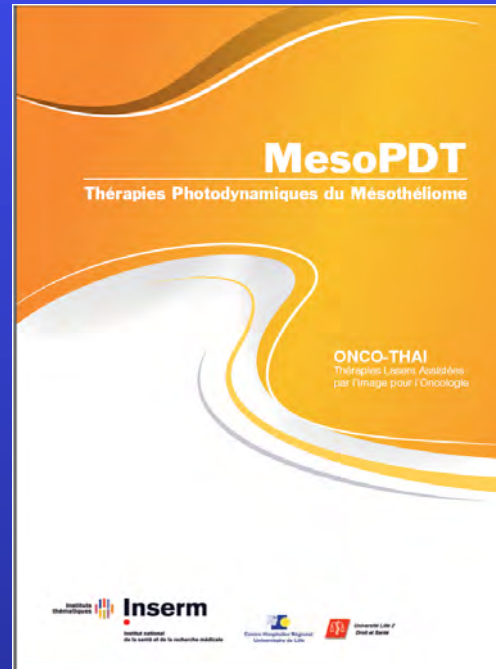
# Survie médiane : eP/D > EPP



**Figure 3** Summary of median overall survival outcomes for patients with malignant pleural mesothelioma who underwent extended pleurectomy/decortication (eP/D) or extrapleural pneumonectomy (EPP). Circle radius is logarithmically proportional to the size of individual studies. Solid lines indicate survival measured from the date of diagnosis, and dotted lines indicate survival measured from the date of surgery. From Cao *et al.* 2014 (59).



# Thérapie Photodynamique (PDT) associée à la chirurgie du MPM



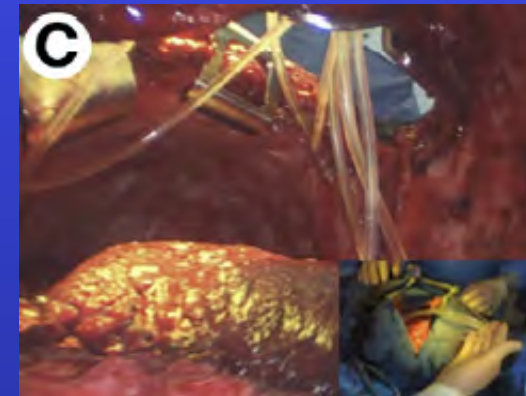
PRESENT (J Friedberg et al – USA) ... et FUTUR ? (S Mordon et al – Lille, France)

# PDT dans le traitement du MPM : principes (USA)

- Injection IV produit photosensibilisateur 24 à 48h avant
- Chirurgie d'exérèse maximale : eP/D ++ ou (PPE)
- Illumination de la cavité pleurale par une source laser

## Photofrin ®

- Dérivé de l'hématoporphyrine
- Approuvé par la FDA pour le MPM en décembre 2011
- Dose : 2m/kg IV 24-48h avant illumination
- Lumière rouge à 630nm



Dosimétrie

# Résultats de la PDT dans le MPM

**USA** : Chirurgie (38 eP/D) + PDT + chimiothérapie (C/P); (stades III-IV : 97%)

	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)
eP/D	31,7	9,6

+ essais en cours (Philadelphie, Baltimore, Roswell Center)

Friedberg et al, *Ann Thorac Surg* 2012

**France** : eP/D + PDT, puis chimio x6 max (Cis/Carbo-Pem) +RT préventive

\* Essai de phase II de faisabilité en cours à Lille (n = 3/6) :  
Soutien du Conseil régional du Nord Pas de Calais

\* Essai de phase III contrôlé, randomisé, multicentrique en France (n = 45 x2) :  
PHRC National Cancer 2013 (PI : A Scherpereel)



# Traitement Multimodal : en résumé, encore beaucoup de questions

- **Traitement multimodal indiqué dans les stades « limités »**

= I - III ? ≤ cT3N2M0 ?... Mais quel système de stade TNM ?

*(IASLC database project en cours); quel bilan pré-opératoire de résécabilité? (TEP-TDM, coelioscopie, EBUS...)?*

- chirurgie de « debulking » maximal par eP/D versus EPP ?

- chimiothérapie d'induction / adjuvante ?

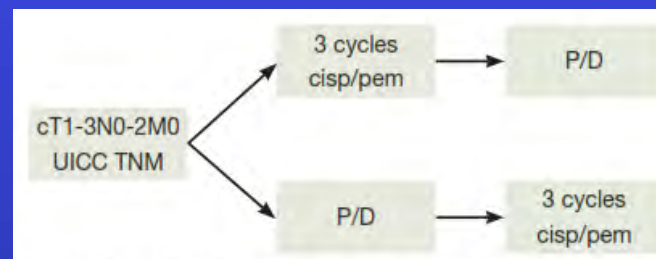
- Survie meilleure avec traitement bi ou trimodal ?

→ **essais randomisés de phase II/III multicentriques**

# Traitement Multimodal du MPM : principaux essais en cours ou prévus

1. « Mesothelioma And Radical Surgery » (MARS) 2 trial (UK):  
Plat/Pem x 2 cycles then **R**: eP/D + P/P x4 **vs** chemo P/P x4 alone

2. EORTC 1205 ph II trial  
(early stage MPM pts)



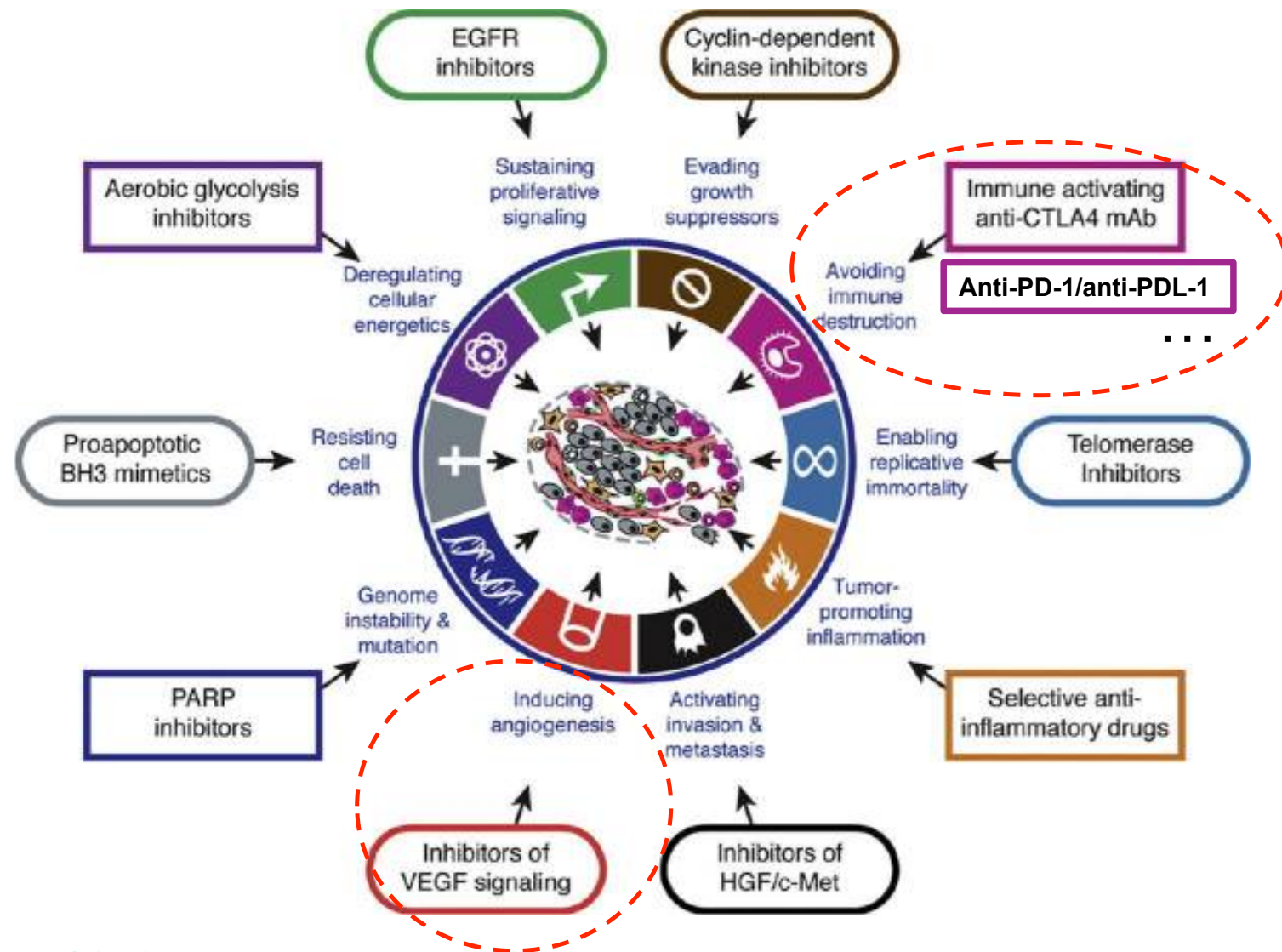
3. PDT (USA, France): MesoPDT : eP/D + intrapleural PDT + adjuvant C/P
4. NCT00797719 (Toronto): IMRT then EPP
5. NCT 01644994 (Zurich): intracavitary chemotherapy after P/D
6. NCT01265433 (MSKCC, NYC): WT1 vaccine after P/D or EPP...

# THÉRAPIES CIBLEES DU MPM

# Mesothelioma treatment: Are we on target?

## A review

Birgitta I. Hiddinga \*, Christian Rolfo, Jan P. van Meerbeeck

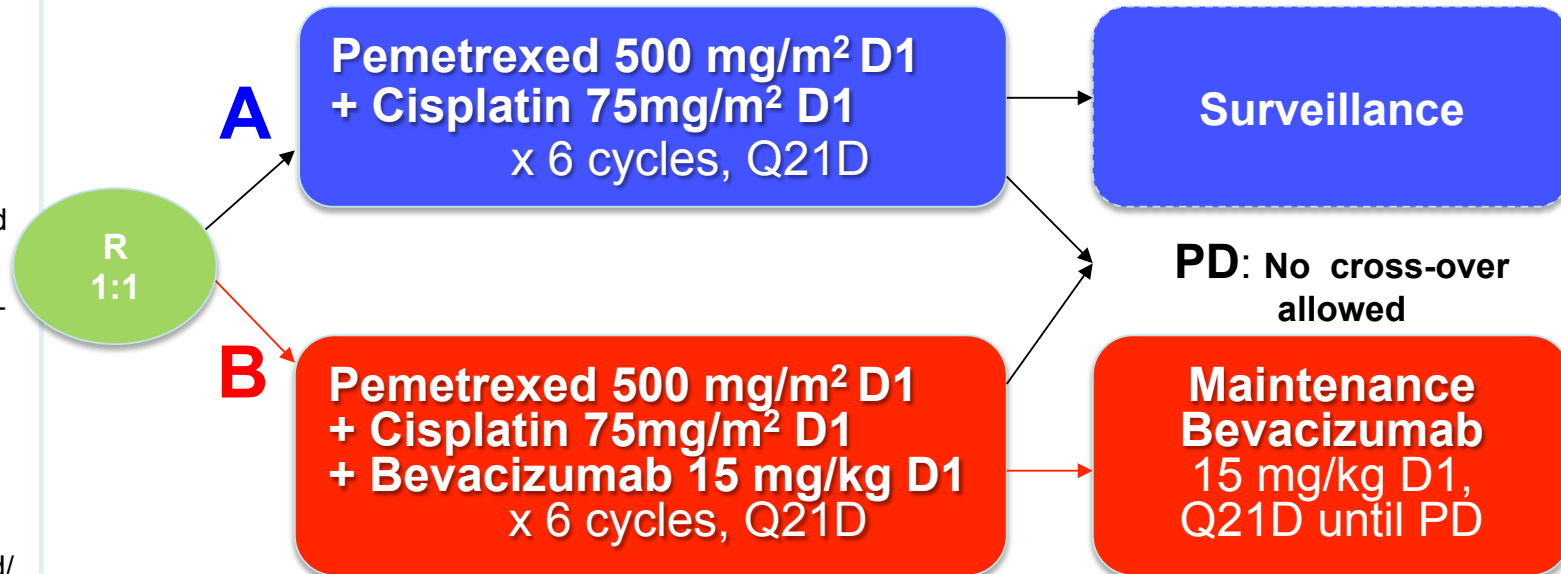


# IFCT-GFPC-0701 trial: MAPS

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study



IFCT-sponsored, open-label, multi-centre randomized phase II-III trial  
(*bevacizumab supplied by Roche*)



**CT-scan Q 3 cycles in both arms; Response assessed with modified RECIST criteria for MPM**

→ **Phase 3 primary goal = OS**; 2nd goals: PFS, QoL, ancillary studies

Stratification: center, histology (epithelioid vs sarcomatoid/mixed), PS (0-1 vs 2), smoking status

- MPM proved by pleural biopsies (thoracoscopy...)
- Written informed consent
- Age  $\geq 18$  -  $< 75$  years
- PS 0 - 2
- Chemo-naïve patients
- not candidate to curative intent surgery according to Multidisciplinary Board
- At least 1 evaluable or measurable lesion by CT
- Weight loss  $< 10\%$  within 3 months prior to enrolment
- No significant cardio-vascular comorbidity and/or other usual chemo or beva contra-indications (HTA, GI perforation...)
- Prophylactic radiotherapy (3 x 7 Gy) before chemo



# Patient Disposition



**Randomized**  
**n = 448** From Feb. 2008 to Jan. 2014

**Ineligible (n=4)**

- No Consent (n=1)
- Previous cancer < 5 years (n=1)
- Final diagnosis = NSCLC, NOS (n=1)
- Previous ADK > 5 years (n=1)

**A**

**Allocated**  
**Pemetrexed plus**  
**Cisplatin**  
  
*n = 225*

**Received treatment**  
**n = 224**  
Including n=155 under surveillance

**Ongoing**  
*n = 7*

Did not received allocated treatment

- Consent withdrawal (n=1)

Study withdrawn (n=217)

- **Disease Progression (n=188)**
- Toxicity (n=13)
- Death (n=6)
- Other (n=10)

