

Innovation Thérapeutique dans le Mésothéliome Pleural Malin



Limoges, le 20 Septembre 2017

Arnaud SCHERPEREEL

Pneumologie et Oncologie Thoracique
Hôpital Calmette - CHRU de Lille

Coordinateur national du réseau MESOCLIN

arnaud.scherpereel@chru-lille.fr



Conflits d'intérêts personnels

Investigateur dans des essais cliniques de phases I, II & III sponsorisés par AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Epizyme, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche... **sans paiement personnel**, tous nos honoraires étant perçus par le CHU de Lille, France

SUBVENTIONS OU AVANTAGES COLLECTIFS

Pierre Fabre, Roche, TEVA: research grants à la **Société pour l'enseignement et la recherche en Pneumologie et Allergologie** (SERPA, CHU Lille)

IFCT: Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

BMS a fourni le Nivolumab/Ipilimumab et un research grant à l'IFCT pour les études de biomarqueurs dans l'essai MAPS-2

PAYEMENTS OU AVANTAGES PERSONNELS

Invitations en meetings internationaux : Roche, MSD, BMS

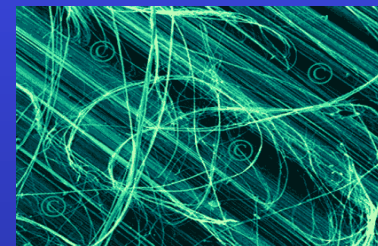
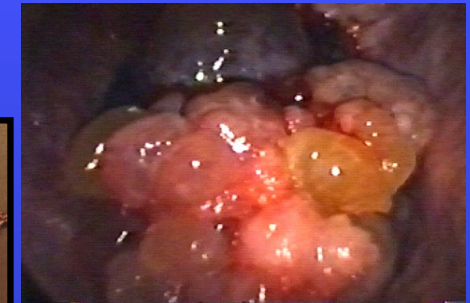
Honoraires pour une **participation à des scientific ou advisory Boards**, organisés par AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, MSD, Roche

Plan de la présentation

1. Introduction générale sur le MPM
2. Innovations dans le traitement chirurgical (multimodal) du MPM
3. Innovations dans le traitement médical (hors radiothérapie) du MPM
4. Conclusions et messages importants

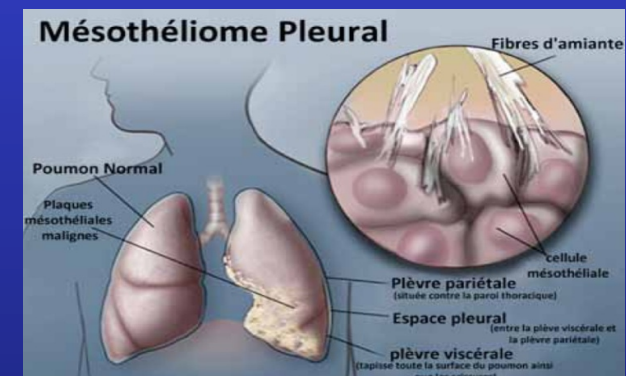
Mésothéliome Pleural Malin (MPM)

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



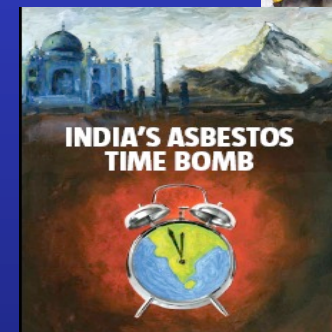
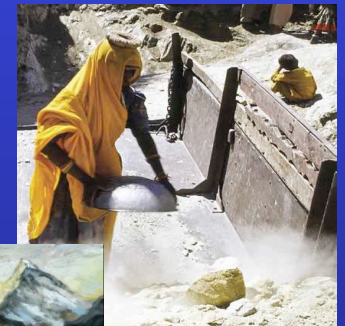
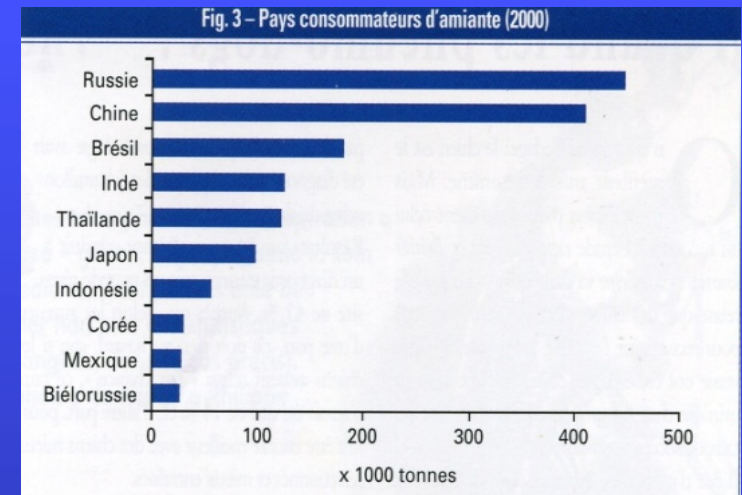
- Facteurs de risque : **AMIANTE** (H>F);

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



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 !

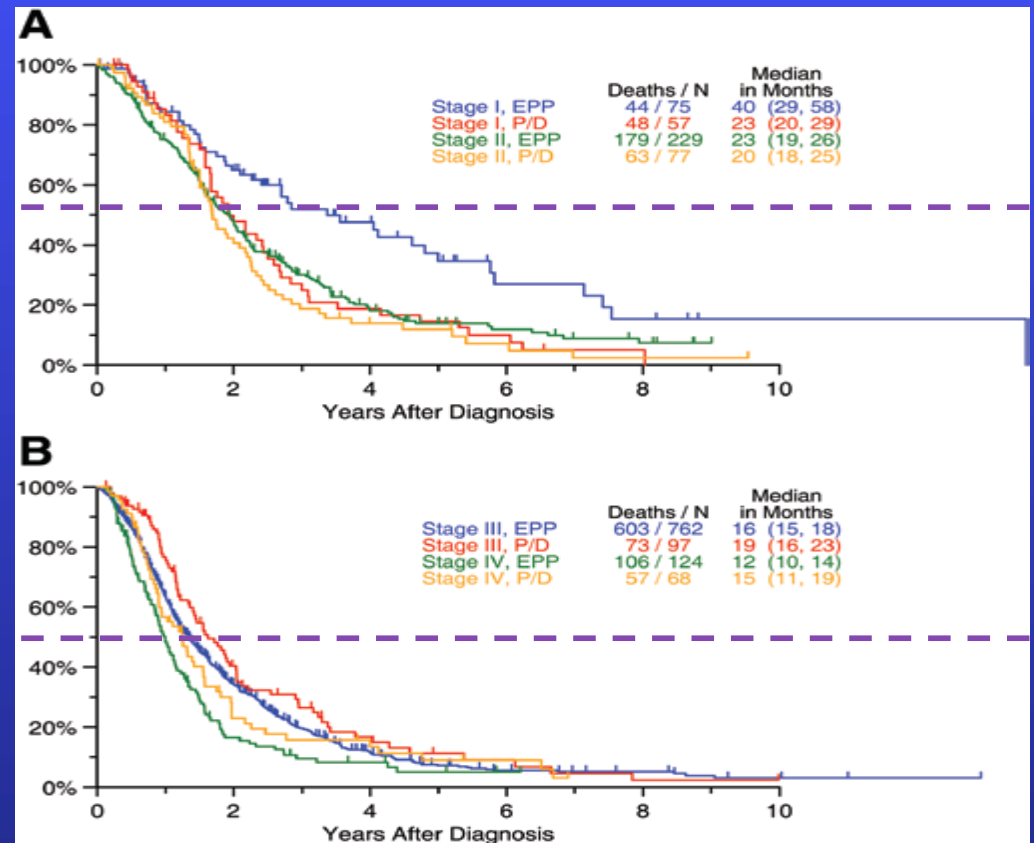


Pronostic du MPM :

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

→ Quelles avancées thérapeutiques ?

IASLC mesothelioma database retrospective analysis

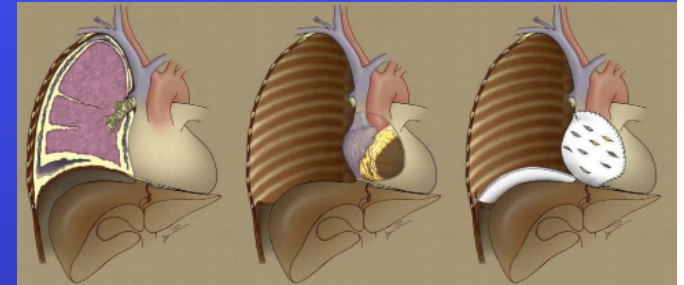


Rusch et al, *JTO* 2012 et 2016

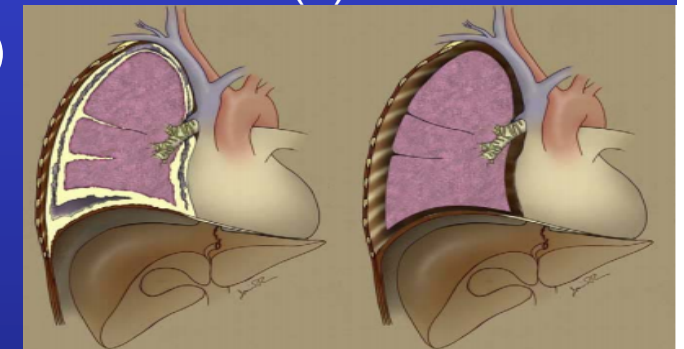
Chirurgie du MPM

- ❑ **Peu de changements sauf \uparrow (e)P/D et \downarrow 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



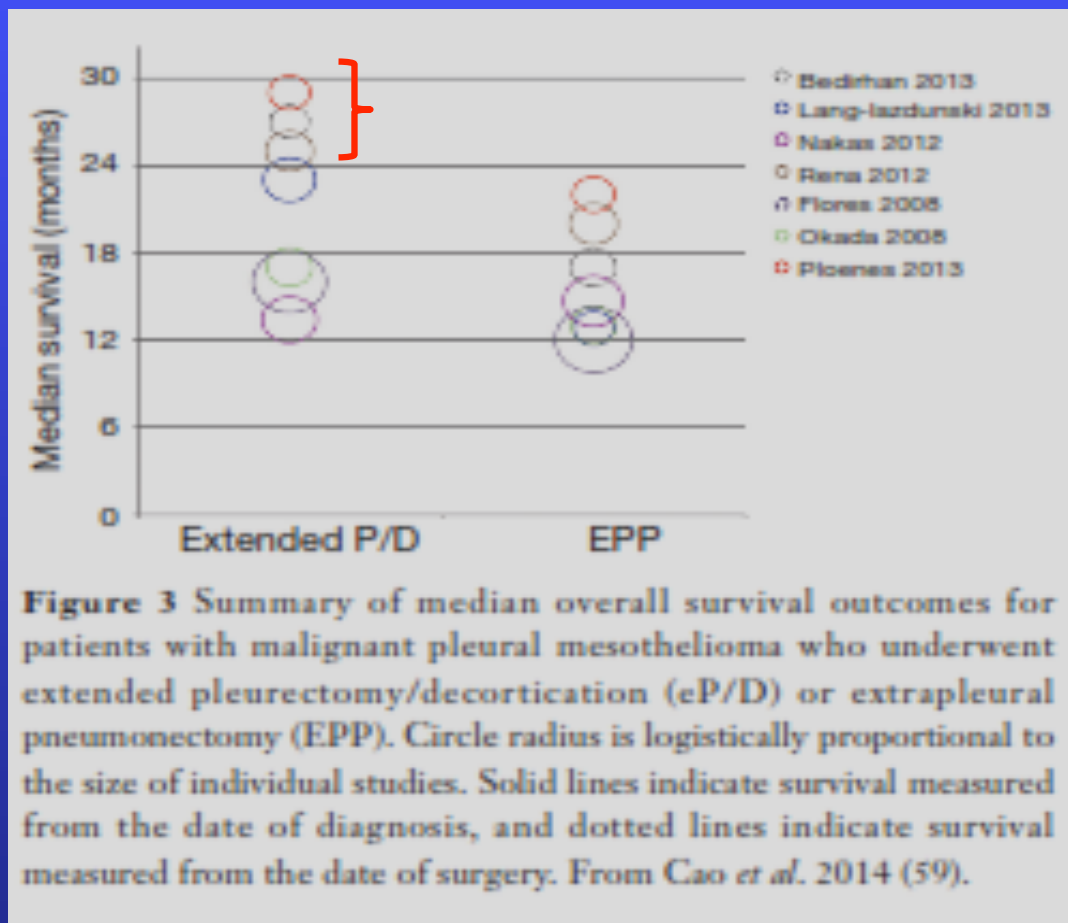
(e)P/D



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



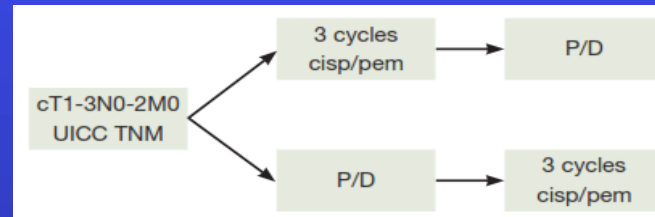
Traitement Multimodal : principaux essais

1. « Mesothelioma And Radical Surgery » (MARS) 2 trial (UK):

Platinum/Pemetrexed 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 : IMRT then EPP** (de Perrot et al, *JTCS* 2016) : mSG de 36 mois (51 mois pour les sous-types épithélioïdes vs 10 mois chez les biphasiques; p=0,001)

5. NCT 01644994 (Zurich) : intracavitary chemotherapy after P/D

6. NCT01265433 (MSKCC, NYC): WT1 vaccine after P/D or EPP... 9

Thérapie Photodynamique (PDT) et chirurgie du MPM

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

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

Confirmation sur série de 90 pts ; mOS= 73 mois si pN0

(Friedberg et al, *Ann Thorac Surg* 2016)

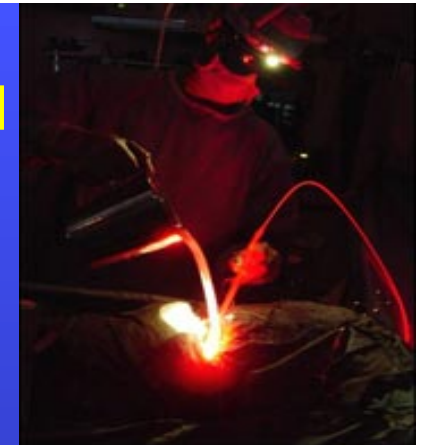
→ **France** : eP/D + PDT, puis chimio x6 max (C/P) +RT préventive

* Essai de phase II de faisabilité positif à Lille (n = 4) :

Soutien du Conseil Régional Hauts de France

* Essai de phase III contrôlé, randomisé, multicentrique aux USA (en cours) et en France (projet) :

PHRC National Cancer 2013 (PI : A Scherpereel)



Radiothérapie dans le MPM

- **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 (3 x 7 Gy dans les 4 à 6 semaines)**
 - CONTRE : **essai "SMART"** (UK) : ¹Clive et al, *Lancet Oncol* 2016
 - (encore) POUR : Zalcman et al, *Lancet Oncol* 2016

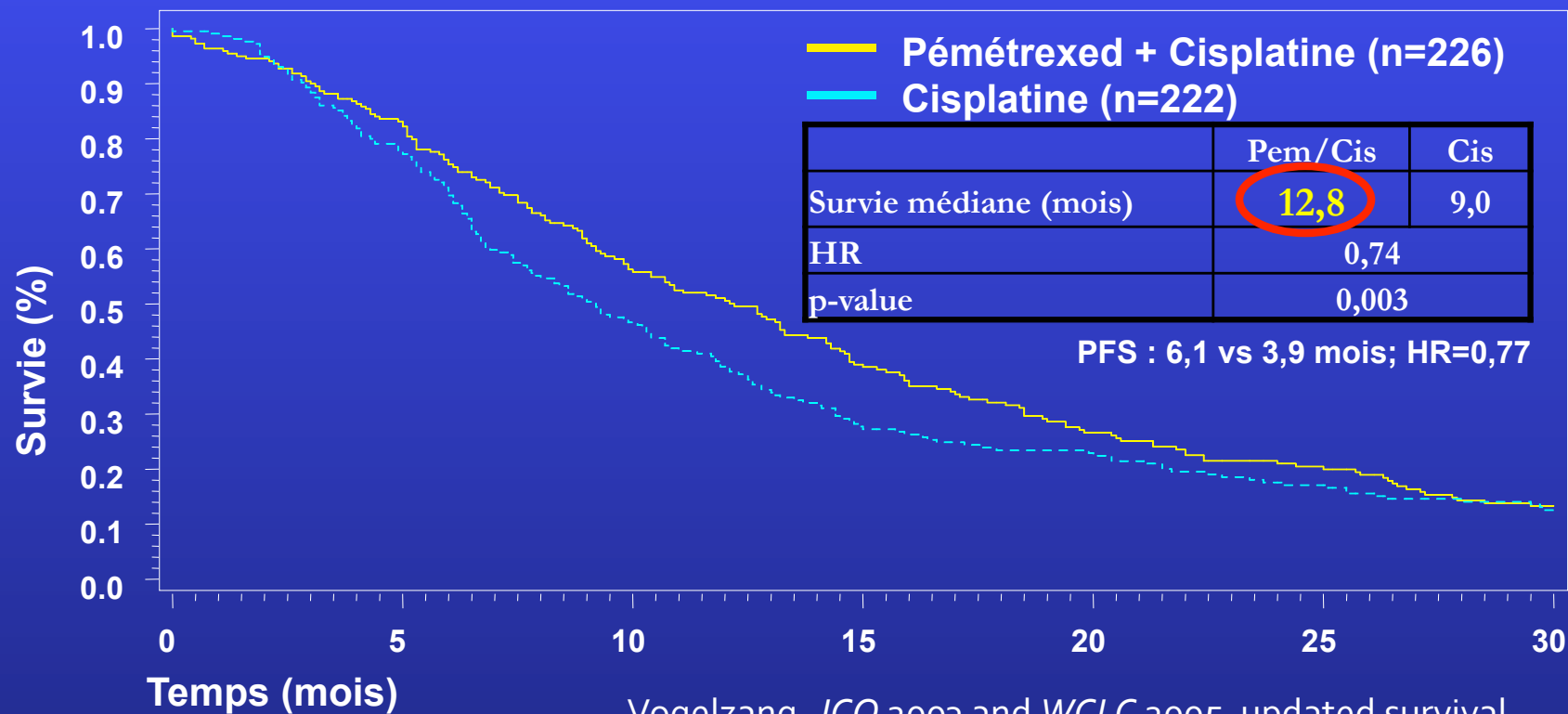
Mésothéliome pleural malin et RT Préventive (RTP) : essai « SMART »

- 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
- De plus, 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^{ème} 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 préventive (bien réalisée) au placard !

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



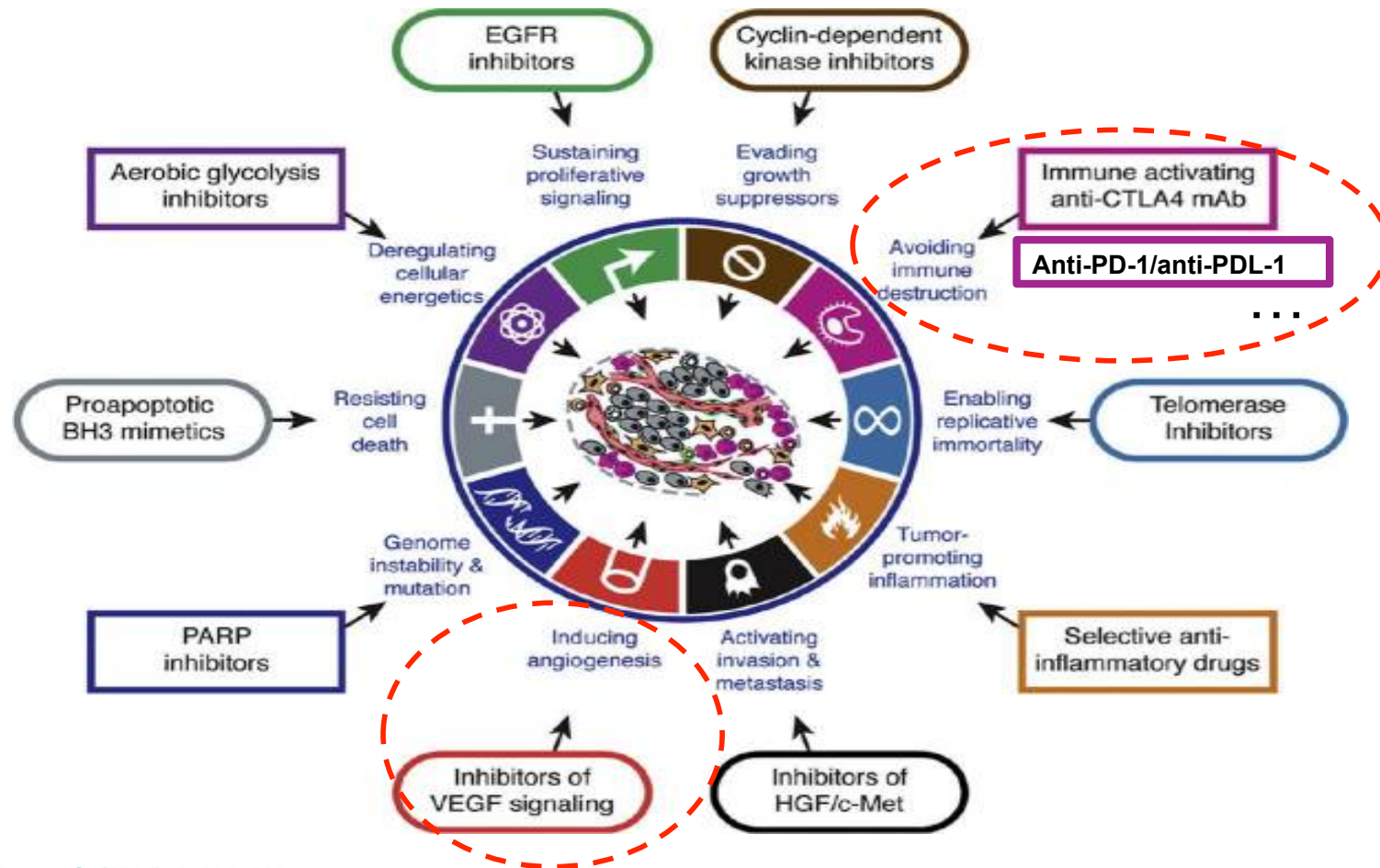
Vogelzang, *JCO* 2003 and *WCLC* 2005, updated survival

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

Mesothelioma treatment: Are we on target?

A review

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



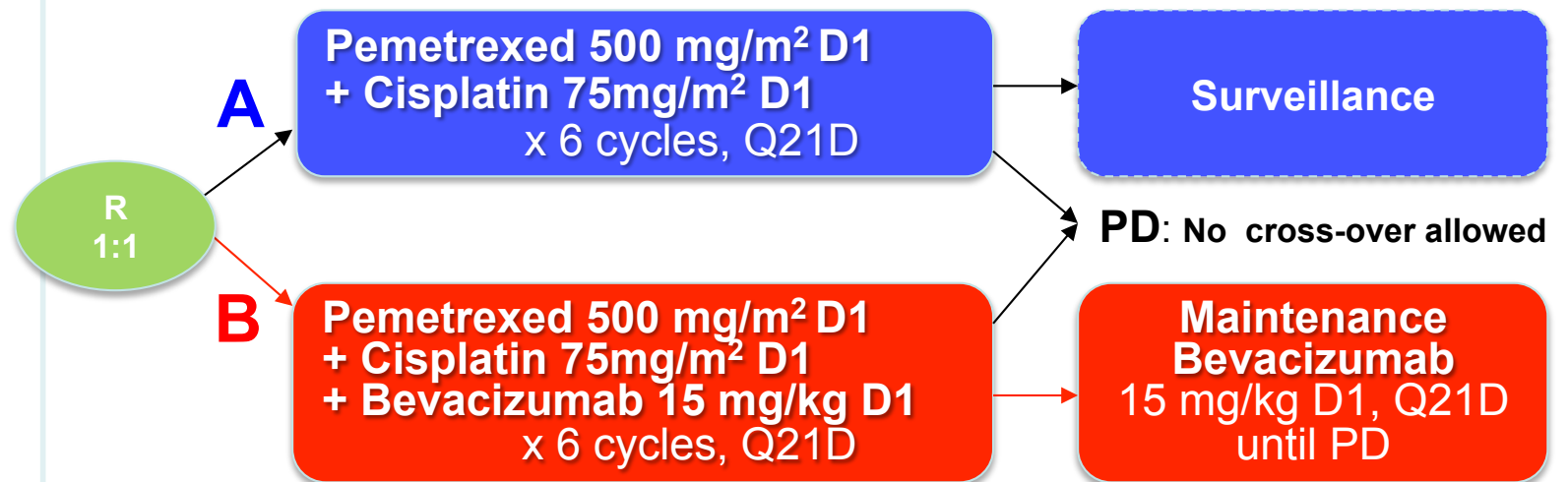
IFCT-GFPC-0701 trial: MAPS

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study



- MPM proved by pleural biopsies (thoracoscopy...)
- Written informed consent
- Age ≥ 18 - < 75 years
- PS 0 - 2
- Chemonaïve 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 cardiovascular comorbidity and/or other usual chemo or beva contra-indications (HTA, GI perforation...)
- Prophylactic radiotherapy (3 x 7 Gy) before chemo