**B**

**Allocated**  
**Pemetrexed plus**  
**Cisplatin**  
**plus Bevacizumab**  
  
*n = 223*

**Received treatment**  
**n = 222**  
Including n=146 receiving Bevacizumab maintenance

**Ongoing**  
*n = 4*

Did not received allocated treatment

- internal jugular veins Thrombosis (n=1)

Study withdrawn (n=218)

- **Disease Progression (n=137)**
- Toxicity (n=47)
- Death (n=5)
- Patient's choice (n=1)
- Protocol violation (n=1)
- Other (n=27)

Data cut-off: Jan 15, 2015

# Patients baseline characteristics : 2 well-balanced arms



	<b>Arm A (n=225)</b>	<b>Arm B (n=223)</b>	<b>Total (n=448)</b>
<b>Gender</b>			
Male	170 (75.6%)	168 (75.3%)	338 (75.4%)
Female	55 (24.4%)	55 (24.7%)	110 (24.6%)
<b>Age</b>			
Mean +/- SD	64.7 +/- 7.7	65.2 +/- 6.6	65.0 +/- 7.2
Median	65.6	65.7	65.7
Range	[34.7 - 75.9]	[38.5 - 75.8]	[34.7 - 75.9]
<b>Histology★</b>			
Epithelioid	182 (80.9 %)	179 (80.3 %)	361 (80.6 %)
Sarcomatoid-Mixed	43 (19.1 %)	44 (19.7 %)	87 (19.4 %)
<b>Performance Status★</b>			
0-1	217 (96.4)	216 (96.9)	433 (96.7)
2	8 (3.6)	7 (3.1)	15 (3.3)
<b>Smoking status★</b>			
Smoker	127 (56.4)	124 (55.6)	251 (56.0)
Never Smoker	98 (43.6)	99 (44.4)	197 (44.0)

★blue: stratification variables

# Toxicity

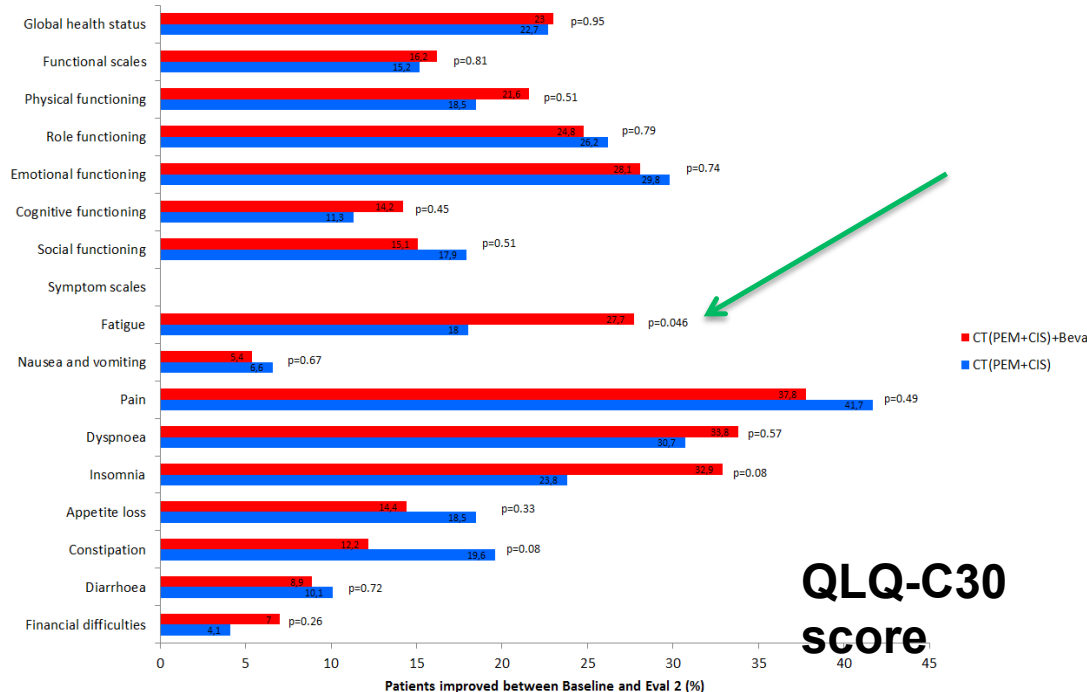
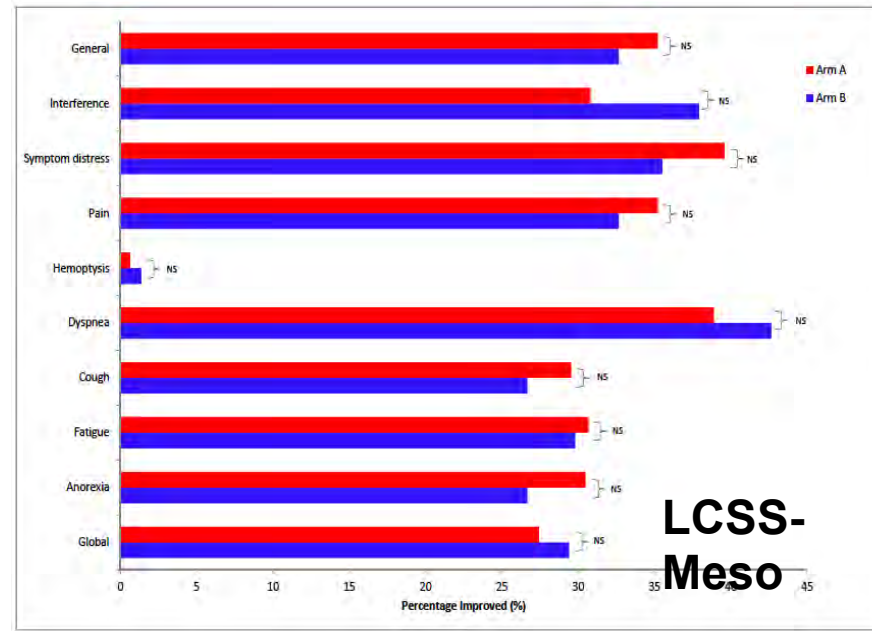
Patients with maximal grade 3-4 toxicity

	<b>Arm A (PC)</b> <b>(n=224)</b>	<b>Arm B (PCB)</b> <b>(n=222)</b>	<b>p-value</b>
<b>No</b>	85 (37.9%)	64 (40.4%)	<b>0.04</b>
<b>Yes</b>	<b>139</b> (62.1%)	<b>158</b> (71.2%)	

- Almost no significant difference between arms for hematological toxicities (except more anemia in PC arm vs PCB)
- Non-hematological toxicities: some significant differences with more hypertension, arterial and venous thrombo-embolic events, and (low grade) hemorrhage in PCB arm vs PC

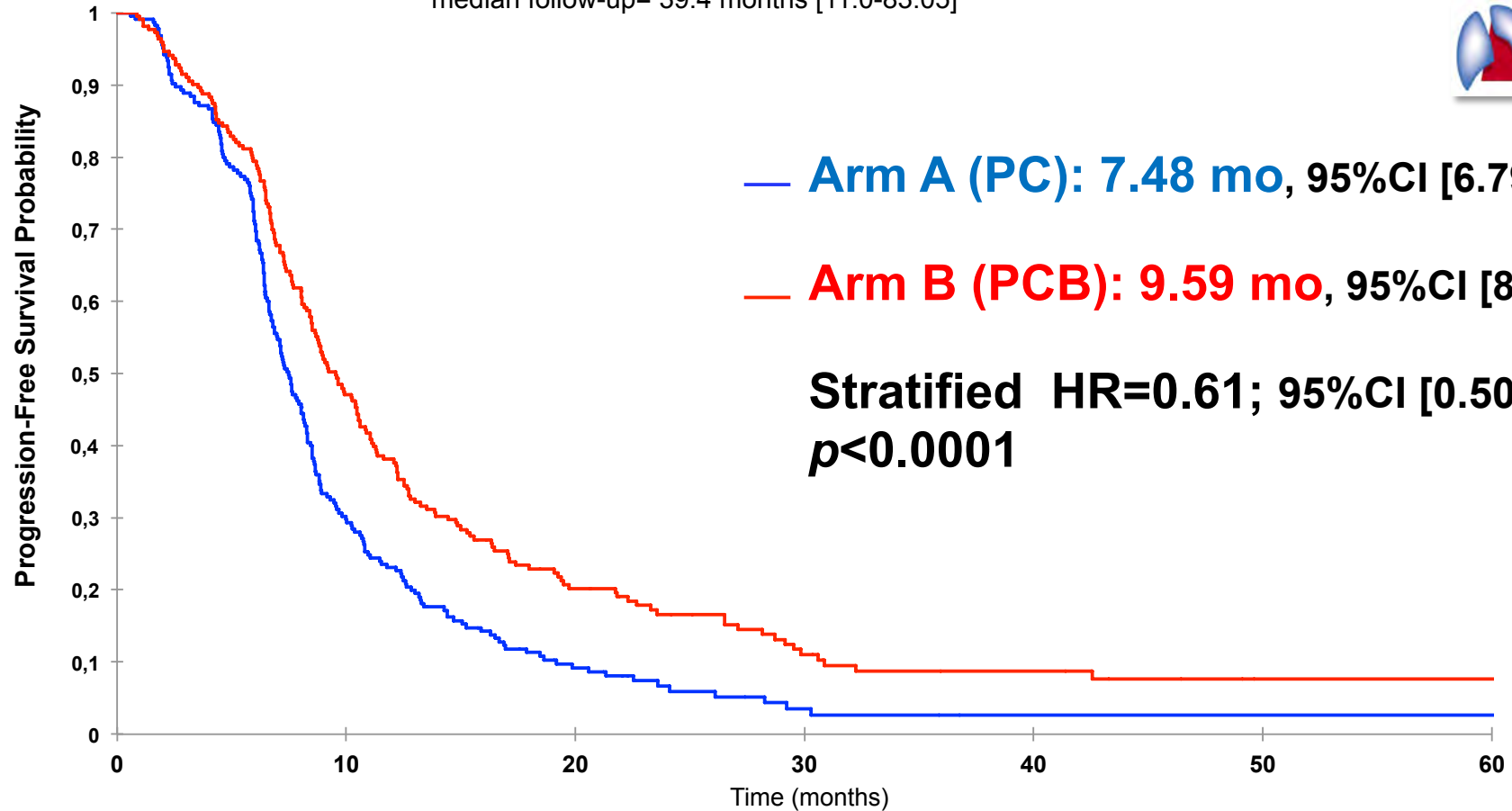
# Quality of Life (QoL)

- At baseline, the QoL items measured were balanced
- QoL in terms of individual symptoms was **generally stable or improved** throughout treatment in both arms, with no significant difference between arms
- Patients receiving **PCB** had **significantly greater improvement in fatigue score** ( $p=0.046$ ) vs **PC**, but the other QLQ-C30 items did not differ according to the treatment arm



# Efficacy: ITT median Progression-free Survival (PFS)

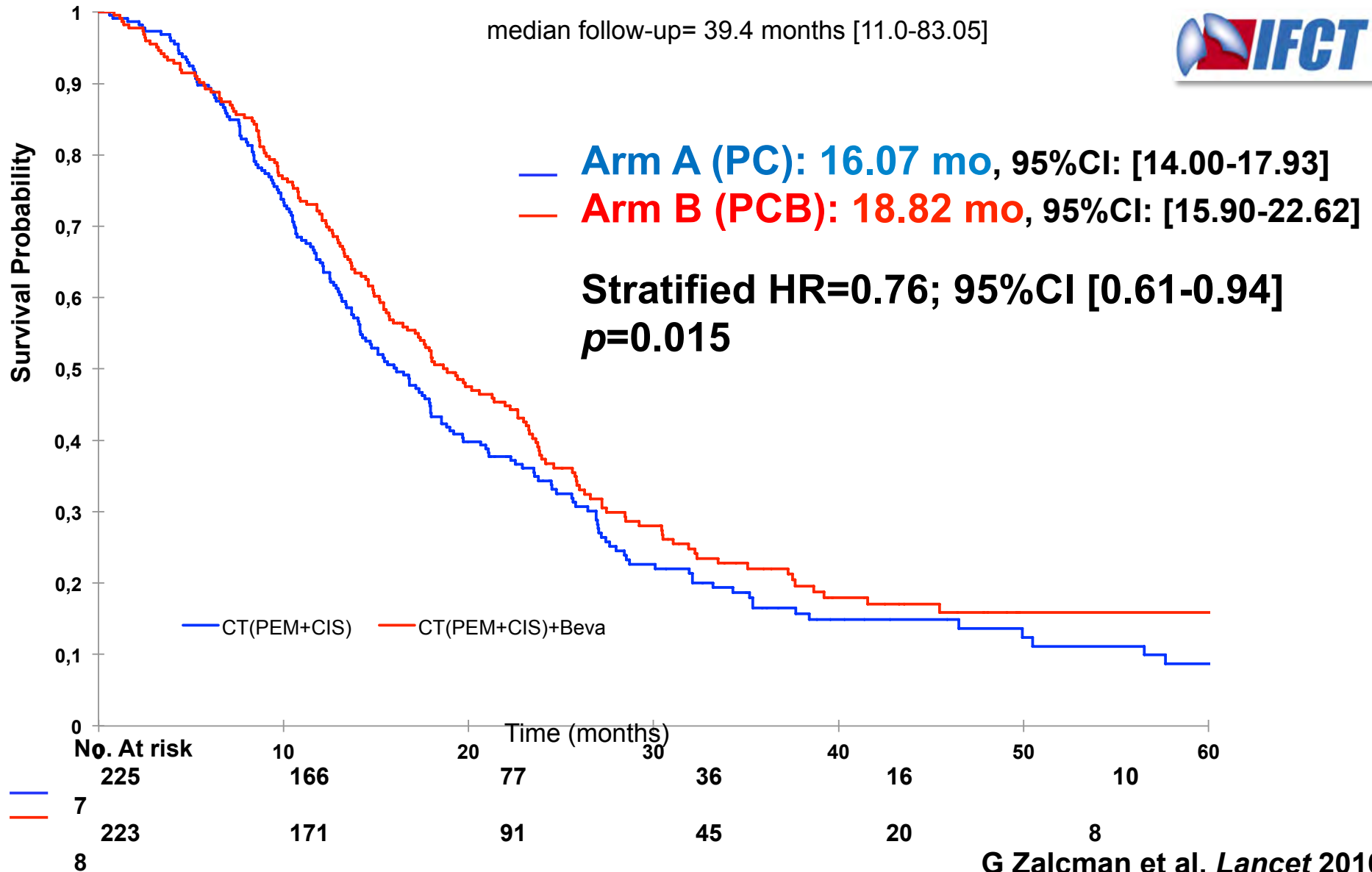
median follow-up= 39.4 months [11.0-83.05]