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

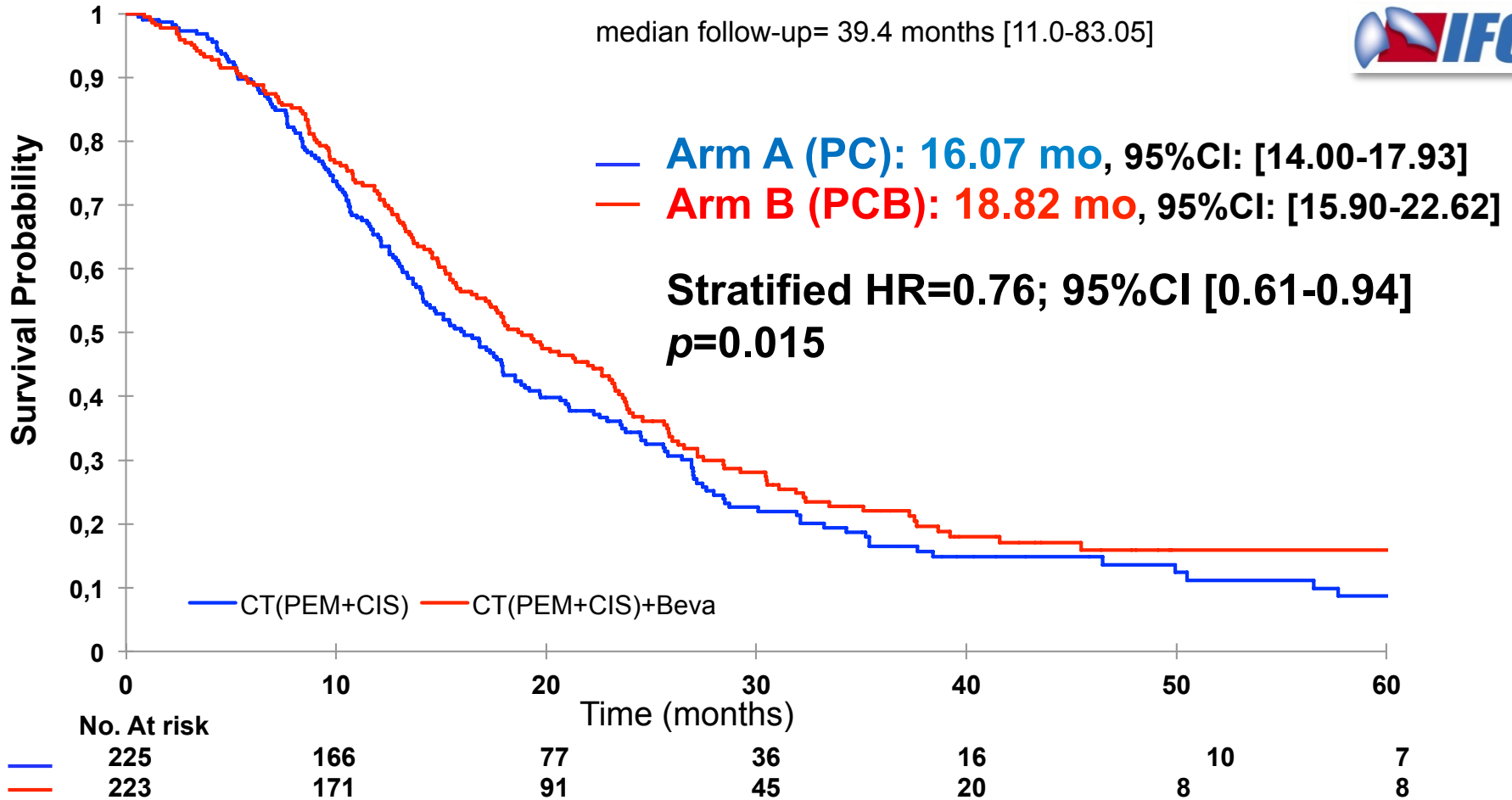
→ **Phase 3 primary goal = OS**; 2nd goals: PFS, QoL, ancillary studies

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

G Zalcman et al, *Lancet* 2016

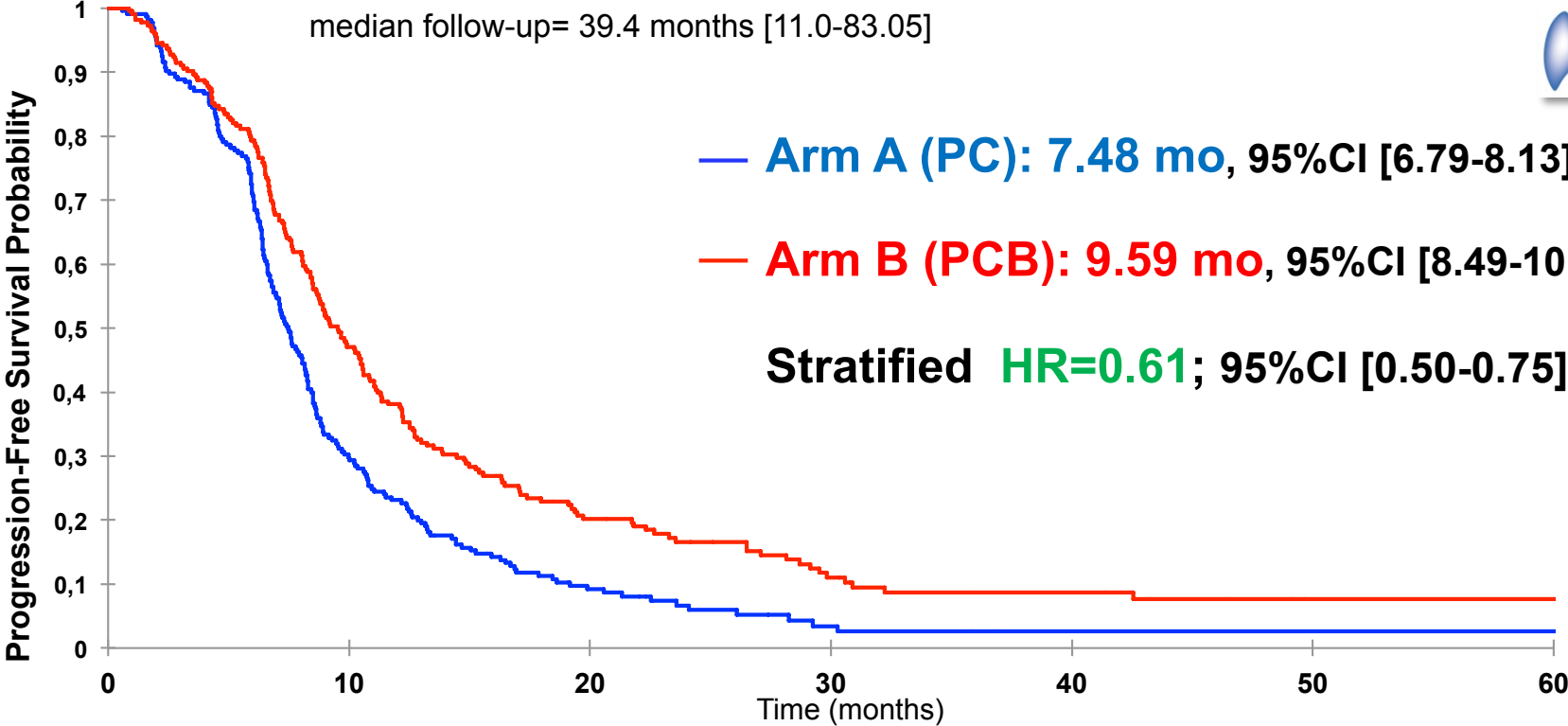
Efficacité : ITT median Overall Survival (OS)

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



G Zalcman et al, *Lancet* 2016

Efficacité : ITT median Progression-free Survival (PFS)



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

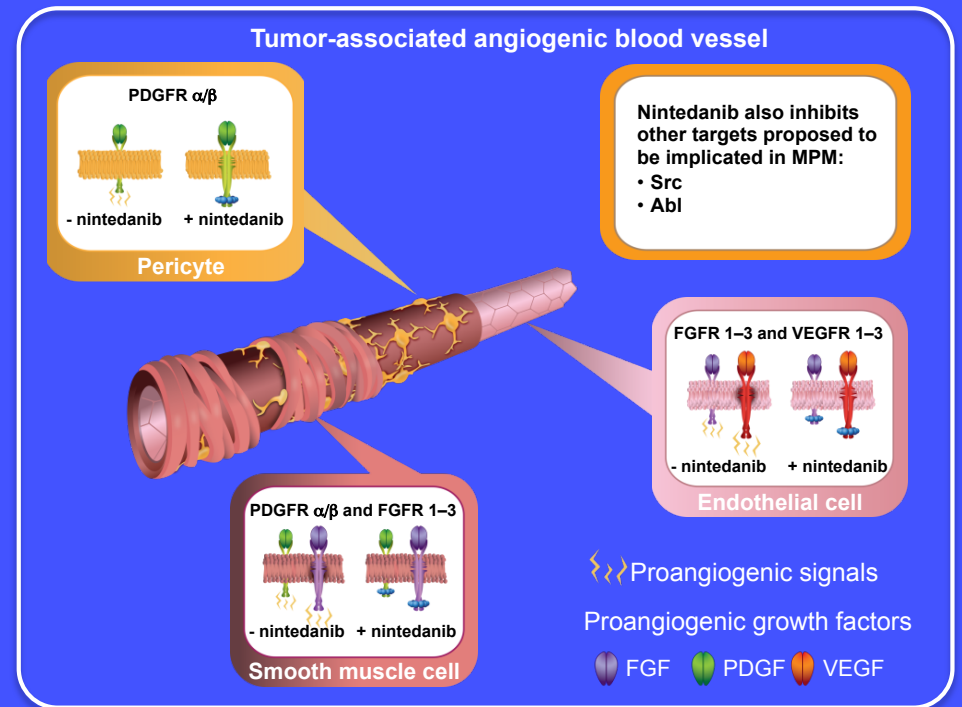
Essai MAPS : en résumé et conclusion

- L'association du bevacizumab au pémétréxed–cisplatine augmente significativement la **survie sans progression (de 2 mois) ET la survie globale (de 2,75 mois)** avec seulement une **augmentation faible et gérable de la toxicité**
- De plus, le bevacizumab n'avait pas d'effet délétère sur la **Qualité de Vie**, malgré sa toxicité élevée **spécifique**
- Pas de biais identifié (différence entre les bras pour le % drogue délivrée ou le % de 2^{ème} ligne traitement) pouvant expliquer le gain d'espérance de vie avec le béva

**=> 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 standard de traitement !? mais AMM peu probable...
...quid en attendant ? AA oraux (nintedanib), autres voies...**

Nintedanib

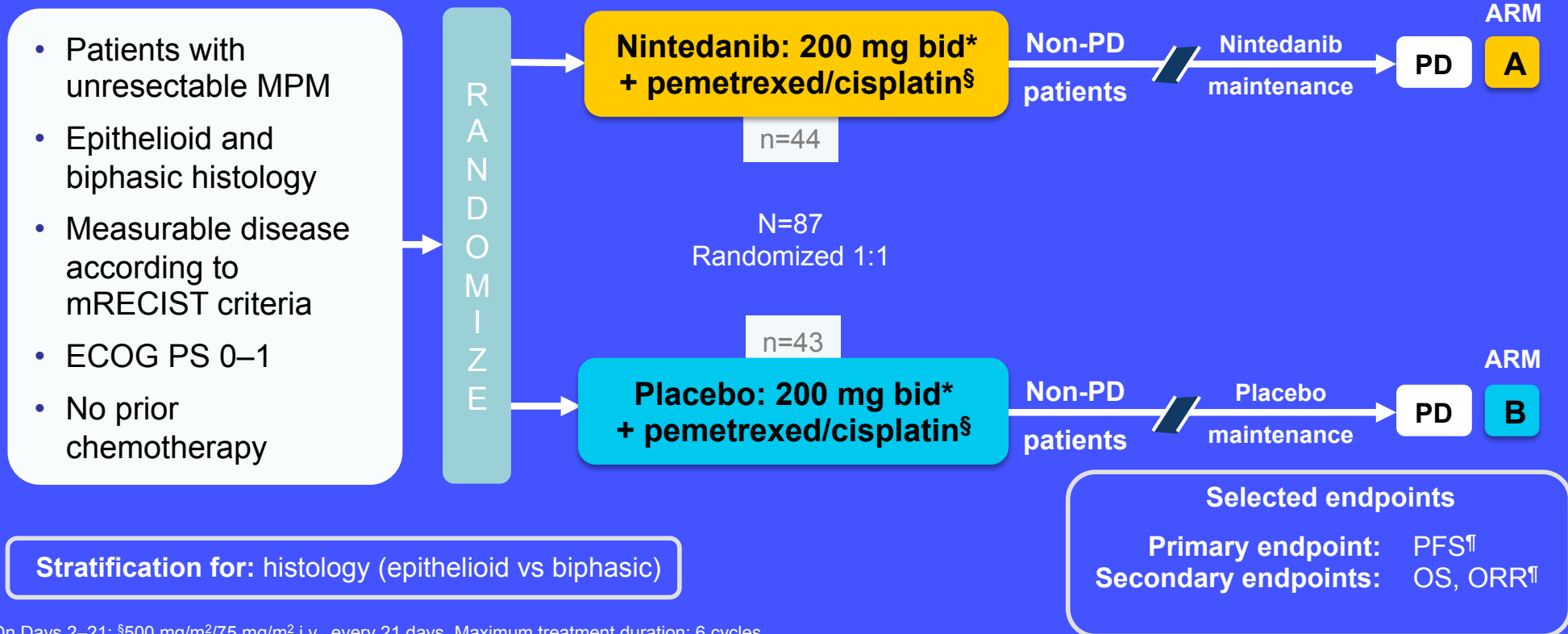
- Agent oral, inhibiteur multikinase ciblant les récepteurs 1–3 du VEGF, les récepteurs α/β du PDGF, les récepteurs 1–3 du FGF, ainsi que les voies de signalisation des kinases Src et Abl^{1,2}
- Le Nintedanib inhibe fortement le développement du MPM dans des modèles de xenograft de tumeur humaine et réduit la capacité de former des colonies et l'activité migratoire des lignées de cellules MPM^{3,4}
- Le Nintedanib est déjà validé en combinaison avec des agents de chimiothérapie (docetaxel dans le CPNPC) avec un profil gérable de toxicité^{5–9}



1. Awasthi & Schwarz. Onco Targets Ther 2015; 2. Hilberg et al. Cancer Res 2008; 3. Lakatos et al. University of Budapest symposium, 5–6 Nov 2015; 4. Laszlo et al. 13th International Mesothelioma Interest Group 2016; 5. Bousquet et al. Br J Cancer 2011; 6. Ellis et al. Clin Cancer Res 2010; 7. Doebele et al. Ann Oncol 2012; 8. Reck et al. Lancet Oncol 2014; 9. Van Cutsem et al. Ann Oncol 2015.

LUME-Meso study (phase II) of nintedanib + pemetrexed/cisplatin versus placebo + pemetrexed/cisplatin in chemo-naïve MPM patients

Study design



*On Days 2–21; [§]500 mg/m²/75 mg/m² i.v., every 21 days. Maximum treatment duration: 6 cycles.

^{††}By investigator assessment according to mRECIST.

Résumé des données de la phase II de l'essai LUME-Meso

Outcome	Nintedanib arm (months)	Placebo arm (months)	HR, p-value
ITT Median PFS	9.4	5.7	HR 0.54, p=0.010
ITT Median OS	18.3	14.2	HR 0.77, p=0.319
Epithelioid Subgroup Median PFS	9.7	5.7	HR 0.49, p=0.006
Epithelioid Subgroup Median OS	20.6	15.2	HR 0.70, p=0.197

Nowak et al. ASCO 2017 Abstract 8506

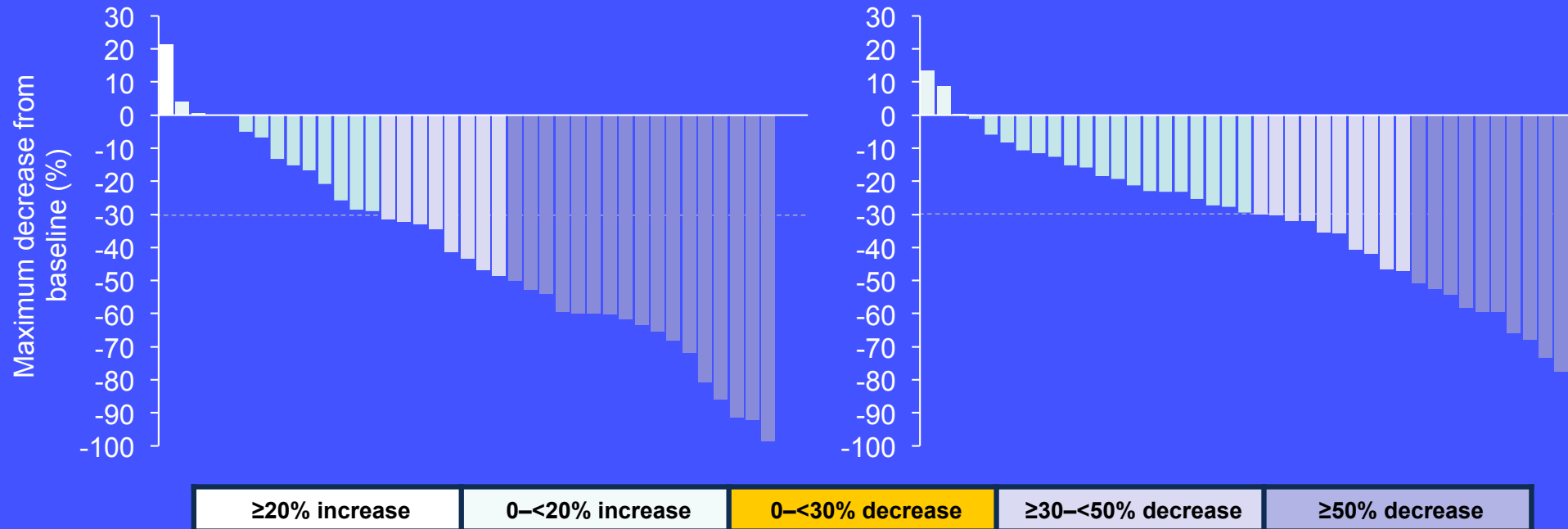
Grosso F, et al, J Clin Oncol 2017

Données de l'essai de Phase II LUME-Meso

Tumor shrinkage and objective response rate

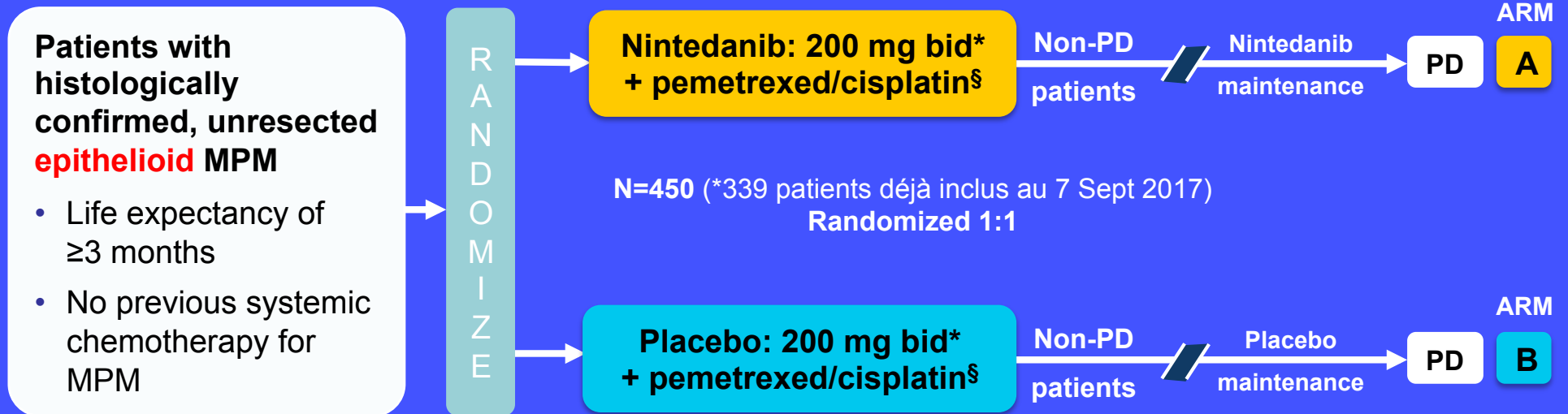
Nintedanib (n=39)

Placebo (n=41)

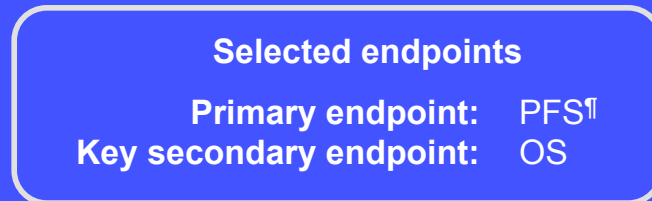


- Objective response rate: **57% (n=25)** vs **44% (n=19)**; odds ratio: 1.66 (95% CI: 0.72–3.92)
- Median duration of objective response: **6.0** vs **4.0** months

Essai LUME-Meso de Phase III: recrutement en cours*



Clinical trial identifier: **NCT01907100**



*On Days 2–21; [§]500 mg/m²/75 mg/m² i.v., every 21 days. Maximum treatment duration: 6 cycles.

[†]By investigator assessment according to mRECIST.

Comparaison de l'efficacité des principaux agents anti-angiogéniques combinés au cisplatine-pemetrexed

Study Agent + Cisplatin-Pemetrexed Arm	N	histology	ORR Modified RECIST	PFS (months) Modified RECIST	OS (months)
+ Nintedanib ¹	87	0% sarcomatoid 11% biphasic	57%	9.4 HR 0.54, p=0.01	18.3 HR 0.78, p=0.4132
+ Cediranib ²	20	15% sarcomatoid or biphasic	63%	8.6 (95% CI: 6.1-10.9)	16.2 (95% CI: 10.5-28.7)
+ Bevacizumab ³	448	20% sarcomatoid or biphasic	26.9%* ⁵	9.2 HR 0.61, P < .0001	18.8 HR 0.77, P =0.0167
Historical Comparison					
Cisplatin-pemetrexed alone ⁴	226/456	8% sarcomatoid 16.4% biphasic	41.3%	5.7 Time To PD HR 0.68, p=0.001	12.1 HR 0.77, p=0.02

*6 month ORR from the phase III by investigator report only (1/3 of the cases did not have reported data); cisplatin-pemetrexed arm was 25.8%

¹Nowak et al. ASCO 2017 Abstract 8506, ²Tsao et al. JTO in press, ³Zalcman et al. Lancet. 387 (10026): 1405-1414, April 2016, ⁴Vogelzang et al. JCO 21: 2636-2644, 2003; ⁵Personal Communication IFCT for the MAPS I study May 2017

Source: Anne S. Tsao (USA)

Traitements \geq 2nde ligne du MPM

TRAITEMENT	N pts	%R	Survie
Doxorubicine	11	9%	4,5 mois
ZD0473	43	0	6,7 mois
Oxaliplatine/Raltitrexed	11	0	3,2 mois
Doxo vs Cyclophosphamide	6/5	0/0	-
Pemetrexed	28	21	9,8 mois
Pemetrexed/Carboplatine	11	18	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 $< 30\%$

Autres cibles dans le traitement du MPM

→ Thérapies ciblées seules ou combinées au Cis/Pem (±Beva) ou d'autres drogues

➤ Populations spécifiques selon :

- La perte de fonction de BAP-1 → inhibiteur d'*EZH2* (Tazemetostat) ?
- L'expression de la protéine Merlin → inhibiteurs de *Focal Adhesion Kinase* (FAK) (Defactinib) ? Mais essai *COMMAND* stoppé pour futilité
- Expression P16 ^{INK4A} (codée par *CDKN2A*) loss → inhibiteurs de *CDK4* ?
- Tumeurs *Argininosuccinate synthetase* (ASS)-1 (S/M) → ADI-PEG 20 ?
- L'expression de Mésothéline → thérapies ciblant la Mésothéline ? ...

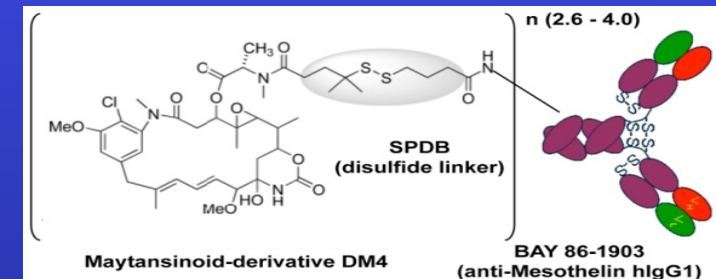
→ traitement personnalisé à terme ?!

➤ autres combinaisons: Pembrolizumab + Nintedanib, Atezo + Beva ...

Traitements innovants ciblant la *mésothéline* ± combinés à la chimiothérapie (Cis/Pem)

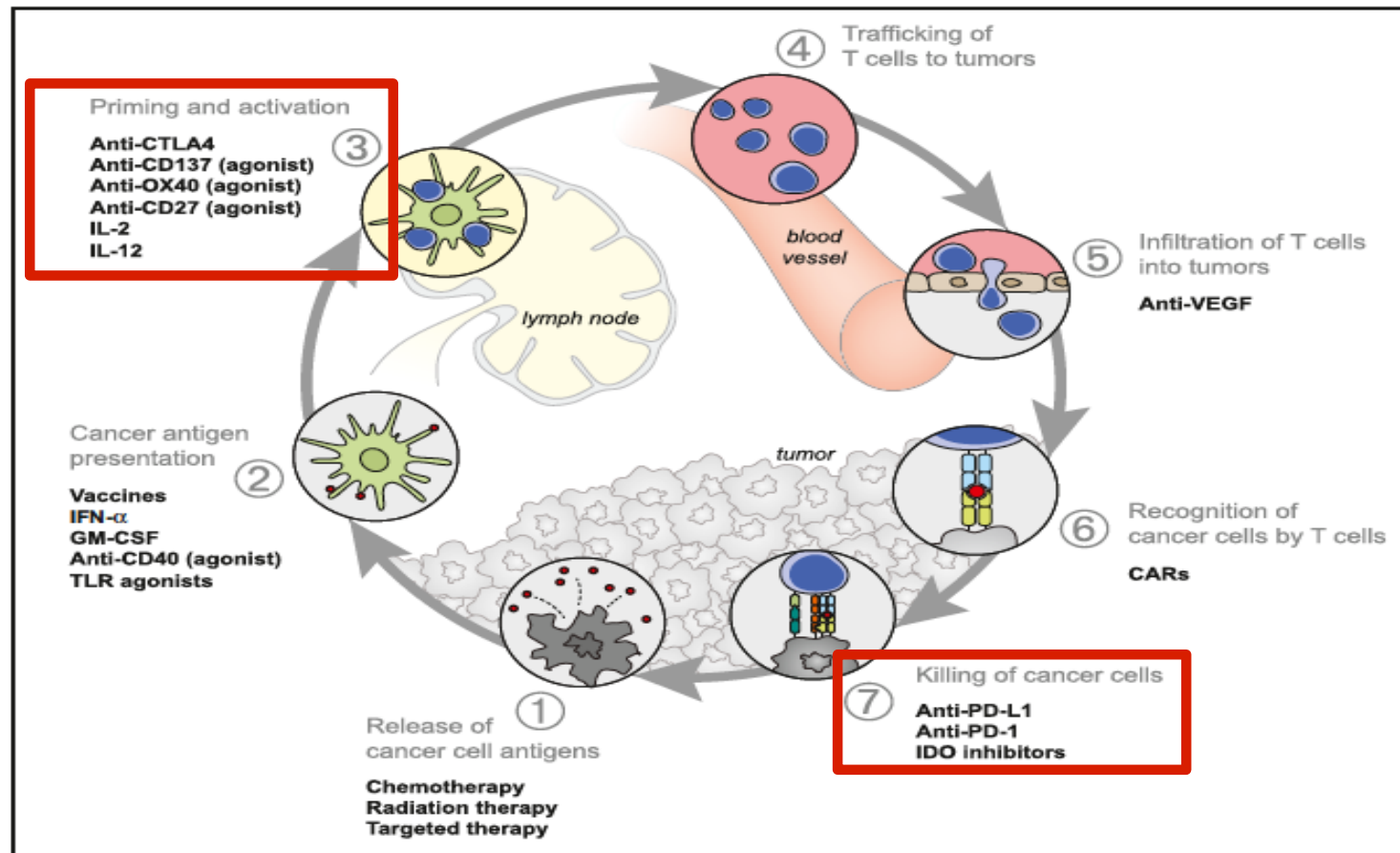
1. **morAb (Amatuximab):** Ac chimérique IgG1 ciblant la mésothéline
→ essai de 1^{ère} ligne : stoppé ("négatif")