No. At risk	0	10	20	30	40	50	60
— CT(PEM+CIS)	225	67	17	4	1	1	1
— CT(PEM+CIS)+Beva	223	105	37	16	10	3	3

# Efficacy: ITT median Overall Survival (OS)

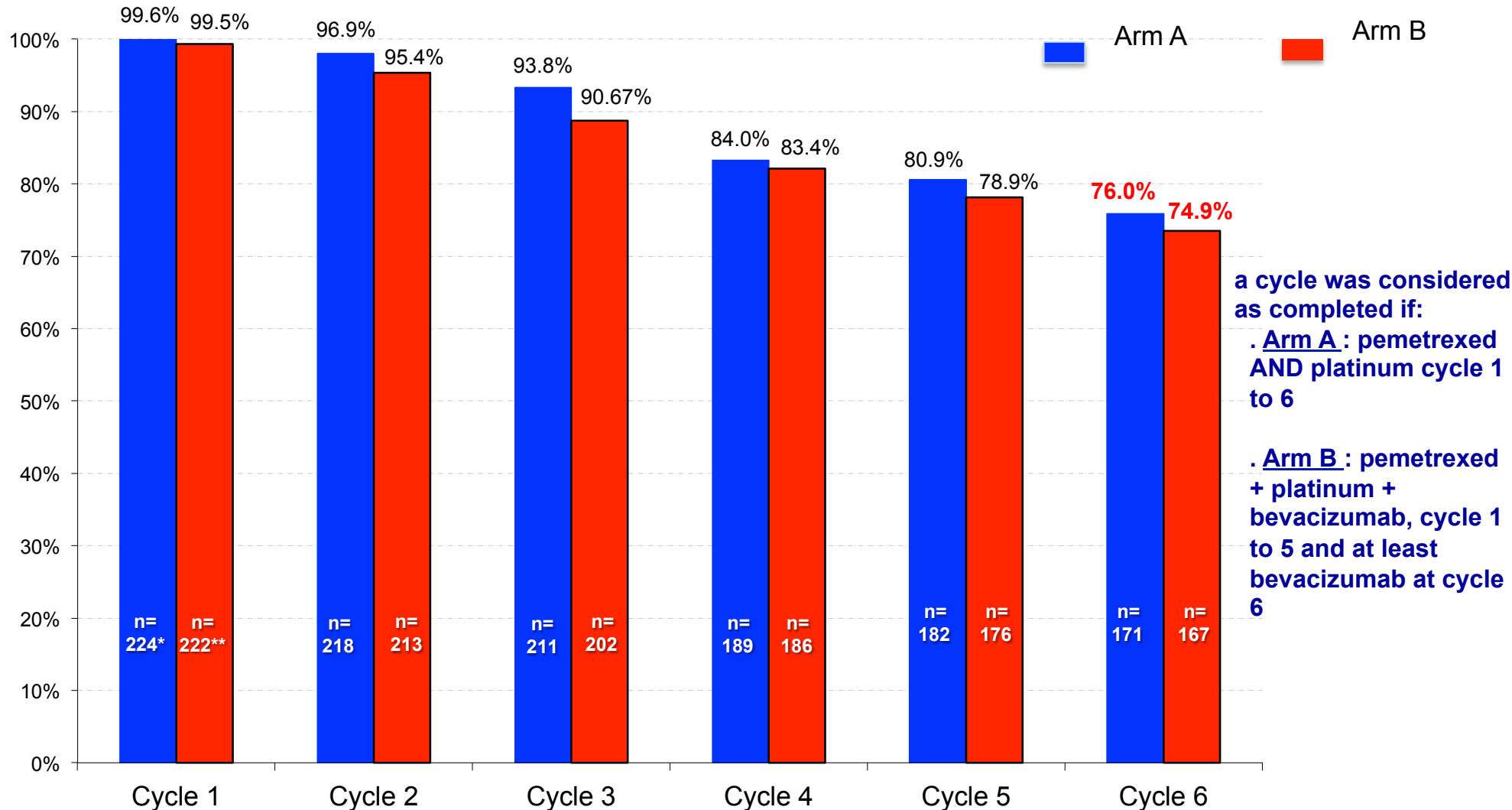
median follow-up= 39.4 months [11.0-83.05]



# Drug Delivery



Proportion of delivered cycles (n=448 ; Arm A=225 – Arm B = 223)



\*Patient 7701 (arm A): Ineligible

\*\*Patient 05604 (arm B): no treatment since jugular vena thrombosis on D1,

# Systemic post-discontinuation therapy

	<b>Arm A N=210</b>	<b>Arm B N=208</b>	<b>p-value</b>
<b>Second-line systemic therapy</b>	<b>152 (72.4%)</b>	<b>129 (62.0%)</b>	<b>0.02</b>
pemetrexed	79	65	
gemcitabine	44	33	
Carboplatine/Oxali	66	40	
cisplatin	15	21	
bevacizumab	<b>0</b>	11*	
Other treatments (phase I)	24	21	

\* off-label, off protocol



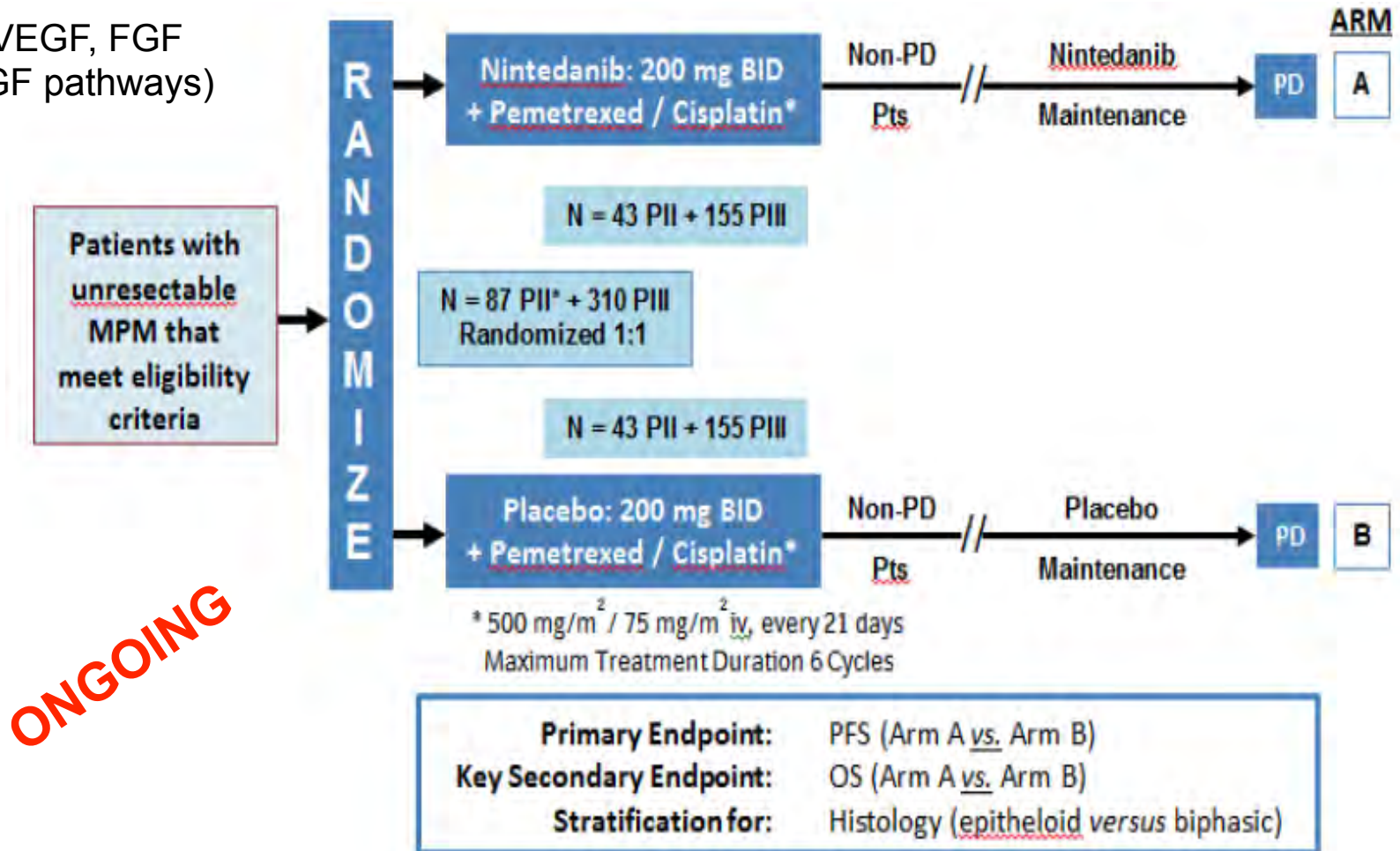
# Essai MAPS : en résumé et conclusion

- L'association du bevacizumab au pémétréxed-cisplatine augmente significativement la **PFS (de 2 mois)** ET l'**OS (de 2,75 mois)** avec seulement une **augmentation faible et manageable de la toxicité**
- De plus, le bevacizumab n'avait pas d'effet délétère sur la **QoL**, malgré sa toxicité élevée **spécifique**
- Pas de différence significative entre les bras pour le % drogue délivrance ou le % de 2<sup>ème</sup> ligne traitement
- Dans cet essai, les patients du bras standard (P+C) avaient une survie globale (OS) > aux patients des séries historiques ou des essais antérieurs : rôle des critères d'éligibilité pour le bevacizumab? Talcage pleural?... *mais ceci était vrai pour les 2 bras et malgré cela, le bras bevacizumab restait le meilleur !*
- Pas de **marqueur prédictif clinique/biologique** identifié à ce jour (étude en cours)

**=> Le triplet pémétréxed+cisplatine+bevacizumab est un nouveau paradigme de traitement pour les patients MPM éligibles pour le beva, non candidats à une chirurgie "curative" → nouveau SOC ?**  
**AMM à venir... quid en attendant ?**

# Oral anti-angiogenic drug (Nintedanib\*) + Cisplatin and Pemetrexed double-blind randomized Phase II/III trial

(\*target VEGF, FGF and PDGF pathways)



# A Randomized Phase II Study Adding Axitinib to Pemetrexed-Cisplatin in Patients with MPM

- Axitinib: small molecule VEGF-R tyrosine kinase inhibitor (advanced kidney cancer)
- 26 Chemonaive pts received Cis-Pem **+axitinib** daily (2x5mg tablets on days 2–19) (n=6) or +observation. Median follow-up: 45 months.
- Before treatment and after 3 cycles of chemo, thoracoscopy performed to evaluate vascular changes: **Axitinib reduced vessel number and vessel immaturation**
- More grade 3 or 4 neutropenia leading to pneumonia in the axitinib group
- **↑ %PR/SD with axitinib vs** the chemo-only arm = **36% / 43%** vs 18% / 73%
- **But NO significant difference between the two groups for median PFS and OS :**  
5.8 and 18.9 months vs 8.3 and 18.5 months, respectively

# Voies de signalisation cellulaire / Apoptose

- Un MPM peut être induit chez la souris KO en inhibant l'expression des gènes suivants :
  - **P53**
  - **P16<sup>INK4A</sup>**: encodé par CDKN2A, dont la perte peut aussi induire un MPM, qui inhibe CDK4 : cible thérapeutique par les **CDK4 inhibiteurs**; *essai en cours (UK)*
  - **NF2** ⇒ **Focal Adhesion Kinase (FAK) inhibiteurs**; *essai COMMAND*
- Apoptose restaurable, *in vitro* et *in vivo*, dans les cellules de MPM par les **HDAC inhibiteurs, seuls ou combinés avec des inhibiteurs de la méthylation (ttt épigénétiques et/ou CT)**; **inhibiteurs du protéasome aussi (bortezomib)** *essai en cours*

# The COMMAND trial

A randomised phase II trial of maintenance  
by VS6063 (FAK inhibitor) versus placebo  
after standard first line chemotherapy

Histologically confirmed MPM  
4-6 cycles of pemetrexed/platinum  
Disease control post chemotherapy



**Essai stoppé après analyse intermédiaire de futilité fin 2015 !**

Study initiated September 2013  
Oral administration 2 x 400 mg daily  
(PI France : A Scherpereel)

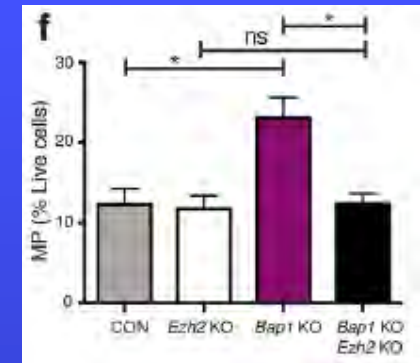
# Marqueurs du MPM et autres cibles tumorales potentielles

- Epithelial growth factor receptor (**EGFR**): *negative trials*
- **PDGF/PDGFR**: no success so far, *ongoing* ( *Phase I - MD Anderson*)
- Downstream proteins within the EGFR signaling pathway, such as **PI3K and AKT**, are utilized by other tyrosine kinase receptor growth factor pathways, including the **c-MET receptor** and **IGF-1R** pathways: *ongoing*
- **PI3K/AKT/mTOR pathway**: *ongoing*
- **Inhibition of HSP90**: induces mitochondrial apoptosis : *ongoing trial* (CR-UK MESO2)