2. **Anetumab Ravsantine:** ADC :
Ac ciblant la mésothéline + anti-tubuline
→ essai de 2^{ème} ligne : négatif

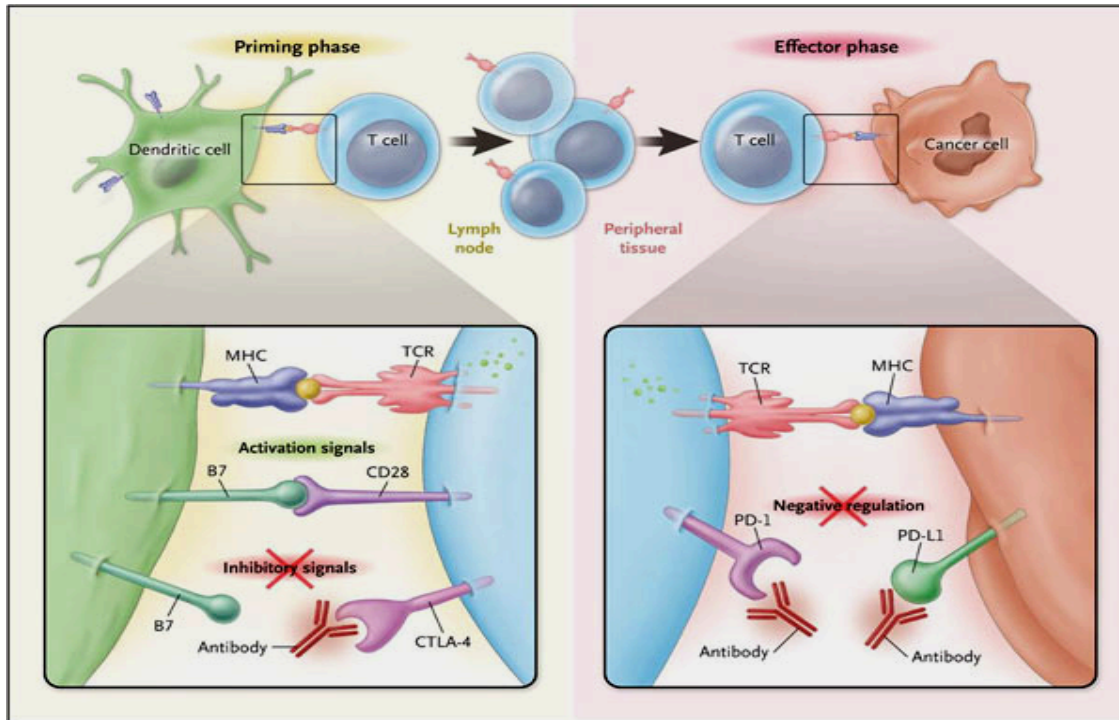


3. **Immunotoxine CRS-207:** Acm (fragment SS1P) + toxine vivante atténuée de *Listeria*
→ essai de 1^{ère} ligne (phase I) : positif mais rien depuis...

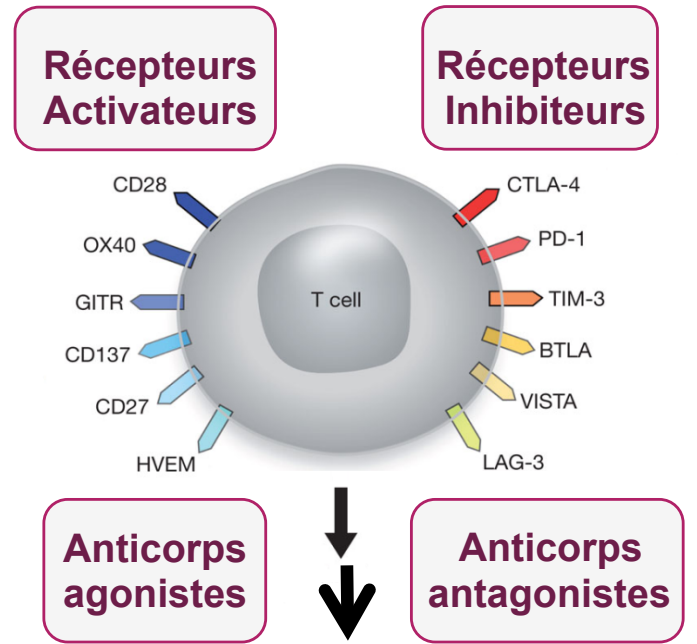
Cibles et armes de l'immunothérapie anti-tumorale



Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires [ou Immune Checkpoints Inhibitors] (ICI)



Checkpoints Inhibitors] (ICI)



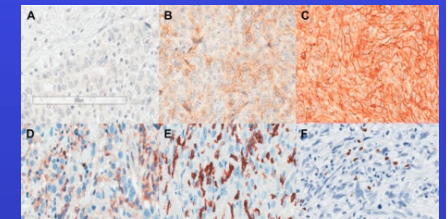
Activation des cellules immunitaires résultant en la mort des cellules tumorales

Activité tumorale > autoimmunité

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

Rationnel pour cibler CTLA-4 et/ou PD-L1 dans le MPM

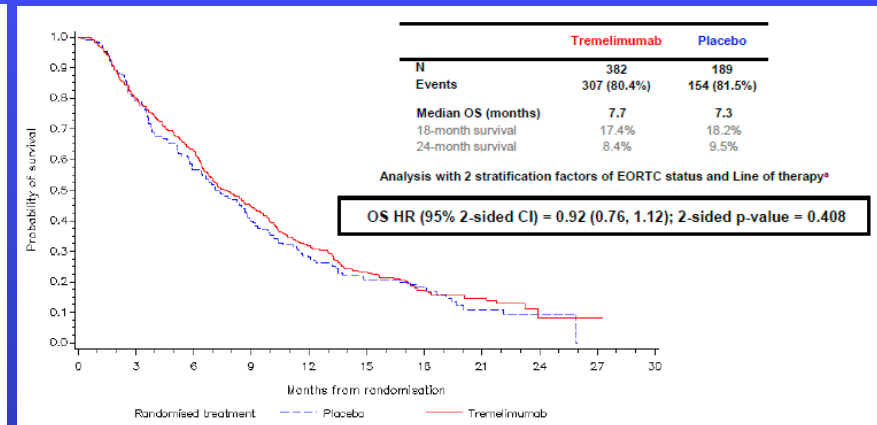
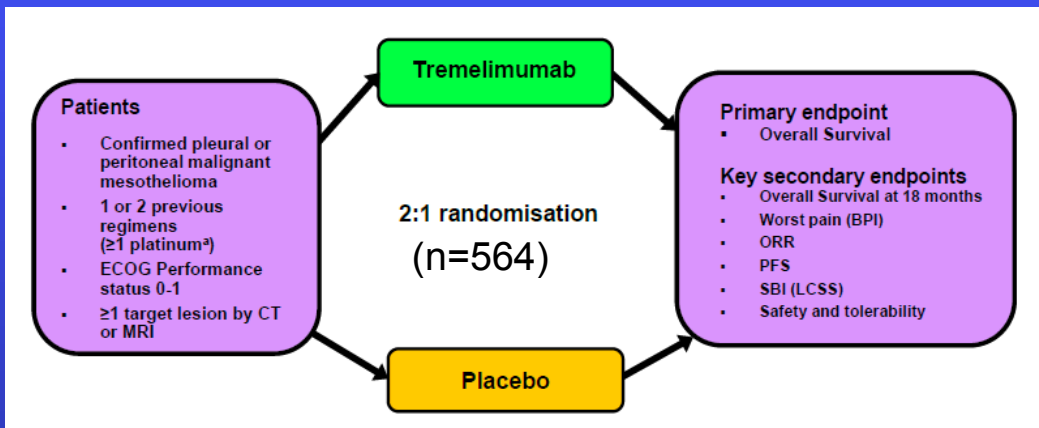
- Phénotype inflammatoire (T cells) et **expression tumorale de PD-L1 par les cellules MPM** (et du stroma): au moins 20-40% des cas (Sarcomatoïde>Biphasique>Epithelioïde)¹
- **Expression de PD-L1 associée avec un mauvais pronostic du MPM²** :
 - mOS: 5.0 mois si tumeur PD-L1+ vs 14.5 mois si PD-L1 négative
 - Expression PD-L1+ = facteur de risque indépendant pour OS: RR 1.71
- Les patients avec les taux les plus élevés de **cellules T CD8+ cytotoxiques intra-tumorales dans les MPM résequés avaient un meilleur pronostic³**
- Effet synergique anti-tumoral des Ac anti-CTLA-4 et anti-PD-1 dans le mélanome malin⁴...



Thapa, *JTO* 2017 12, 850-9

1. Thapa, *JTO* 2017; Lanteajoul, *JTO* 2017; Mansfield, *JTO* 2014; Khanna, *JTO* 2016; 2. Cedrés, *PLoS One* 2015; Combaz-Lair C, *Hum Pathol.* 2016; 3. Lievense, *AJRCCM.* 2017; 4. Postow, *NEJM* 2015

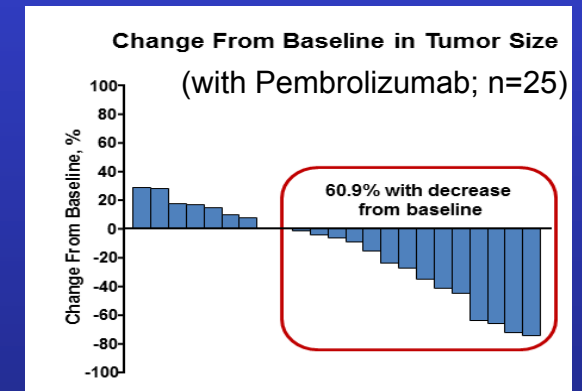
L'Anti-CTLA-4 Ab (Tremelimumab) seul n' a pas amélioré la mOS vs placebo dans l'essai randomisé de Phase 2b (Determine) du MPM



Kindler, Scherpereel and al, ASCO 2016; *Lancet Oncol* 2017

... mais les 1ers résultats d'essais évaluant l'effet anti-tumoral des Ac anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (± anti-CTLA-4) dans le MPM sont encourageants !

Alley and al, *Lancet Oncol.* 2017, Kindler and al (*WCLC* 2016); Baas P and al (*WCLC* 2016); Quispel-Janssen and al (*iMig* 2016); Hassan and al (*ESMO* 2015); Calabro and al (*iMig* 2016)



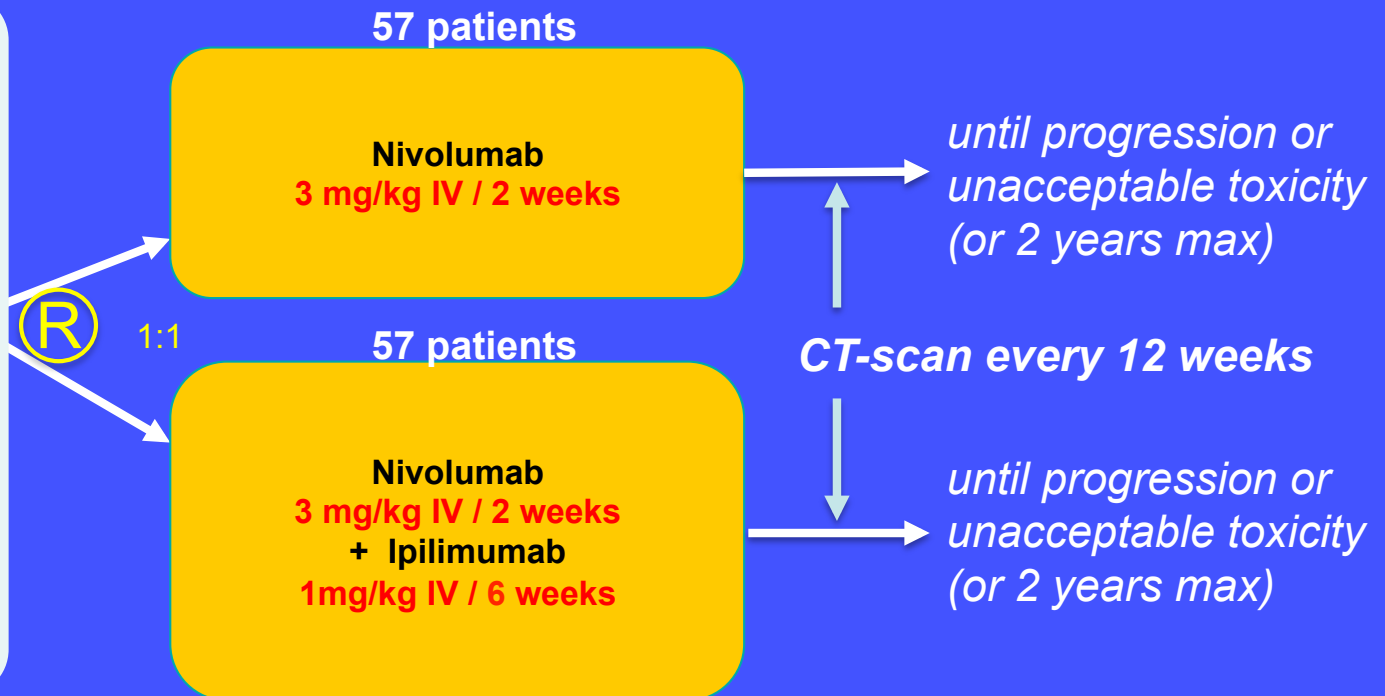
E. Alley
Presented September 7, 2015 at WCLC.

MAPS-2 trial

Mesothelioma Anti-PD-1 Study 2 - IFCT 1501

Randomized, non-comparative phase 2 trial - One-step Fleming design (each arm independently)

- Validated histological diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma
- Unresectable cancer with documented progression after maximum 1 or 2 previous lines of chemotherapy including a pemetrexed/platinum doublet
- Measurable disease
- ECOG PS 0-1
- Weight loss <10%
- Age > 18 years (M or F)
- Available tumor tissue...



Objectifs

Objectif principal :

- Disease control rate (DCR) at 12 weeks of treatment: *centrally evaluated by an independent and blinded expert panel of radiologists, according to modified RECIST-meso criteria**

* Byrne M.J. & Nowak A. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 257–260

Objectifs secondaires :

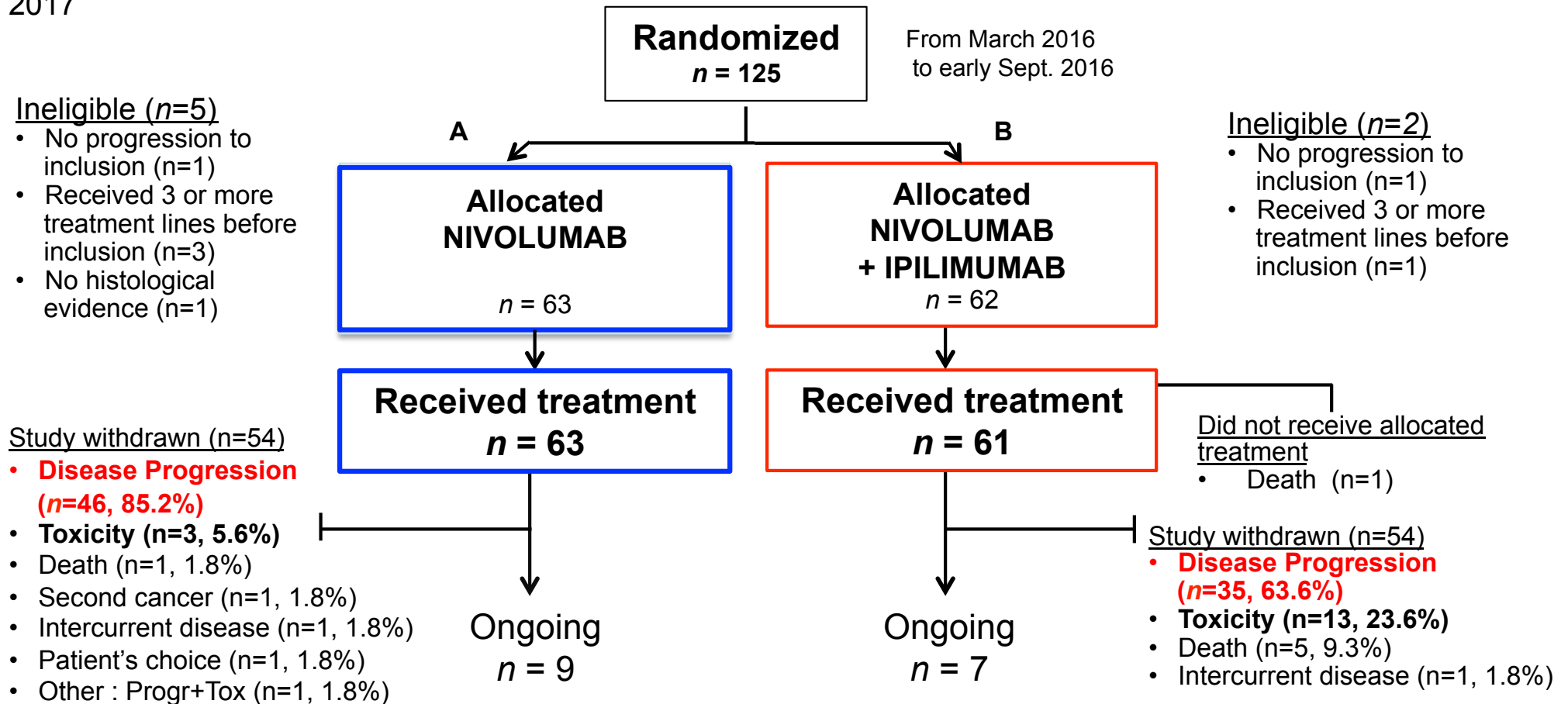
- Safety (CTCAE 4.0 criteria)
- Progression-free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS)
- Quality of Life (LCSS-meso)
- Evaluation of predictive value of tumor PD-L1 score
- Evaluation of prognostic value of various biomarkers

} Ongoing analysis; first results shown during ESMO 2017 meeting

Data cut-off: July 31th, 2017
 Database export: August 21th, 2017



Patient Disposition



Scherpereel et al, ASCO 2017; actualisation : Zalcman et al, ESMO 2017



Patients baseline characteristics (1)	Nivo Arm (n=63)	Nivo+Ipi Arm (n=62)
Gender N (%)		
Male	47 (75)	53 (85)
Female	16 (25)	9 (15)
Age (years)		
Mean +/- SD	71.2 ± 9.4	70.4 ± 9.0
Median [Range]	72.3 [32.5-87.2]	71.2 [48.1-88.1]
Histologic subtype N (%)		
Epithelioid	52 (83)	53 (85)
Sarcomatoid or Mixed (biphasic)	11 (17)	9 (15)
Performance Status N (%)		
0	19 (31)	25 (40)
1	42 (69)	36 (58)
2	0 [2 missing]	1 (2)
Pem chemo-sensitivity N (%)		
Progression < 3 months	26 (41)	21 (34)
Progression > 3 months	37 (59)	41 (66)
Smoking status N (%)		
Smoker / Never Smoker	33 (52) / 30 (48)	36 (58) / 26 (42)
Number of prior line(s) N (%)		
1 (2 nd line patients)	44 (70)	42 (68)
2 (3 rd line patients)	18 (28)	19 (30)
>2	1 (2)	1 (2)

All p-values: not significant

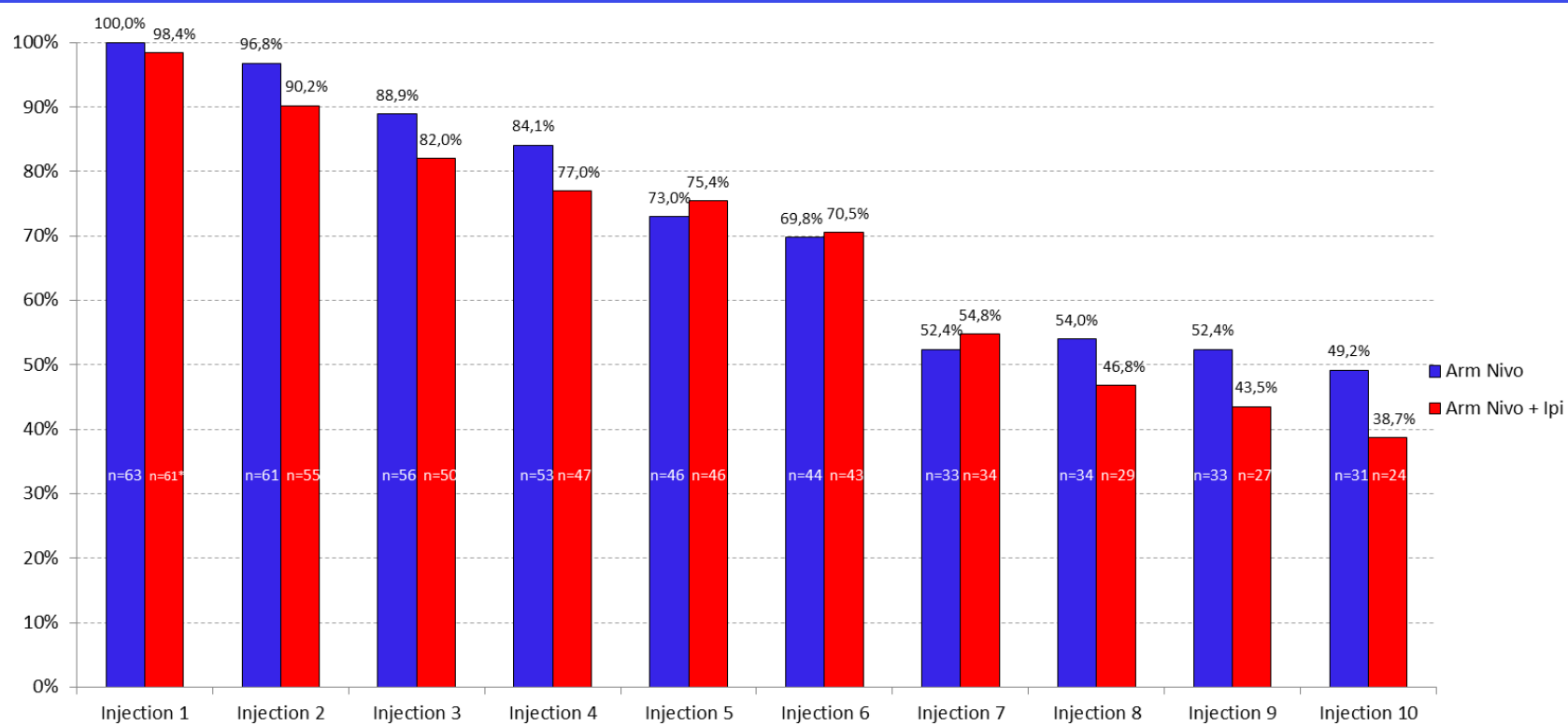
★ in blue: stratification variables

Scherpereel et al, ASCO 2017, Zalcman et al, ESMO 2017

Délivrance des drogues



Drug Delivery of NIVOLUMAB (n=63) or NIVO+IPILIMUMAB (n=62*) [both drugs in injections 1, 4, 7 and 10]



* 1 Patient died before treatment

Note: 100% of the drug dose was delivered during all injections



Toxicité : Drug-related Adverse Events (AE)

AE	Nivo Arm (n=63)	Nivo+Ipi Arm (n=61)
All grade	56 (88.9%)	57 (93.4%)
Grade 3	8 (12.7%)	14 (22.9%)
Grade 4	0 (0%)	2 (3.3%)
Grade 5	0 (0%)	3 (4.9%)*

3 Treatment-related deaths in the combo arm as reported by local investigators:

*1 fulminant hepatitis, 1 encephalitis, 1 acute kidney failure

Principales toxicités non-hématologiques reliées à la drogue pendant les 6^{ièmes} injections du traitement

AEs of any grade reported in >10% of patients are shown

AE	NIVO Arm (n=63)			NIVO+IPI Arm (n=61)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Asthenia/Fatigue	26 (41.3%)	1 (1.6%)	0 (0%)	33 (54.1%)	3 (4.9%)	0%
Diarrhea	9 (14.3%)	0%	0%	17 (27.9%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Decreased appetite	15 (23.8%)	1 (1.6%)	0%	11 (18%)	0%	0%
Nausea/Vomiting	12 (19%)	1 (1.6%)	0%	12 (19.7%)	0%	0%
Pruritus	6 (9.5%)	0%	0%	15 (24.6%)	0%	0%
Constipation	7 (11.1%)	0%	0%	8 (13.1%)	0%	0%
Weight loss	6 (9.5%)	0%	0%	8 (13.1%)	1 (1.6%)	0%
Dry skin	3 (4.8%)	0%	0%	9 (14.8%)	0%	0%

p=0.06

p=0.03

p=0.07

Focus on NIVO and/or IPI immune-related Adverse Events



Drug-related AE	NIVO Arm (n=63)			NIVO+IPI Arm (n=61)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Stomatitis	5 (7.9%)	1 (1.6%)	0%	4 (6.6%)	0%	0%
Hyperthyroidism	2 (3.2%)	0%	0%	4 (6.6%)	0%	0%
Hypothyroidism	2 (3.2%)	0%	0%	4 (6.6%)	0%	0%
Arthritis	2 (3.2%)	0%	0%	7 (11.5%)	0%	0%
Eye disorders	1 (1.6%)	0%	0%	5 (8.2%)	0%	0%
Aspartate aminotransferase increase	2 (3.2%)	0%	0%	7 (11.5%)	4 (6.6%)	0%
Alanine aminotransferase increase	1 (1.6%)	0%	0%	8 (13.1%)	4 (6.6%)	0%
Rash	4 (6.3%)	0%	0%	6 (9.8%)	0%	0%
Cardiac disorders	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0%	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0%
Colitis	1 (1.6%)	0%	0%	2 (3.3%)	1 (1.6%)	0%
Dermatitis bullous	0%	0%	0%	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0%
Polyneuropathy	0%	0%	0%	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0%
Lipase increase	4 (6.3%)	2 (3.2%)	0%	4 (6.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Hyperglycaemia	1 (1.6%)	0%	0%	1 (1.6%)	0%	0%
Psoriasis	1 (1.6%)	0%	0%	1 (1.6%)	0%	0%