[Review by Astoul et al, *Respiration* 2012]

## Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation

Lindsay M. LaFave<sup>1,2</sup>, Wendy Béguelin<sup>3</sup>, Richard Koche<sup>4,5</sup>, Matt Teater<sup>3</sup>, Barbara Spitzer<sup>6</sup>,



Proliferation induced by *Bap1* deletion is rescued by loss of *Ezh2*

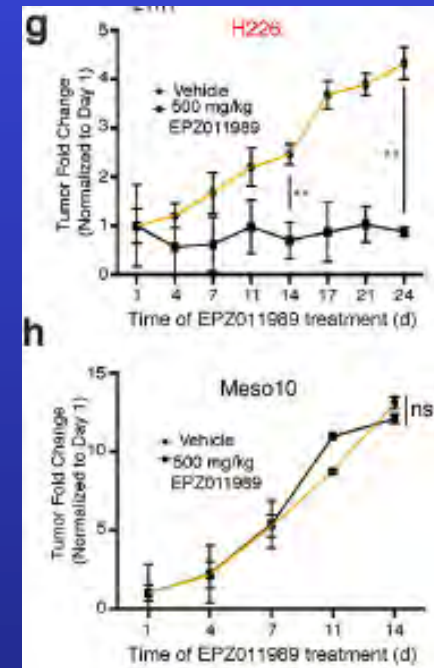
*BAP1*-mutant mesothelioma models are sensitive to EZH2 inhibition

# Thérapie ciblant la voie BAP-1 : inhibiteur d'EZH2

- Tazemetostat (EPZ-6438)
- Phase I positive
- Phase II en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus :  
en cours dont en France

BAP-1 deletion  
mouse model

BAP-1 WT  
mouse model



# Ciblage de la dépendance à l'arginine des tumeurs *argininosuccinate synthetase (ASS)-1*

- dépendance à l'arginine des tumeurs ASS-1 négatives : rationnel pour un essai de phase I (« TRAP ») → inhibition remarquable de la croissance de MPM par le **Pegylated Arginine Deiminase (ADI-PEG 20)** combiné au Cis/Pem
- Essai de phase II/III bientôt :
  - Cis/Pem + ADI-PEG 20 ou placebo
  - dans les **sous-types de MPM biphasiques ou sarcomatoïdes exclusivement** car le déficit en ASS-1 requis est 2 fois plus fréquent chez eux comparé aux MPM épithélioïdes



# Immunothérapie anti-tumorale du MPM

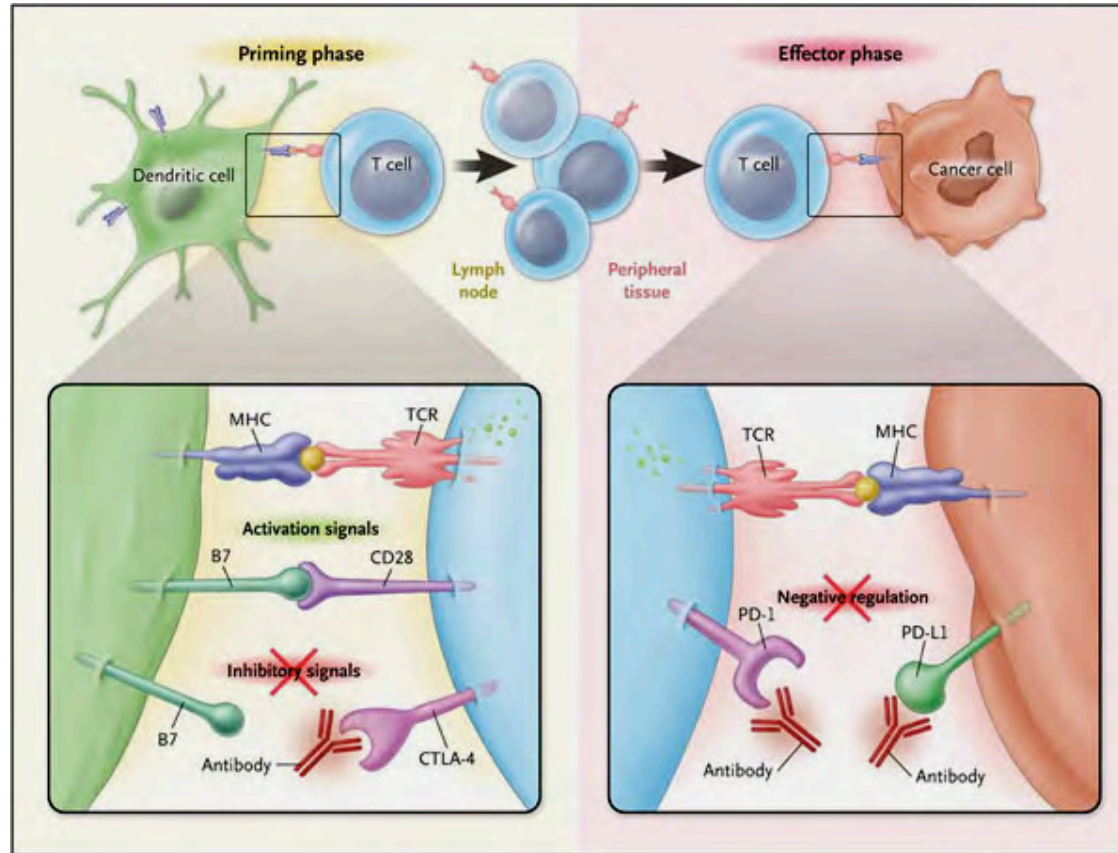
Une révolution thérapeutique en marche !



Venue des USA ... ... mais la France n'est pas en retard

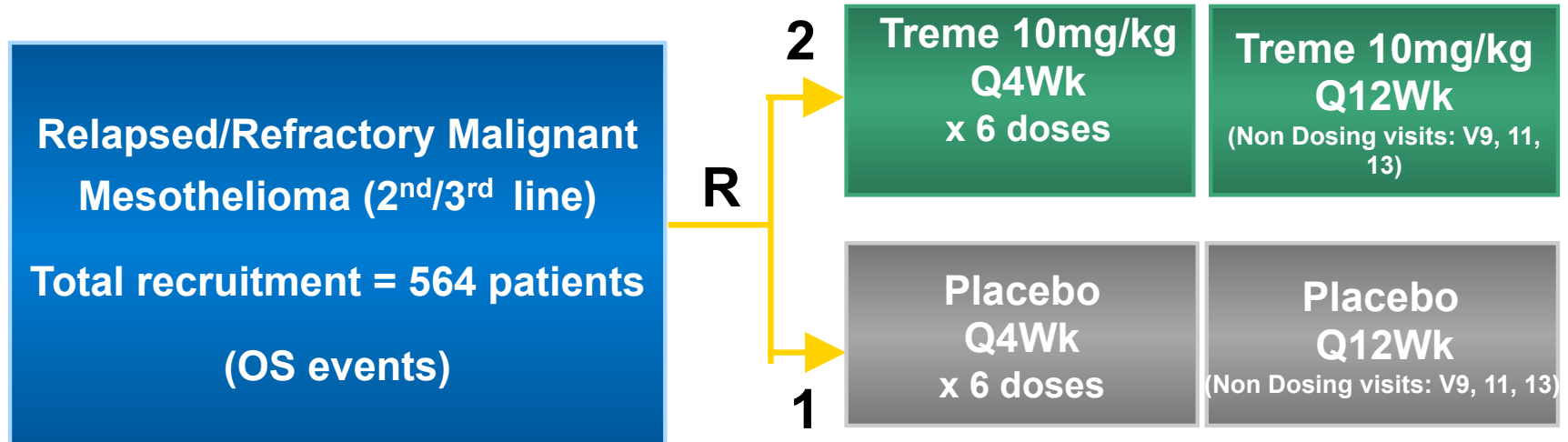
# Immune Checkpoints Inhibitors (ICI)

Ribas et al NEJM 2012



- **Anti-CTLA-4** (Ipilumimab, Tremelimumab)
- **Anti-PD-1** (Pembrolizumab, Nivolumab...), **anti-PD-L1** (Atezolizumab, Durvalumab...)

# Anti-CTLA-4 et MPM : Phase 2b double-blinded randomized trial “Determine”



- **Primary endpoint is Overall Survival (OS)**
- **Stratification Factors**
  - EORTC status (low-risk vs high-risk)
  - Line of therapy (second vs third)
  - Anatomical site (pleural vs peritoneal)
- **NO improvement of OS with Tremelimumab vs placebo**

H Kindler and al, ASCO 2016

# Rationale for targeting PD-1/PD-L1 in MPM

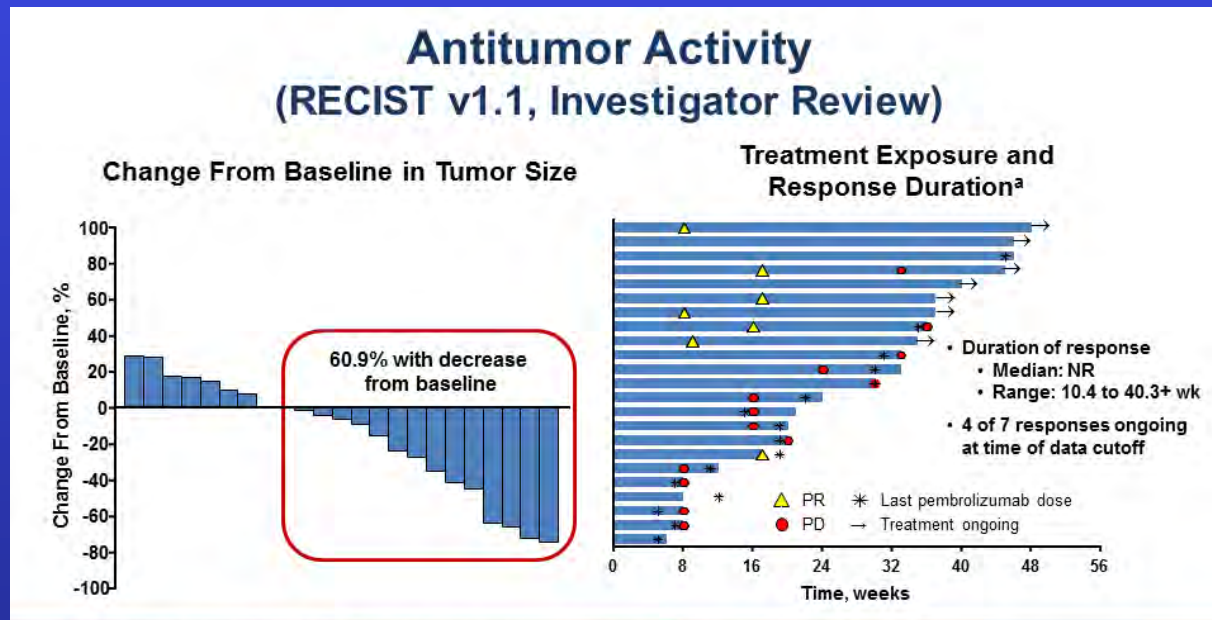
- Anti-tumor activity of anti-PD-1/anti-PD-L1 demonstrated in other tumors: malignant melanoma, NSCLC...
- T-cell inflamed phenotype and PD-L1 expression found in MPM (Mansfield and al, *JTO* 2014)
- PD-L1 expression associated with poor prognosis in mesothelioma: (Cedr s and al, *PLoS One* 2015)
  - Median OS: 5.0 months for PD-L1+ vs 14.5 months for PD-L1-
  - PD-L1 positivity is an independent risk factor for OS: RR 1.71

# MPM : Rationnel pour cibler PD-1 :

## essai « basket » phase Ib KEYNOTE-028 pour tumeurs PD-L1+

**Pembrolizumab (anti-PD-1) : 10 mg/kg Q2W testé surtout en 2<sup>ème</sup> ligne MPM**

- n= 25 pts seulement mais résultats impressionnants : ORR 28% - **DCR 76%**
- efficacité NON corrélée à l'expression tumorale de PD-L1; profil de toxicité manageable



<sup>a</sup>Bar length is equivalent to the time to the last imaging assessment. Includes patients with  $\geq 1$  postbaseline tumor assessment (n = 23). Data cutoff date: June 24, 2015.

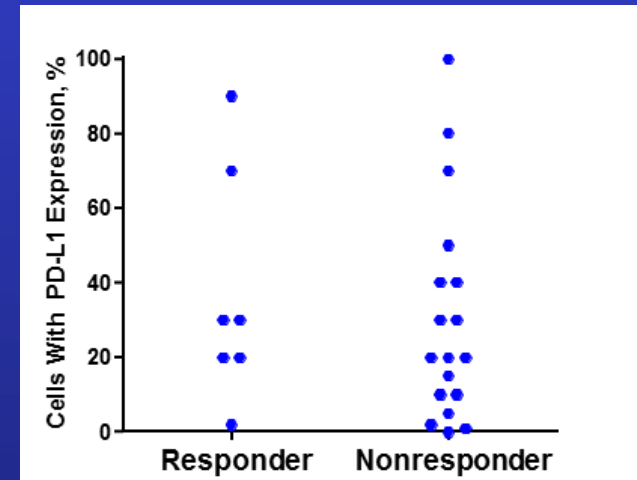
E. Alley

Presented September 7, 2015 at WCLC.