NS

NS

Tumor Response assessment after first 12 weeks



By a blinded, independent panel of Radiologists

in the first 108 eligible patients

Tumor assessment % [IC95%](n pts)	NIVO Arm (n=54)	NIVO+IPI Arm (n=54)
Objective response	18.5% [8.2-28.9%](10)	25.9% [14.2-37.6%](14)
Stable Disease	25.9% [14.2-37.6%](14)	24.1% [12.7-35.5%](13)
Disease control rate at 12 wks	44.4% [31.2-57.7%](24)	50.0% [36.7-63.3%](27)
Disease Progression	51.9 [38.5-65.2%](28)	42.6% [29.4-55.8%](23)
Not evaluable/not done /missing	3.7% [0.0-8.7%](2)	7.4% [0.4-14.4%](4)

} First endpoint based on the statistical plan

Tumor Response assessment after first 12 weeks



By a blinded, independent panel of Radiologists

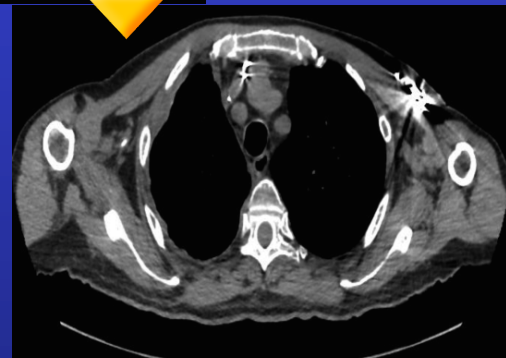
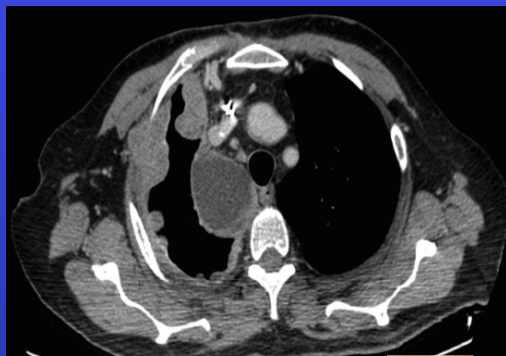
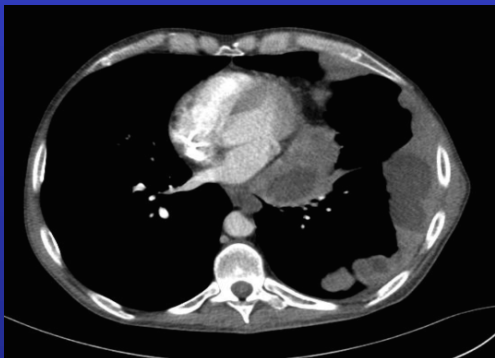
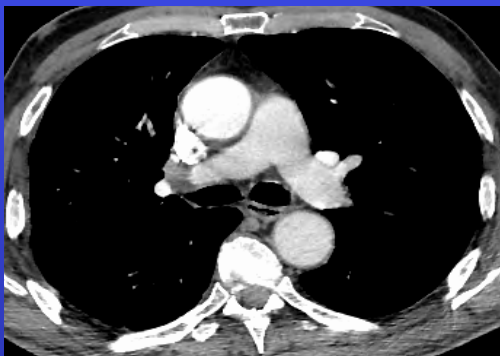
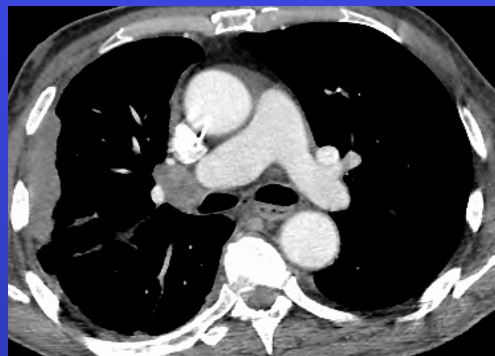
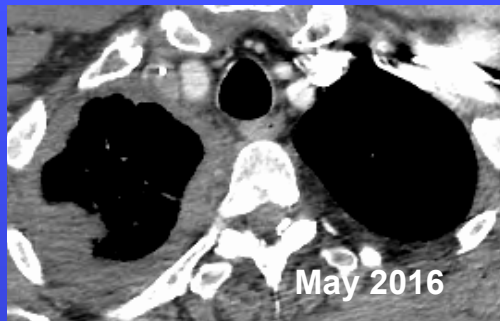
in the first 108 eligible patients

Tumor assessment % [IC95%] (n pts)	NIVO Arm (n=54)	NIVO+IPI Arm (n=54)
Objective response	18.5% [8.2-28.9%] (10)	25.9% [14.2-37.6%] (14)
Stable Disease	25.9% [14.2-37.6%] (14)	24.1% [12.7-35.5%] (13)
Disease control rate at 12 wks	44.4% [31.2-57.7%] (24)	50.0% [36.7-63.3%] (27)
Disease Progression	51.9 [38.5-65.2%] (28)	42.6% [29.4-55.8%] (23)
Not evaluable/not done /missing	3.7% [0.0-8.7%] (2)	7.4% [0.4-14.4%] (4)

in the ITT population (125 pts)

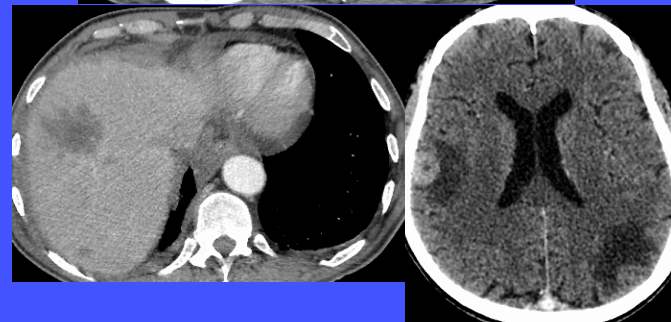
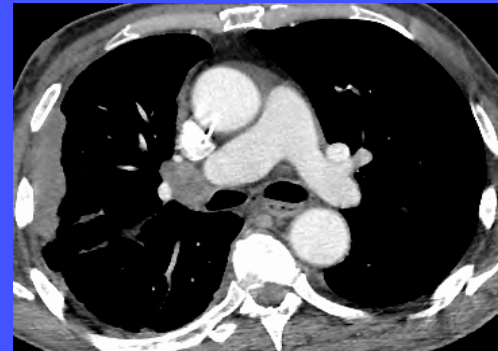
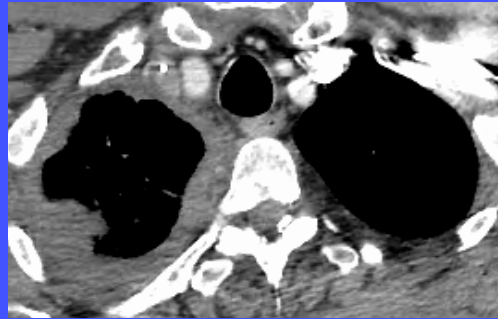
Tumor assessment % [IC95%] (n pts)	NIVO Arm (n=63)	NIVO+IPI Arm (n=62)
Objective response	17.5% [8.1-26.8%] (11)	24.2% [13.5-34.9%] (15)
Stable Disease	22.2% [12.0-32.5%] (14)	27.4% [16.3-38.5%] (17)
Disease control rate at 12 wks	39.7% [27.6-51.8%] (25)	51.6% [39.2-64.1%] (32)
Disease Progression	57.1% [44.9-69.4%] (36)	37.1% [25.1-49.1%] (23)
Not evaluable/not done /missing	3.2% [0.0-7.5%] (2)	11.3% [3.4-19.2%] (7)

Some major Objective Responses...

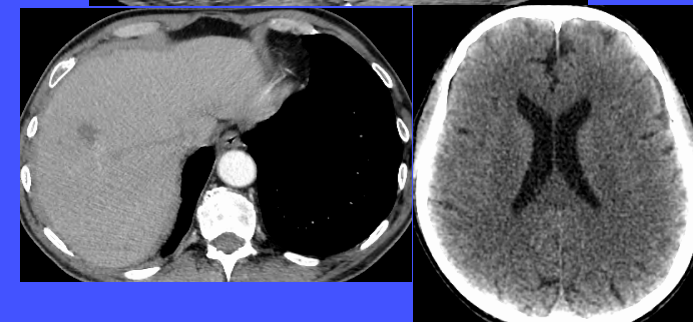
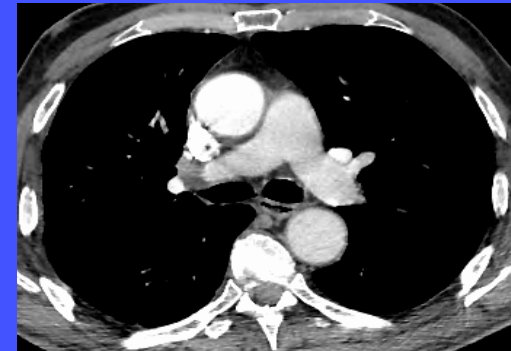


**Quelques
réponses
objectives
majeures...**

May 2016



August 2016



**Après 6
cycles
de NIVO**



Courtesy of J Mazières
(Toulouse, France)

Scherpereel et al, ASCO 2017



PD-L1 expression ($\geq 1\%$) is associated to response,
High PD-L1 ($\geq 25\%$) is associated to RO and DC
in the 99 patients with available PD-L1 IHC (**both arms together**)

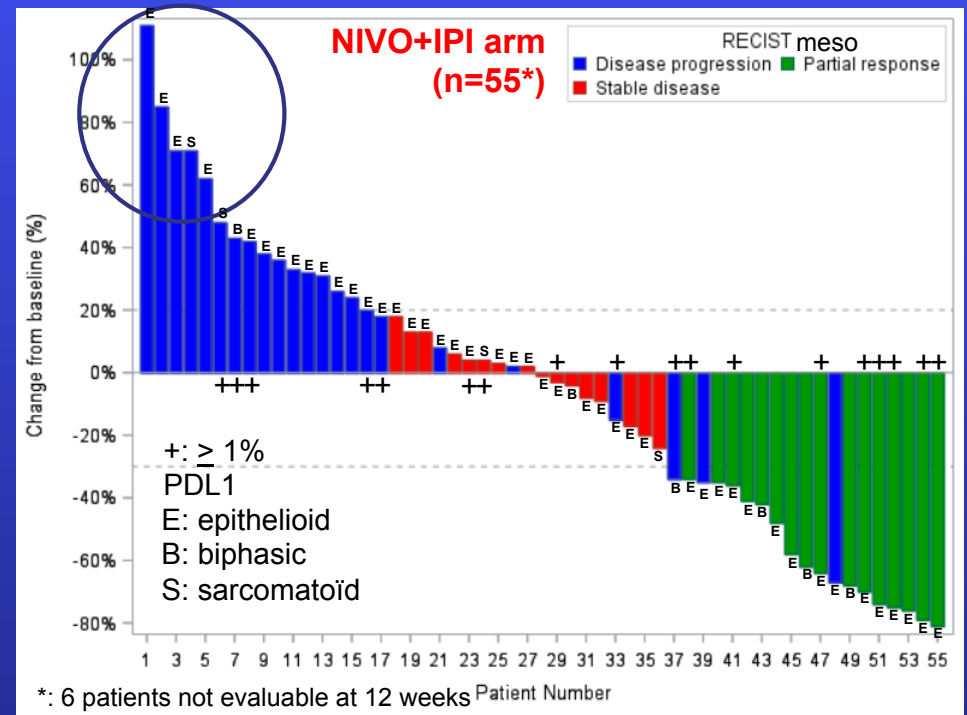
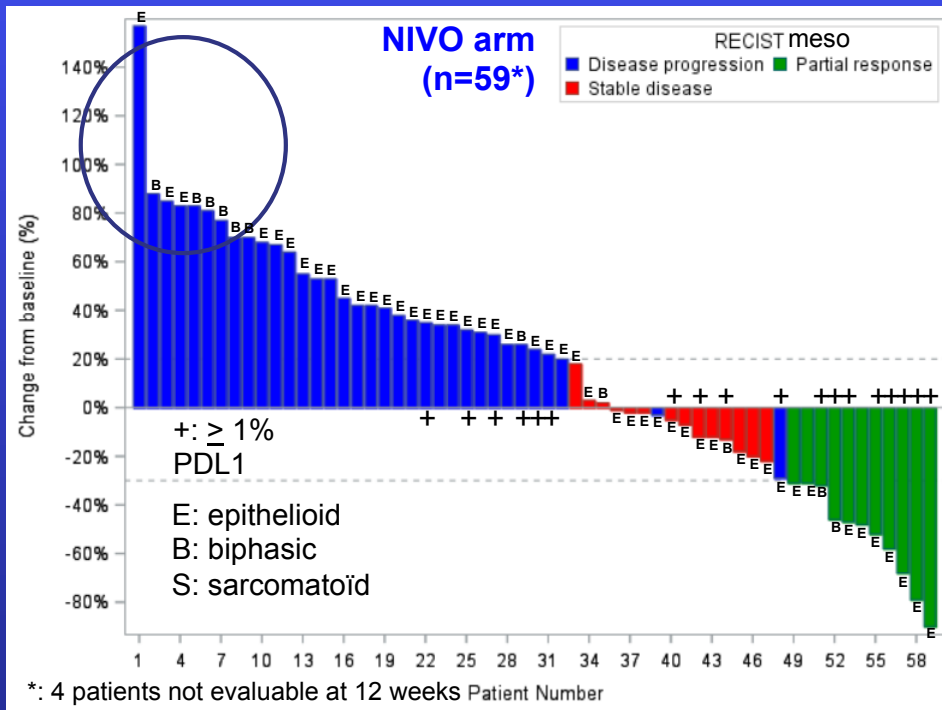
	Negative (n=58)	Positive $\geq 1\%$ (n=41)	p-value
Objective Response	12.1% (n=7)	39.0% (n=16)	0.003
Disease Control	41.4% (n=24)	53.7% (n=22)	0.26
	Negative (n=92)	Positive $\geq 25\%$ (n=7)	p-value
Objective Response	19.6% (n=18)	71.4% (n=5)	0.007
Disease control	43.5% (n=40)	85.7% (n=6)	0.047
Progression	44.6% (n=41)	14.3% (n=1)	0.23