→ réponse immune prolongée ou stabilité (même après PD initiale) comme attendu

PFS

Median, mo (95% CI)	5.8 (3.4-8.2)
6-mo rate, %	50.0

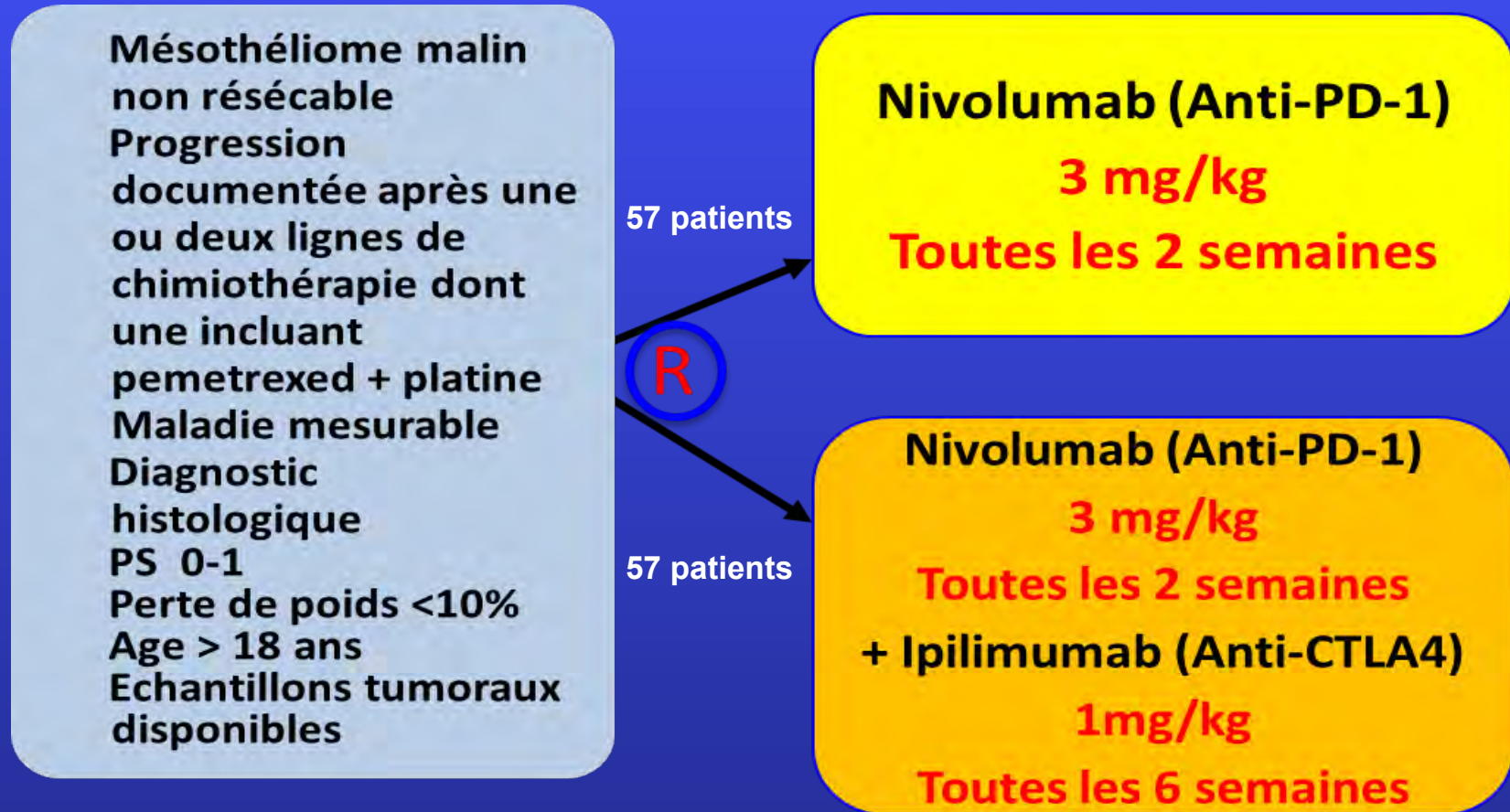


# MPM : Rationnel pour cibler CTLA-4 ± PD-1

Essai BRAF WT mélanomes malins :  
traitement par Ipi+Nivo > Ipi+placebo

- ↑%ORR : 61% vs 11%;  $p < 0,001$
- ↑%CR : 22% vs 0%
- ↑mPFS : NR vs 4,4 mois; HR 0,40;  $p < 0,001$
- ... mais aussi ↑ EI de grade 3/4 (54% vs 24%)

# MAPS-2 : Mésothéliome Anti-PD-1 Study 2 - IFCT 1501 : schéma



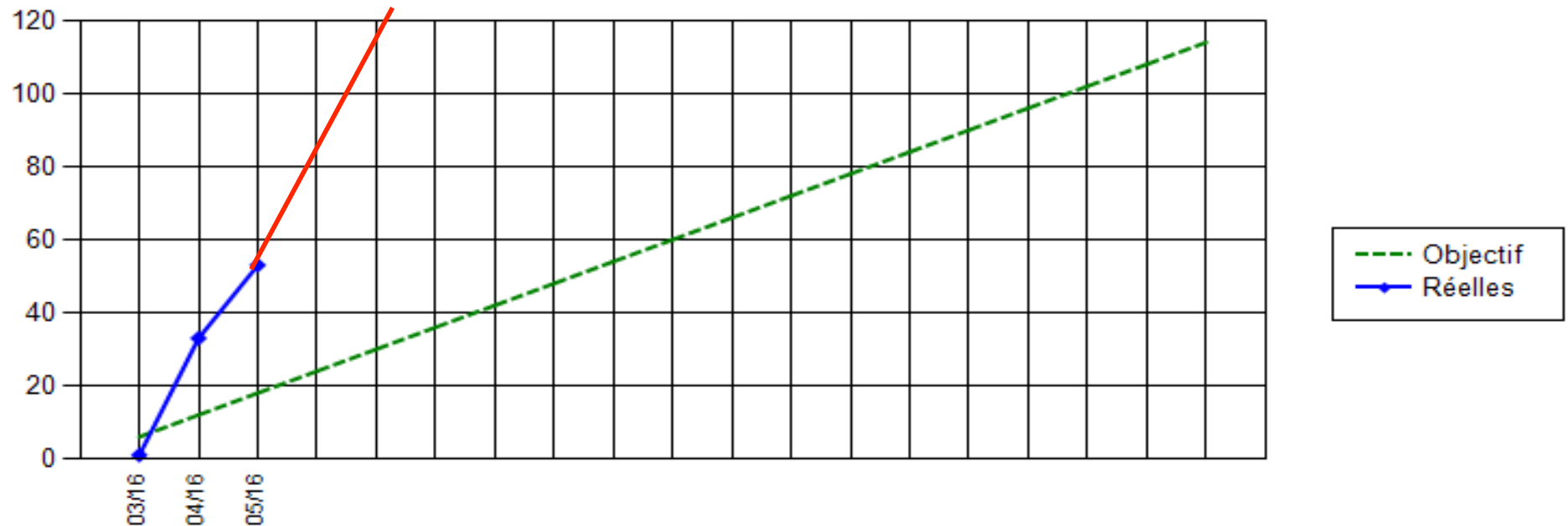
**Objectif principal :** Evaluer l'efficacité de l'association Ipi-Nivo vs Nivo seul en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de ttt

→ **Critère principal :** taux de contrôle de la maladie à 12 semaines

**Objectifs 2ndaires :** Toxicité (critères CTCAE 4.0), SSP, SG, QdV (LCSS), valeurs prédictive et pronostique du score PD-L1...

# Recrutement essai MAPS-2 fin Août 2016 : clos !

Avancement inclusions = 125 patients ! (/ 5 mois)





# MAPS-2 : la concurrence...

## essais actuels anti PD-1/anti PD-L1 dans le MPM

Cible	Agent	Essai
<b>PD-1</b>	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase IB : Keynote 028</li> <li>• phase II 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> ligne NivoMes (Pays-Bas) – 2<sup>nd</sup>e thoracoscopie</li> <li>• néoadjuvant (fenêtre d'opportunité) (USA)</li> <li>• essai Biomarker (cohorte MM) : Keynote 0158</li> </ul>
	Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase II 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> ligne</li> <li>• phase III 1<sup>ère</sup> ligne Nivo-Ipi vs Cis/Pem</li> </ul>
<b>PD-L1</b>	Avelumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase IB : Javelin (tumeurs solides)</li> </ul>
	Durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• essai Dream : +Cis/Pem</li> <li>• Essai phase II simple bras NIBIT-Meso-1 : +Tremelimumab (Italie)</li> <li>• NIBIT-Meso-2 : 1<sup>ère</sup> ligne Durva-Treme vs Cis/Pem</li> </ul>

# MAPS-2 : la concurrence...

## essai phase II NivoMes (Pays-Bas)

### Primary Endpoint:

- Disease control rate at 12 weeks (n=18+15 patients)

### Hypothesis:

- Nivolumab will improve DCR from 20% (supportive care historical control) to 40% at 12 weeks

### Preliminary data (N=18):

- Partial response: 27%
- Disease control: 50%

Quispel-Janssen, IMIG 2016

**DCR : 50%**

A follow-up phase II trial of  
Nivolumab + Ipilimumab is pending

# MAPS-2 : la concurrence...

## essai phase IB JAVELIN Avelumab (Tumeurs solides)

- Key Eligibility:
  - PS 0-1, pleural or peritoneal
  - Disease progression after pemetrexed + a platinum
  - No pre-selection for PD-L1 biomarker positivity
- Dosing/schedule:
  - 10 mg/kg iv Q 2 weeks
- Trial design (N=50)
  - Primary endpoint: Response rate
  - Secondary: Immune related best overall response, PFS
  - Correlatives: Association between tumor PD-L1 expression and efficacy, changes in soluble factors and immune cell profiling

**DCR : 60%**

### Phase IB trial of Avelumab (N=20)

#### Patient characteristics:

- 60% Male; Median age 67 (32-84); PS 0: 15%
- Prior lines of therapy:
  - $\leq 1$ : 45%, 2: 20%,  $\geq 3$ : 35% (median 2)
- Epithelial 65%, Biphasic 15%, Sarcomatoid 5%, NOS 15%

Partial response: 15%

All 3 responders had a response by 6 or 12 weeks

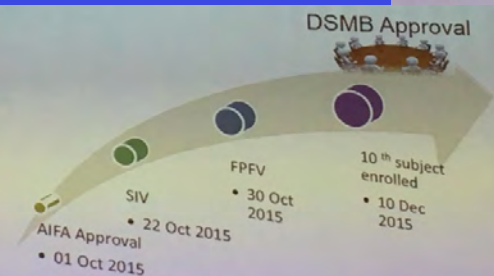
Disease control: 60%

PFS: 16.3 weeks

Median # cycles 6 (range 2-12)

A single arm, phase II clinical study of anti-CTLA-4 tremelimumab combined with the anti-PD-L1 monoclonal antibody durvalumab in patients with unresectable malignant mesothelioma:

## NIBIT-MESO-1 study



## Objectives

### Primary:

Immune-related (ir)-ORR (25%)

### Secondary:

- DCR, PFS, per ir-Recist, or standard Recist (mRecist, Recist 1.1)
- ORR per mRecist, Recist 1.1
- OS
- ir-ORR, ir-DCR, ir-PFS, and OS based on the PD-L1 status of tumor tissue
- Safety (NCICTCAE V. 4.0)

### Exploratory:

- To investigate changes in the phenotypic profile of PBMC and frequency of selected PBMC subsets
- To investigate the frequency of MDSC and Tregs
- To investigate changes in the levels of soluble(s)-PD-L1, sICOS, sCD25
- To investigate humoral response
- To investigate prognostic and predictive role of distinct key immune molecules in tumor tissue
- To assess the antigenic profile that can efficiently elicit anti-tumor T cell responses in patients undergoing the combination treatment.

# Efficacy

Best response per immune-related (ir) response criteria at w12

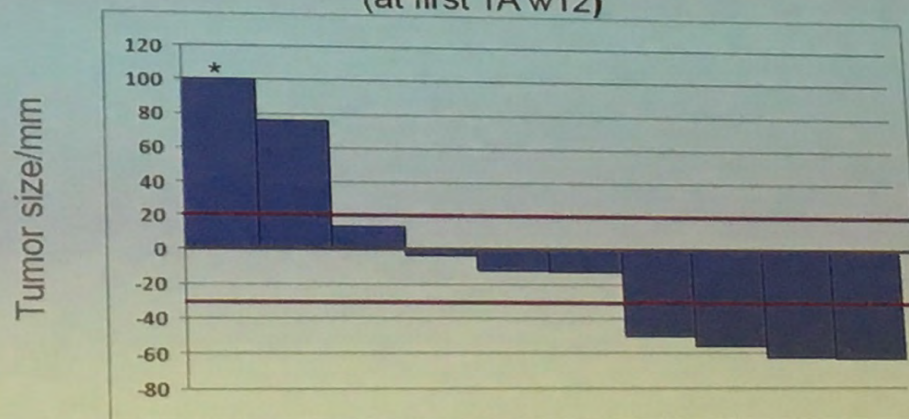
Tumor response*	Patients (N=10)
ir-CR	0
ir-PR	4 (40%, CI: 5-86)
ir-SD	4 (40%, CI: 5-86)
ir-PD	2 (20%, CI: 2-56)
Ir-DCR	8 (80%, CI: 44-97)

**DCR : 80%**

\* Modified RECIST for pleural MM, and RECIST 1.1 for peritoneal MM

# Efficacy

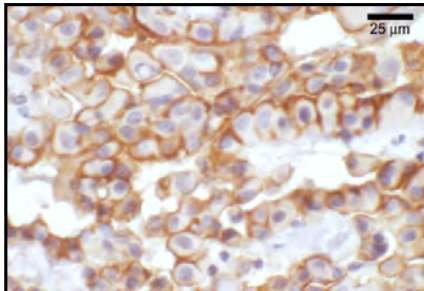
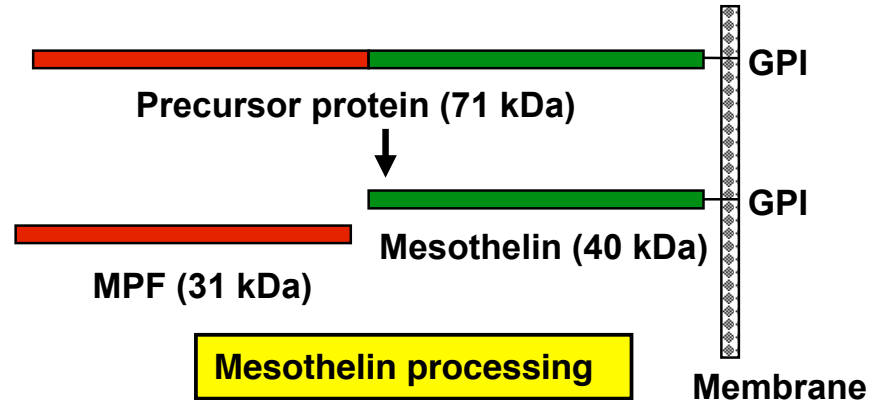
Unconfirmed tumor responses  
(at first TA w12)



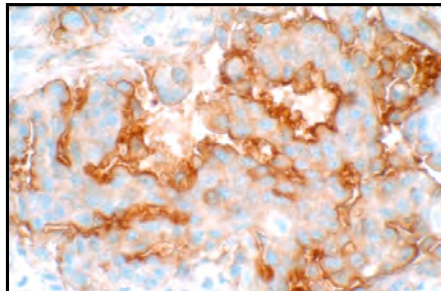
\*One pt with clinical PD (no radiological assesement at W12)

# Mésothéline : une cible de choix dans le MPM

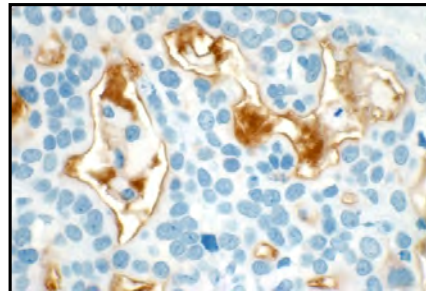
- Cell surface glycoprotein
- Normal expression in human tissues is limited to mesothelial cells of pleura, peritoneum & pericardium
- **Mesothelin is highly expressed in many cancers**



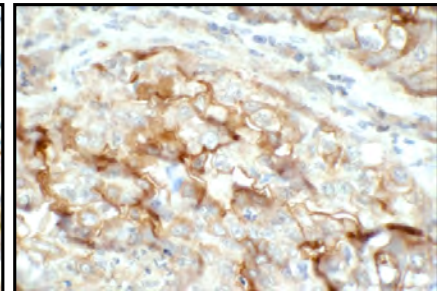
Mesothelioma



Ovarian Cancer



Pancreatic Cancer



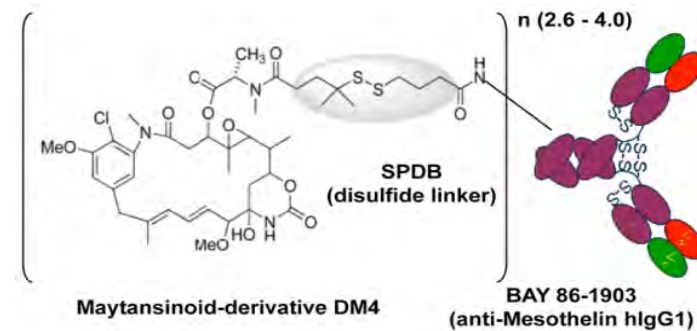
Lung Cancer

# Innovative therapies targeting *mesothelin* ± combined with chemo (Cis/Pem)

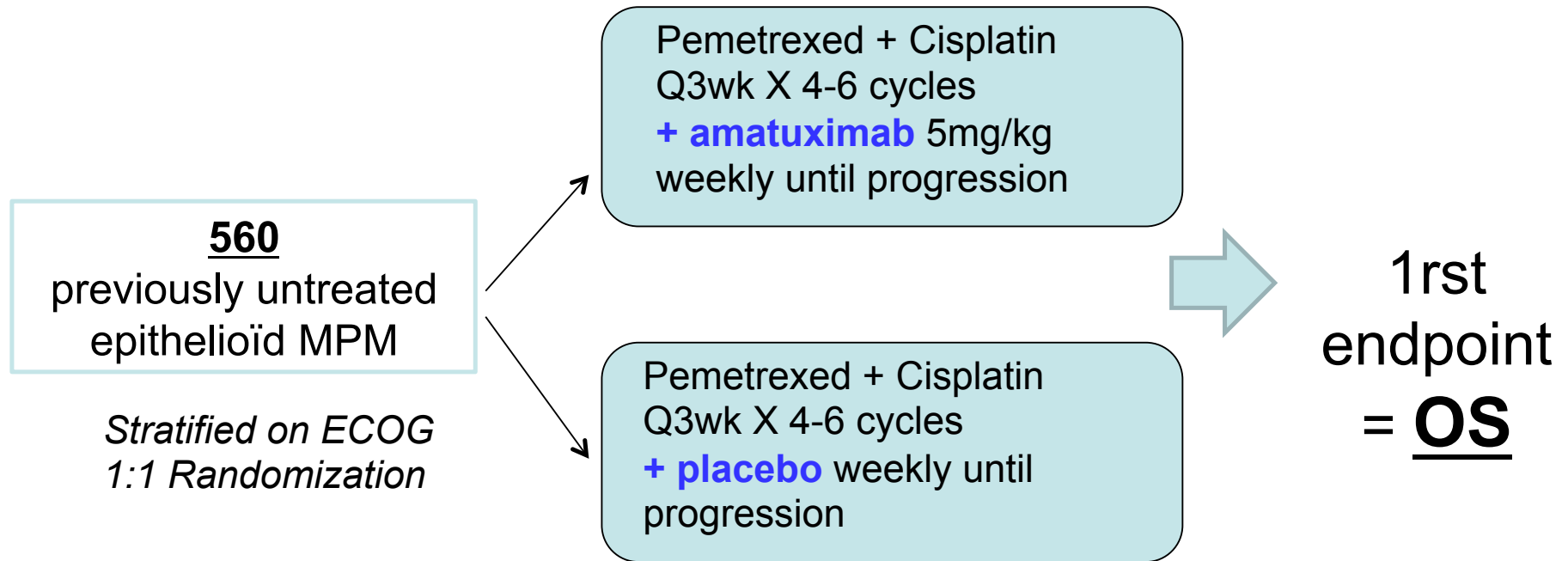
1. **morAb (Amatuximab):** chimeric IgG1 antibody targeting mesothelin  
→ ongoing 1<sup>st</sup> line trial (+ Cis-Pem)

2. **Anetumab Ravsantine:** ADC:  
ab targeting mesothelin + anti-tubulin

3. **Immunotoxin CRS-207:** mAb fragment SS1P + attenuated live *Listeria* toxin



# MORAb-009-201 trial (en cours dont en France)



- 80% power to detect a statistically significant treatment effect at a 2 sided  $\alpha=0.05$
- Interim analysis for futility after approx. 86 OS events

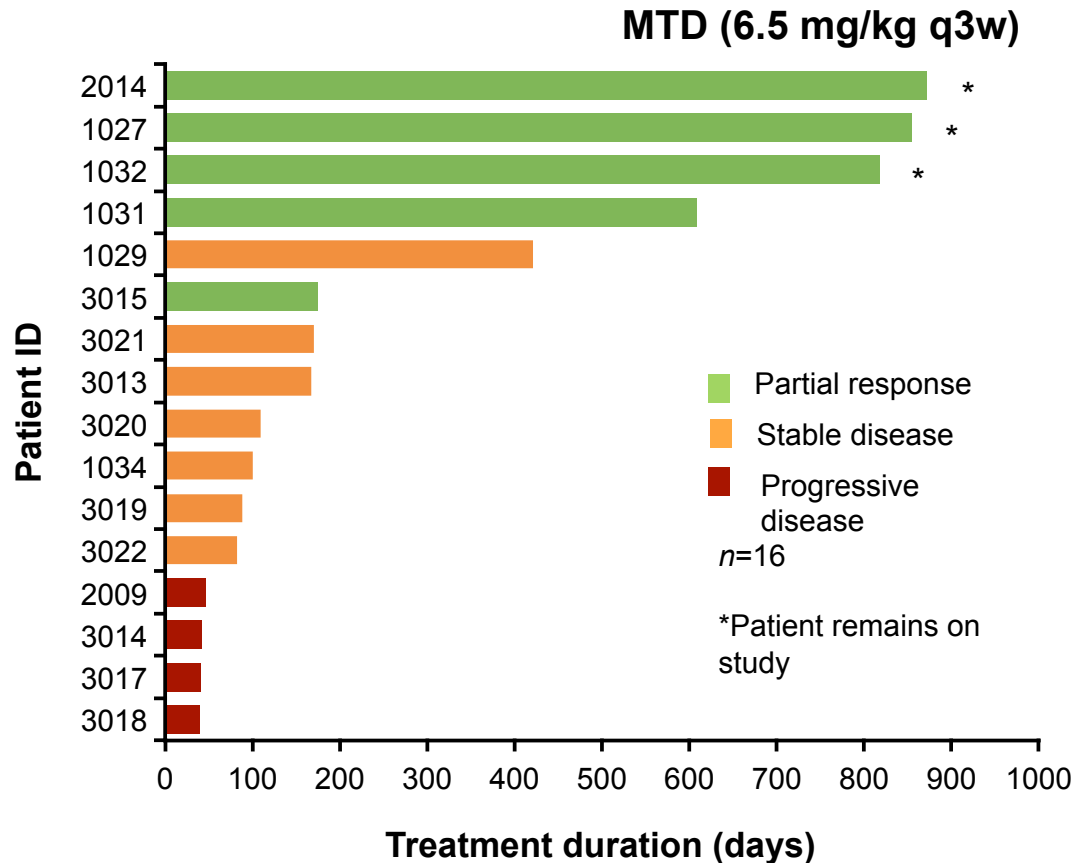


# Anetumab ravtansine phase I study: objective tumor response at the MTD (6.5 mg/kg q3w)

n (%)	All patients treated at MTD (n=38)	Mesothelioma patients treated at MTD	
		All patients (n=16)	1 prior line of systemic cytotoxic treatment (n=10)
Best overall response, RECIST <sup>a</sup>			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	7 (18.4)	<b>5 (31.3)</b>	<b>5 (50.0)</b>
Stable disease (SD)	18 (47.4)	7 (43.8)	4 (40.0)
Progressive disease (PD)	10 (26.3)	4 (25.0)	1 (10.0)
Overall response (CR or PR)	7 (18.4)	5 (31.3)	5 (50.0)
Disease control rate (CR, PR, or SD)	25 (65.8)	<b>12 (75.0)</b>	<b>9 (90.0)</b>

<sup>a</sup>1 patient had non-complete response / non-progressive disease, and 2 patients were not evaluable

# Anetumab ravtansine response vs duration of treatment in patients with mesothelioma



- Encouraging efficacy with durable partial responses

- further studies in MPM are warranted (planned in 2016)

**Essai randomisé de phase II : ouvert en France :**

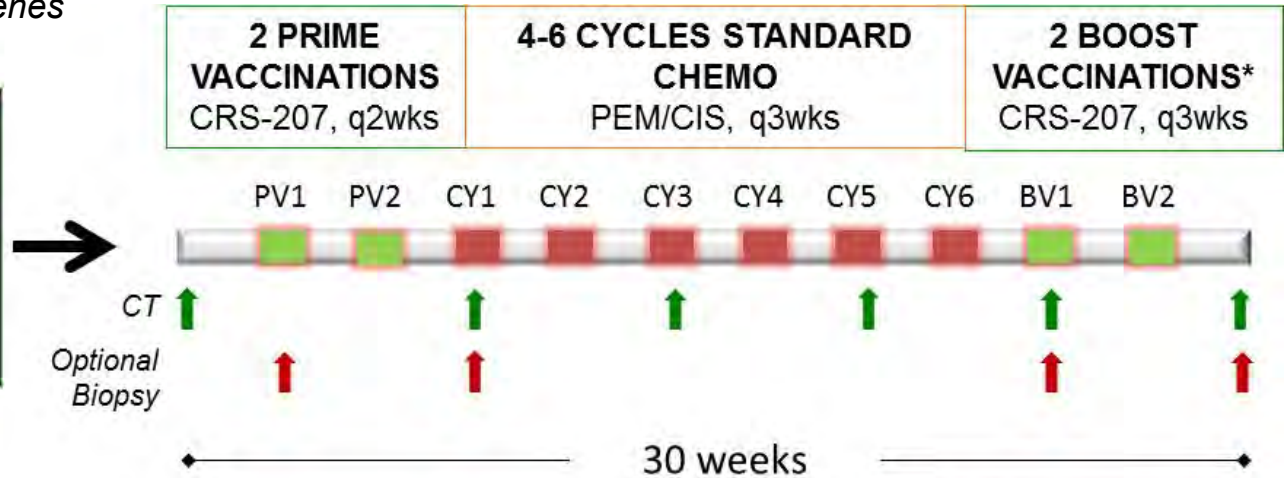
**Anetumab ravsantine vs Vinorelbine en 2<sup>e</sup> ligne**

# Anti-mesothelin Vaccine CRS-207 + Chemotherapy as Front-Line Treatment for MPM

[CRS-207 is live-attenuated, double-deleted (LADD) *Listeria monocytogenes* (*Lm*) engineered to express human mesothelin]

**Planned N = 14-16  
Single Arm Study**

- Stage III or IV unresectable pleural mesothelioma
- No prior chemotherapy
- ECOG 0-1



\* Subjects may continue CRS-207 q8wks if clinically stable

## Phase 1B Study Design

### Primary Endpoint

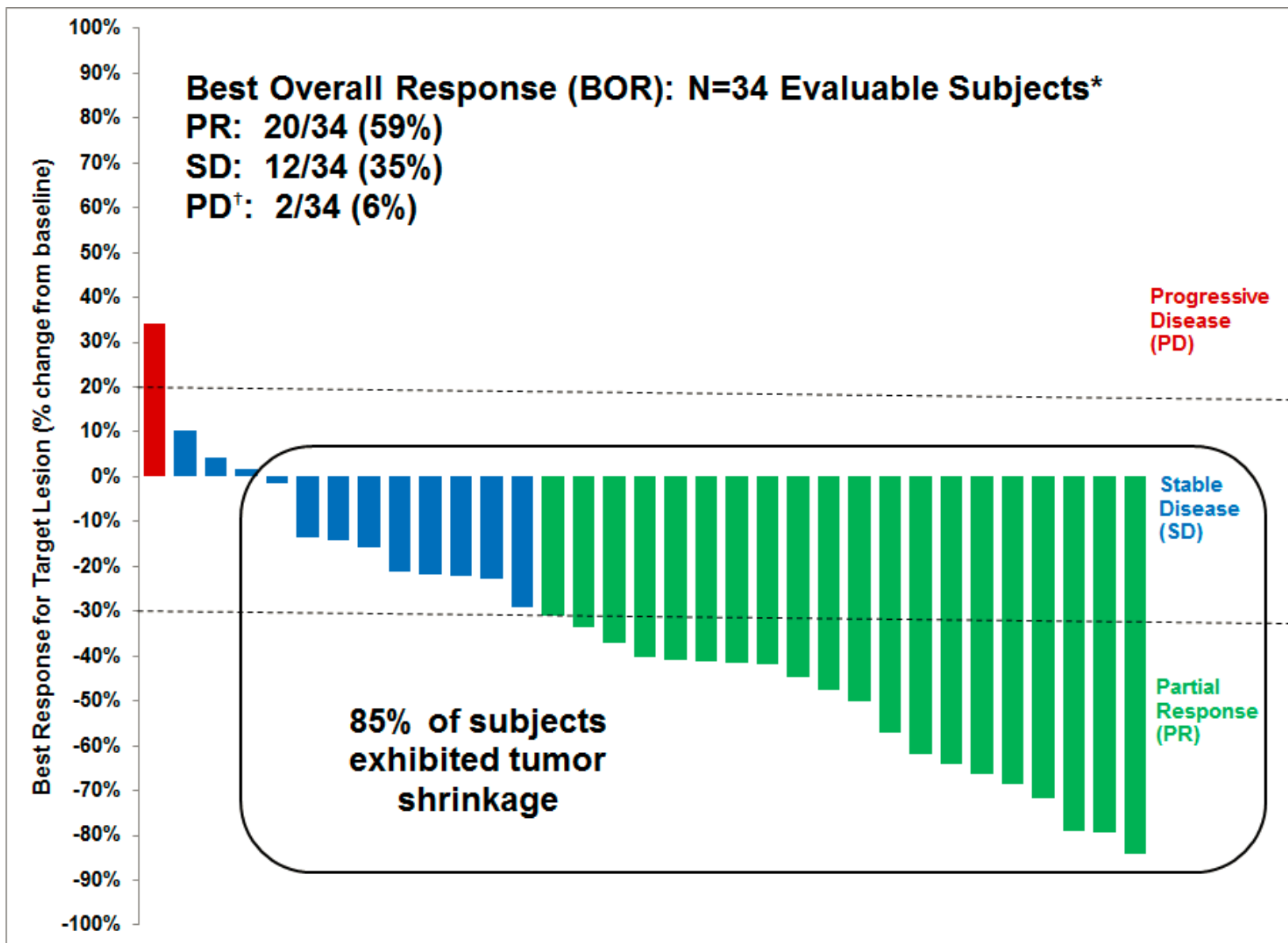
- Safety
- Induction of mesothelin-specific T cell responses

### Secondary/Exploratory Endpoints

- Objective tumor responses by modified RECIST
- Time-to-progression
- IHC/gene expression analysis of tumor tissue

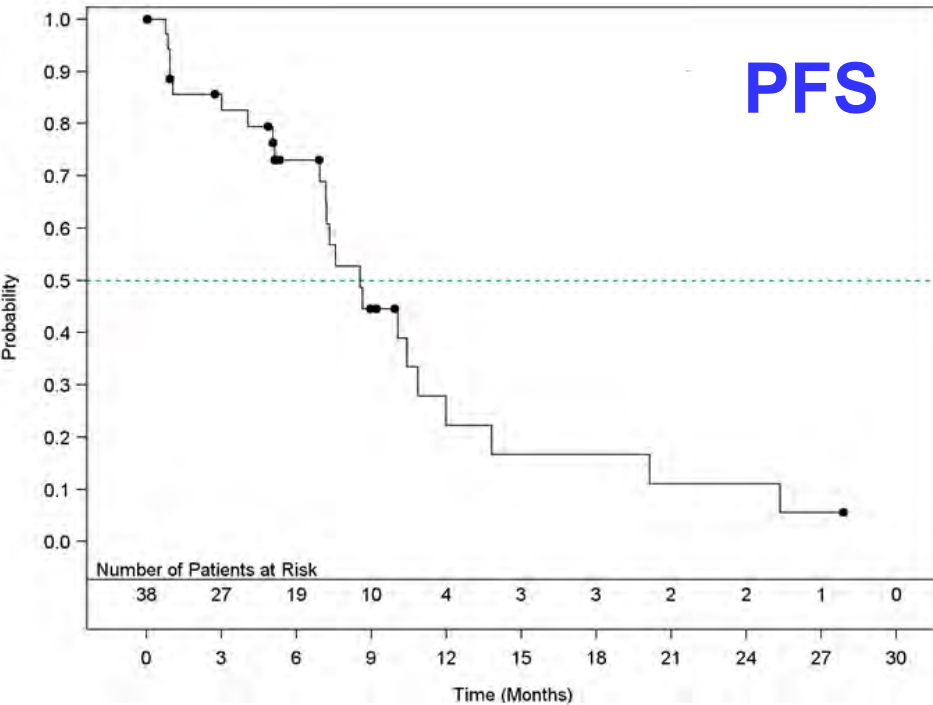
R Hassan et al, ASCO 2014 and ESMO 2015

# CRS-207 +Cis/Pem trial: BEST OVERALL RESPONSE AND WATERFALL PLOT

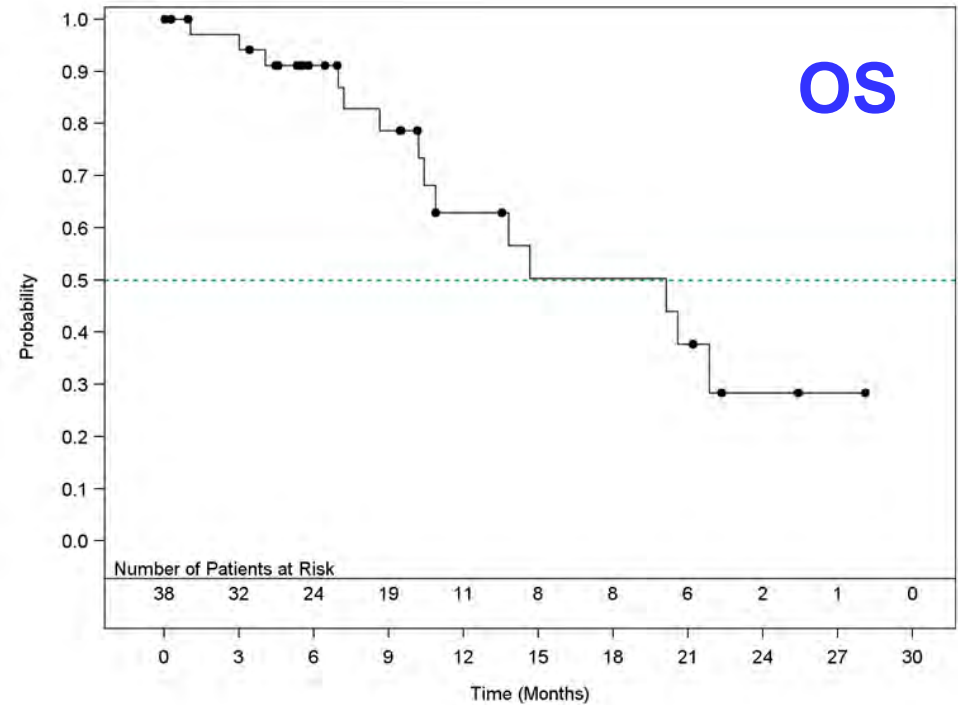


# CRS-207 +Cis/Pem phase IB trial: PFS and OS

Mais le projet d'essai d'essai ultérieur est pour l'instant suspendu...

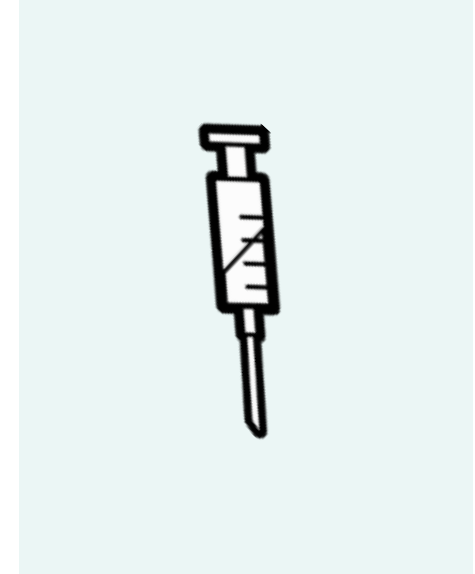
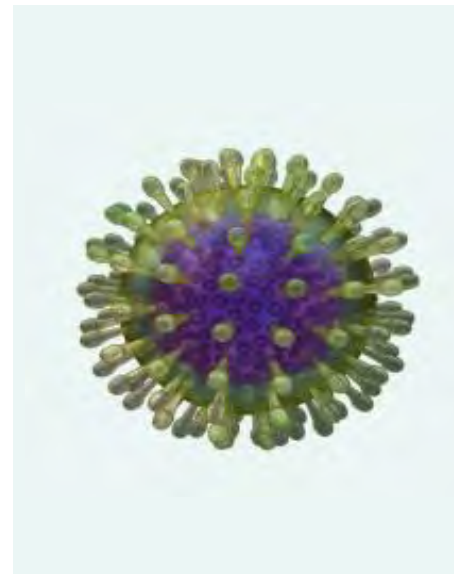
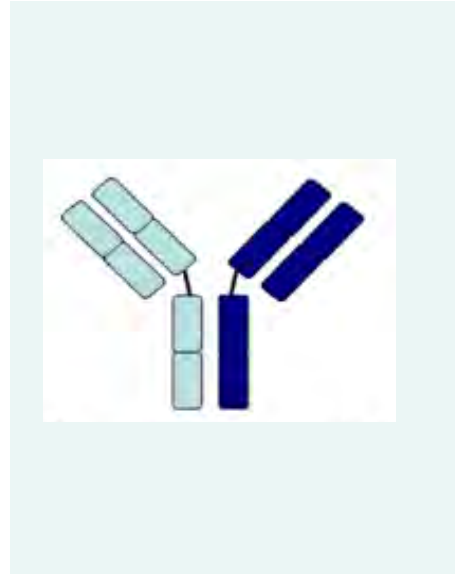
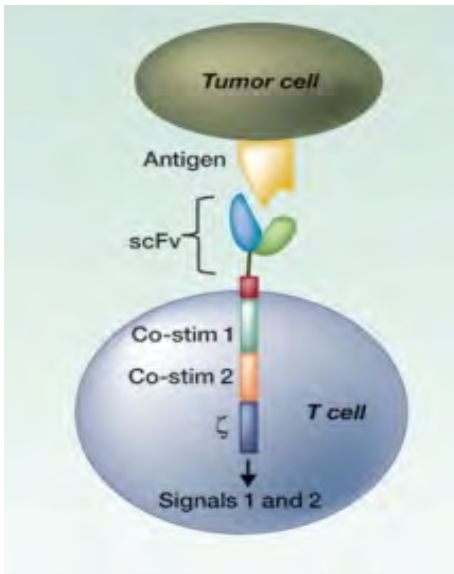


Estimated **Median PFS:**  
**8.5 months**  
(95% CI: 6.9-10.8)  
Events: 23/38 (60.5%)



Estimated **Median Overall Survival:**  
**20.1 months**  
(95% CI: 10.4-N/A)  
Events: 14/38 (36.8%)

# Le “Revival” des immunothérapies historiques et autres voies de recherche



**CARs**

**Bi-Spe**

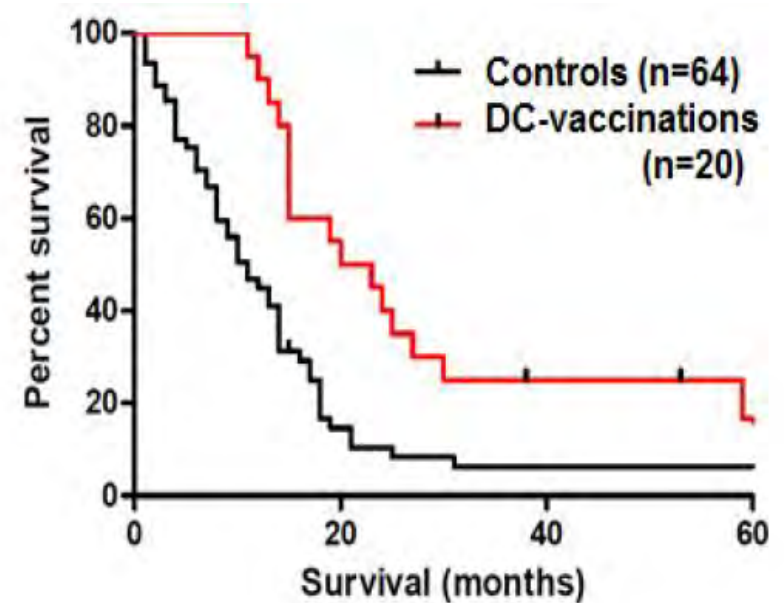
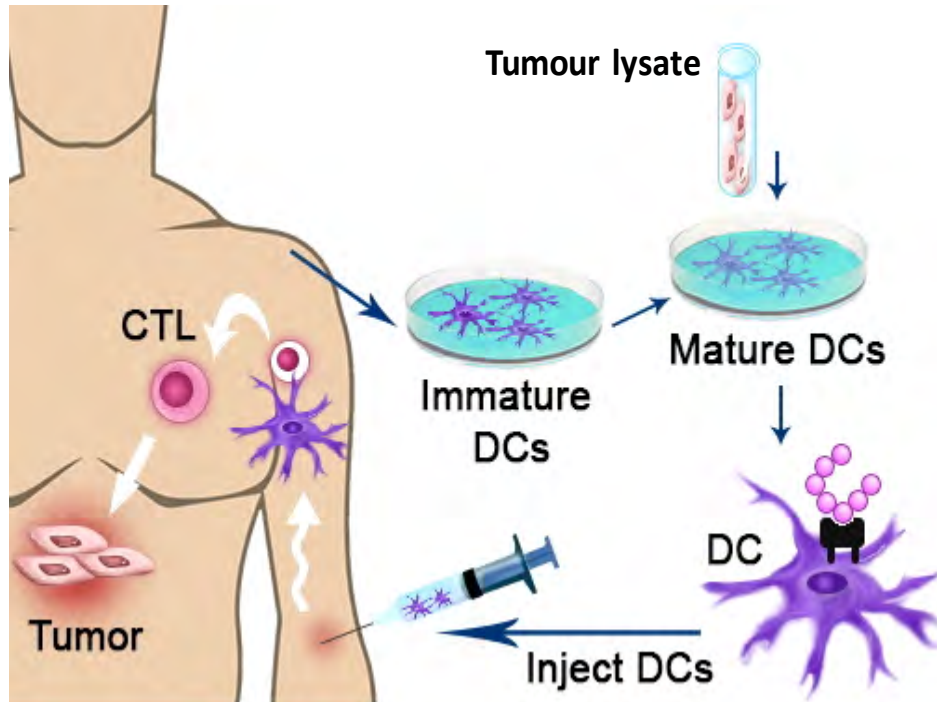
**Oncolytics**

**Vaccines**

**Virus de la Rougeole**  
(T Peickert – USA,  
M Grégoire – France )

**WT-1 vaccine...**

# Dendritic cell based immunotherapy with allogenic tumor cell lysate in patients with MM



Hegmans, J. P. *et al*, *AJRCCM* 2010

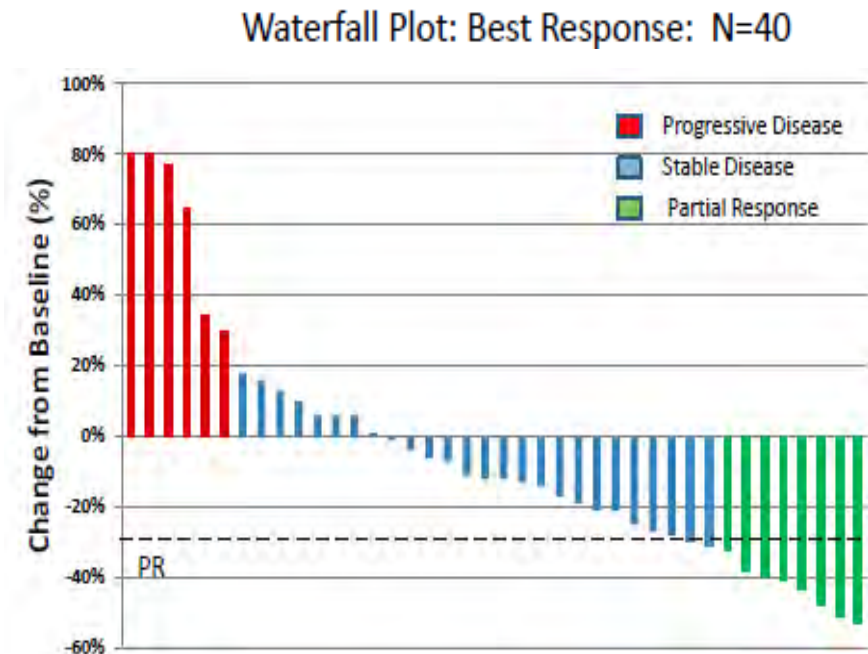
**Previous studies MM01/MM02:** effect of autologous lysate based DC therapy in pts after chemo (n=20) and the survival of concurrent control pts receiving chemo only (n=64)

**Rationale for European MM04 phase 3 “DENIM” trial:** DC based immunotherapy with allogenic tumor cell lysate in MM patients

(with PR/CR or SD after 1<sup>st</sup> line chemo) – **début 2017 à Lille...** (European H2020 funding; J Aerts *et al*)

# Immuno-Gene Therapy of MPM using intrapleural delivery of AdenoV-IFN- $\alpha$ combined with chemotherapy

- 18 pts + 1<sup>st</sup> line Pem-based chemo; 22 pts +2<sup>nd</sup> line chemo with Pem (n=7) or gemcitabine (n=15). Treatment generally well tolerated.
- ORR = 25%; DCR = 88%
- mOS: epithelioid vs non-epi MPM pts = 21 vs 7 months
- **mOS for 1st-line cohort = 12.5 months**
- **mOS for 2nd-line cohort = 21.5 months** (32% of pts alive at 2 years); Pem>Gemci
- No predictive biomarker
- **Planned multicenter randomized trial of chemo-immunogene therapy vs standard chemo alone**



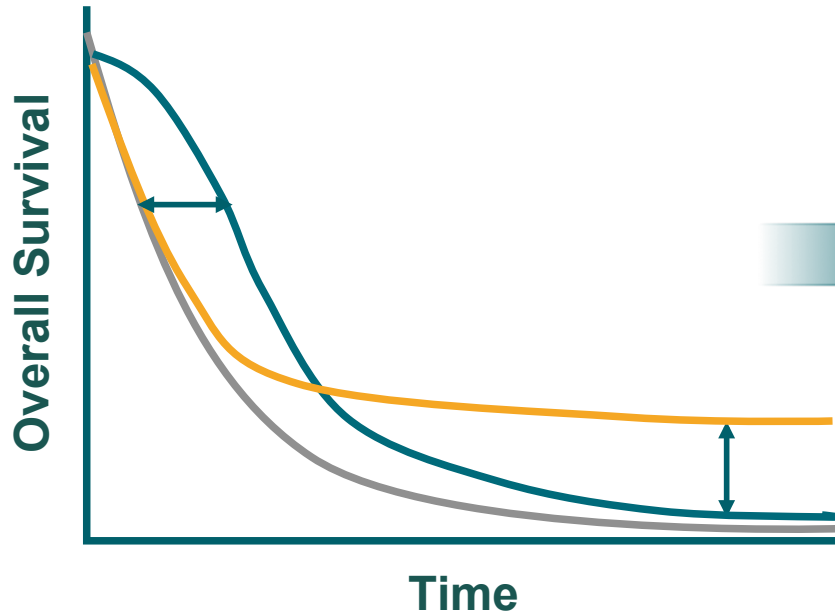


# Messages à retenir (1)

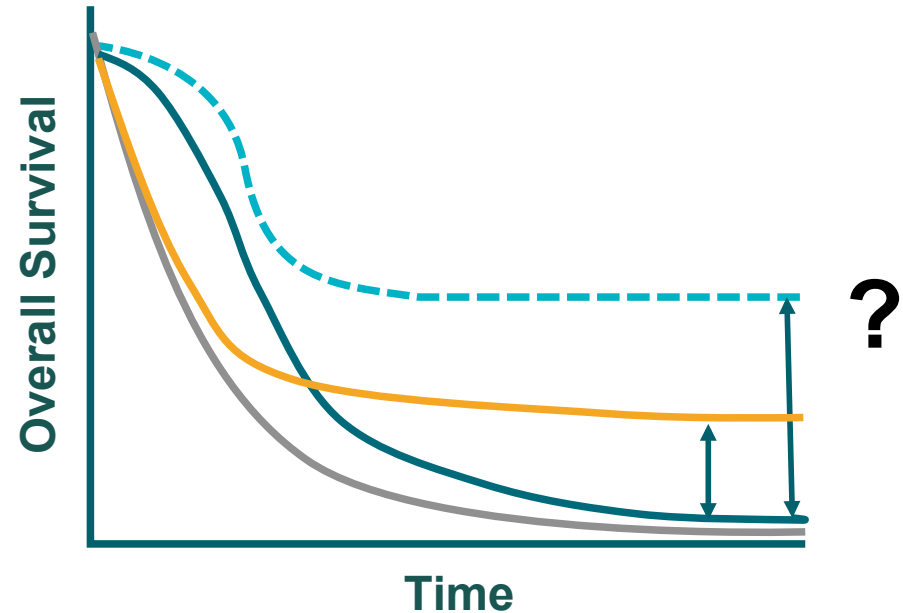
- **Suivre les recommandations** 2009 de l'ERS/ESTS, peu modifiées en 2013 par les Australiens et l'ESMO en 2015
- Une **mise à jour** est prévue fin 2016 en France (Rhône-Alpes Auvergne) et en 2017 par une nouvelle taskforce Européenne (ERS/EACTS/ESTS/ESTRO +IMIG)
- Connaitre les **nouveautés dans le diagnostic du MPM (BAP-1 et p16)**
- **RT préventive** : pas de changement en attendant ces reco et l'essai « PIT » !?
- Place du Bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne avec Cis-Pem : AMM ? Reco ?
- **Révolution de l'Immunothérapie et autres traitements innovants (+BioMol)**
- **Combinaisons à venir ...!!!?**

# Perspectives avec les combinaisons...

Where we are...



... where we would like to go



— Pemetrexed + platinum

— Pem-Cis + Bevacizumab

— Immune Checkpoint Inhibitor(s)

--- Combination (concurrent therapies) ? Or sequential treatment ? **Pem-Cis + Beva**  
**+ ICI ???**

# Messages à retenir (2)



- Toujours des questions sur la meilleure stratégie thérapeutique :
  - Traitement multimodal vs chimio seule pour des pts similaires? (MARS 2 trial)
  - Quels sont les bons candidats en termes de stade, d'histologie...?
  - Quelles combinaisons de traitements (ciblés/standards)? quelles modalités ?  
→ traitement à la carte à venir (PD-L1, BAP-1...) !

⇒ **nécessité de travailler tous ensemble pour répondre à ces questions cruciales et développer d'autres outils (bioMol...) et traitements !**



→ **Aider nous à recruter les patients en essais cliniques +++**

→ **Rôle du réseau MESOCLIN pour la routine et la recherche !**

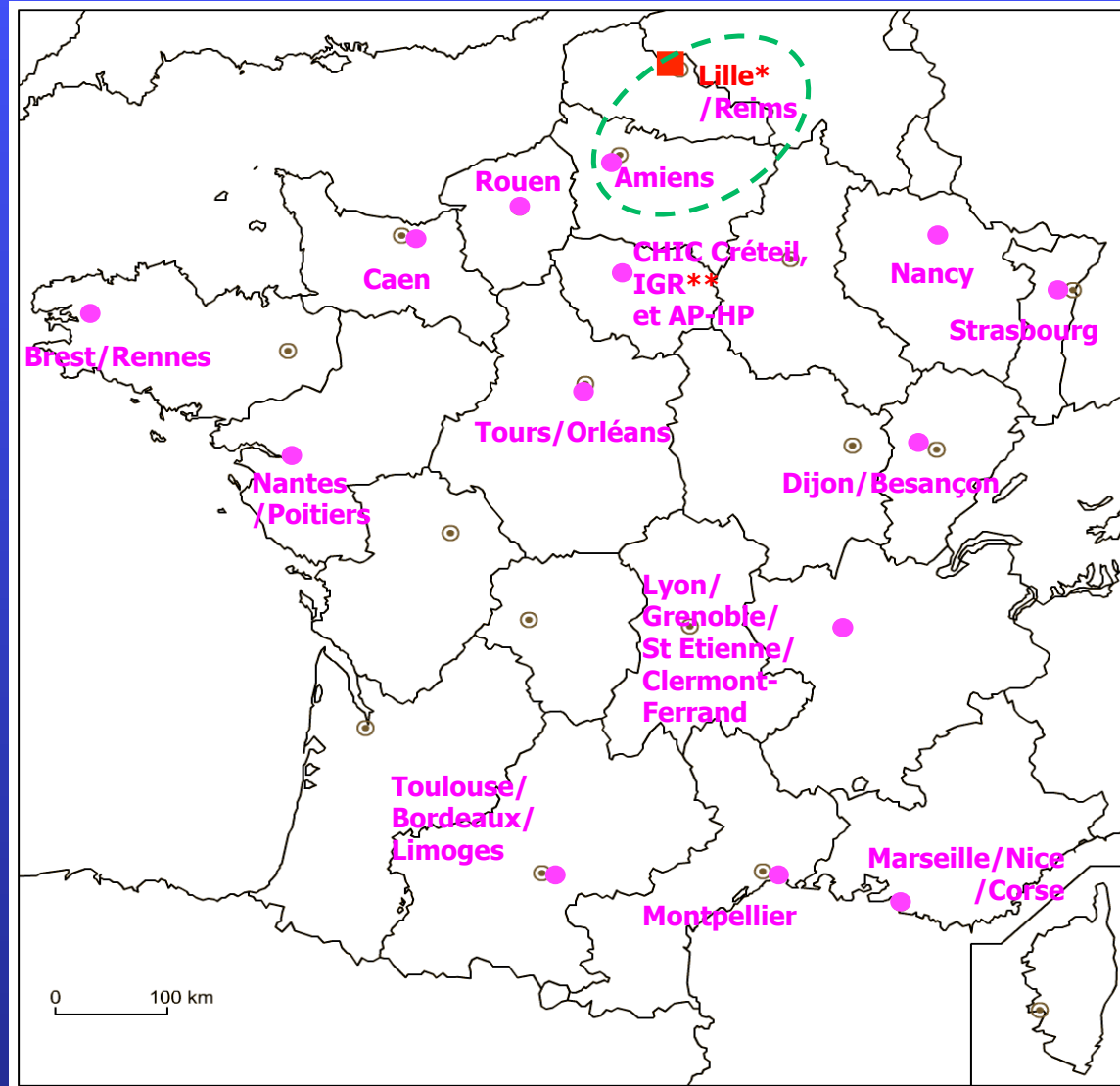


Centre expert National ■

Centre expert Régional ●

### BUTS :

- Avis experts par RCP régionales et/ou nationale (soumission des patients par internet de n'importe quel médecin en France)
- Stimuler la Recherche Clinique et Translationnelle (essais, études via information, inclusion, *Mesobank* ...)
- DO, information ...



Merci pour votre attention !  
Merci à nos patients et à vous  
pour votre implication +++

et Bienvenue au sein de l'IMIG

[www.imig.org](http://www.imig.org)

*prochain meeting à Ottawa, Canada - Mai 2018*