Gérard ZALCMAN
et al

MADRID 2017 **ESMO** congress

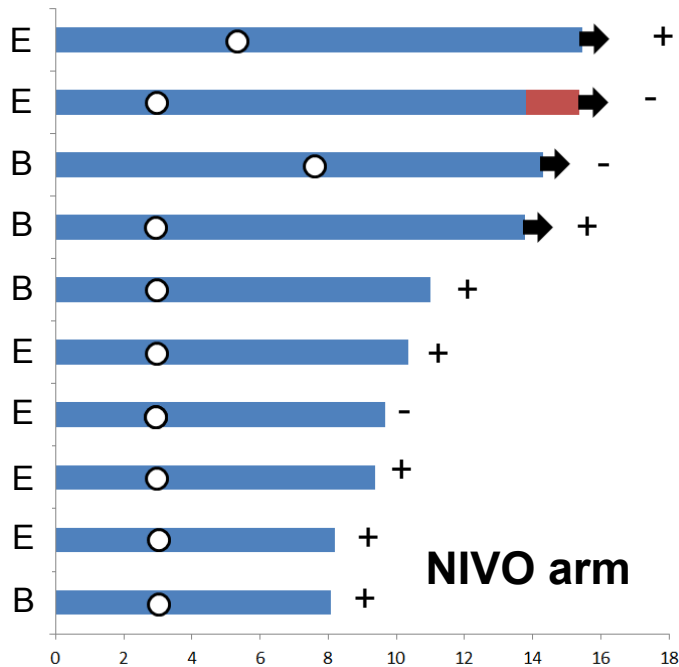
Waterfall plots of percentage change from baseline in tumour size for individual patients at 12 weeks in the Nivo group and the Nivo+Ipi group

In the 114 patients evaluable at 12 weeks



Treatment durations and Time to and duration of response in patients with an objective response (swimmer plots)

Median duration of response: **7.4 months** (5.4-12.8)

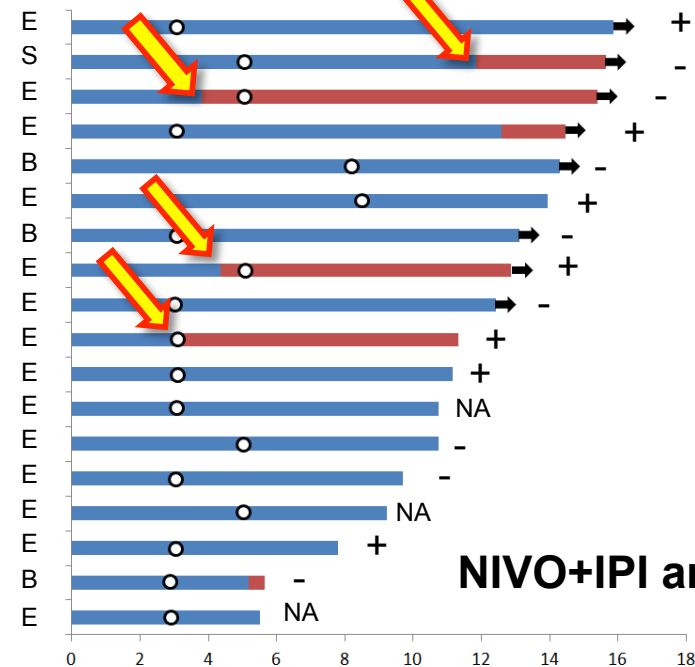


NIVO arm

E: epithelioid
 B: biphasic
 S: sarcomatoid
 + : IHC PDL1 \geq 1%
 ○ Time of response

■ Treatment duration upon
 ■ Continuous Response duration after interruption of Nivo for toxicity

Median duration of response: **7.9 months** (2.6-13.3)



NIVO+IPI arm

■ treatment duration upon Nivo+Ipi
 ■ Continuous Response duration after interruption of Nivo+Ipi for toxicity

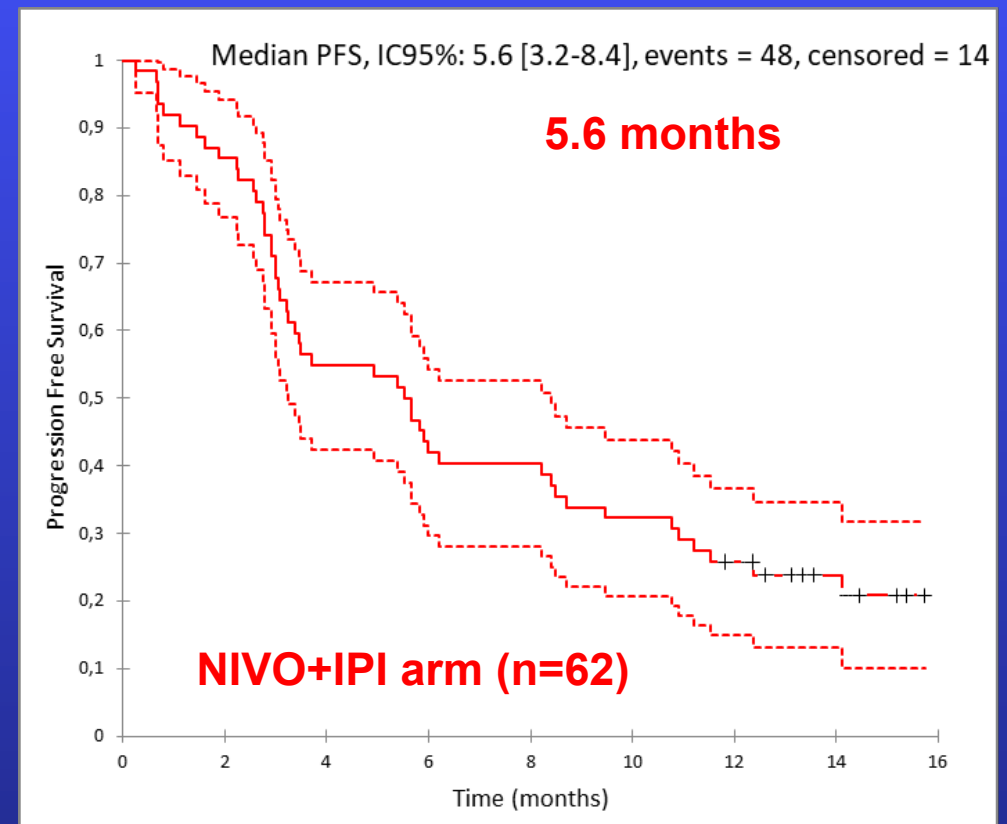
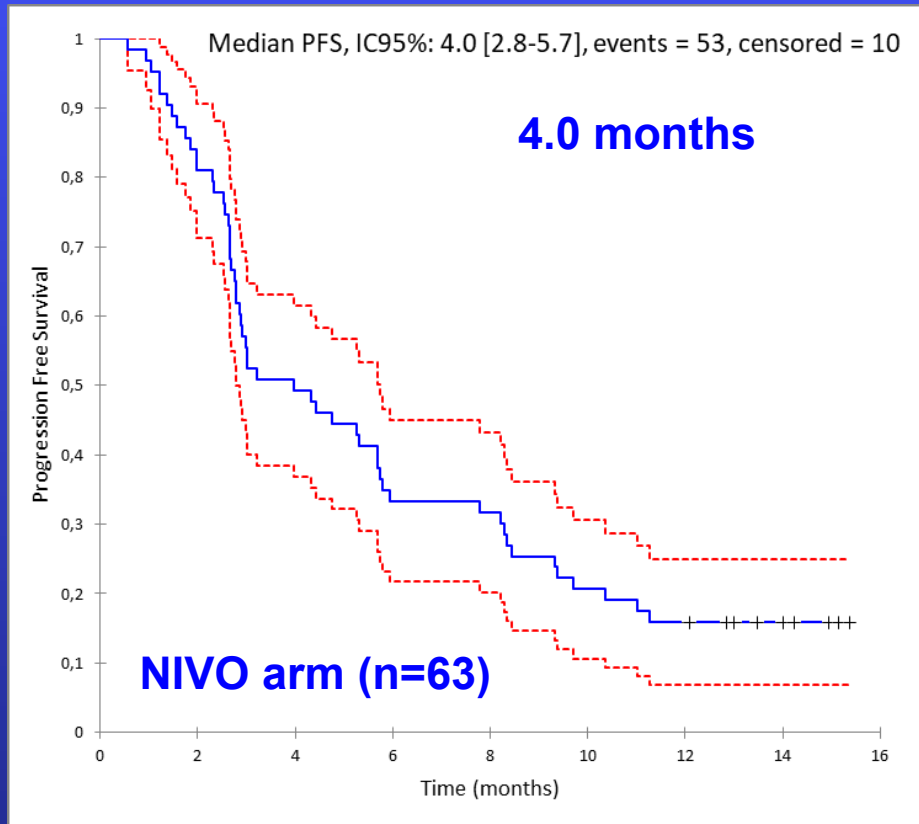
Efficacy: ITT median Progression-free Survival (PFS)

median follow-up= 15.0 months, 95%CI [14.2-15.3]



Data cut-off: July 31th, 2017

Database export: August 21th, 2017

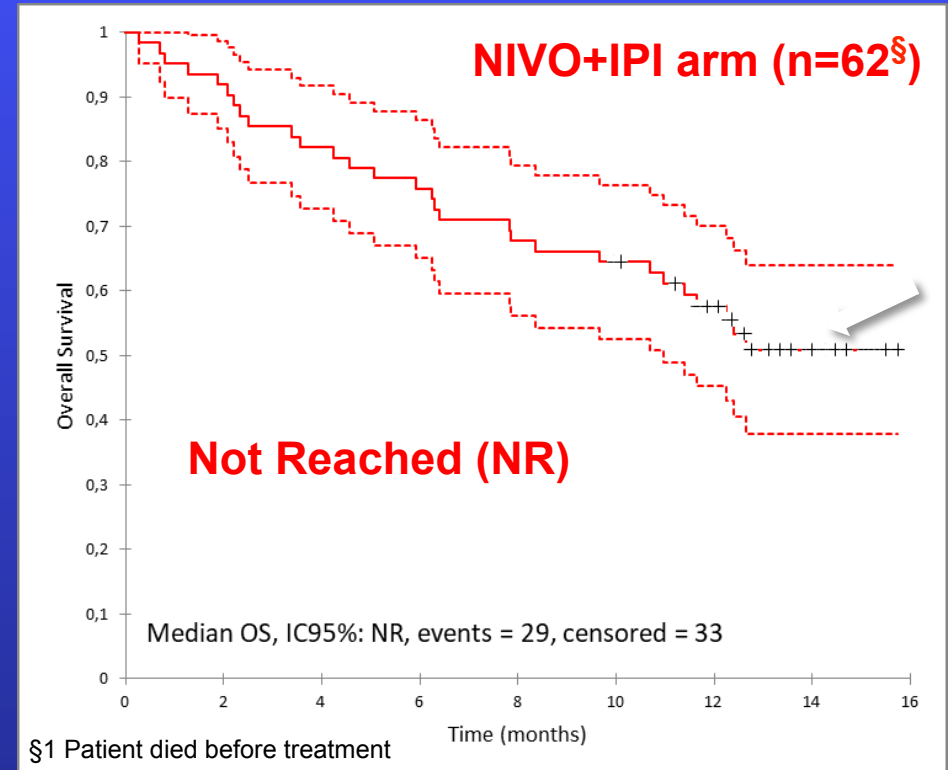
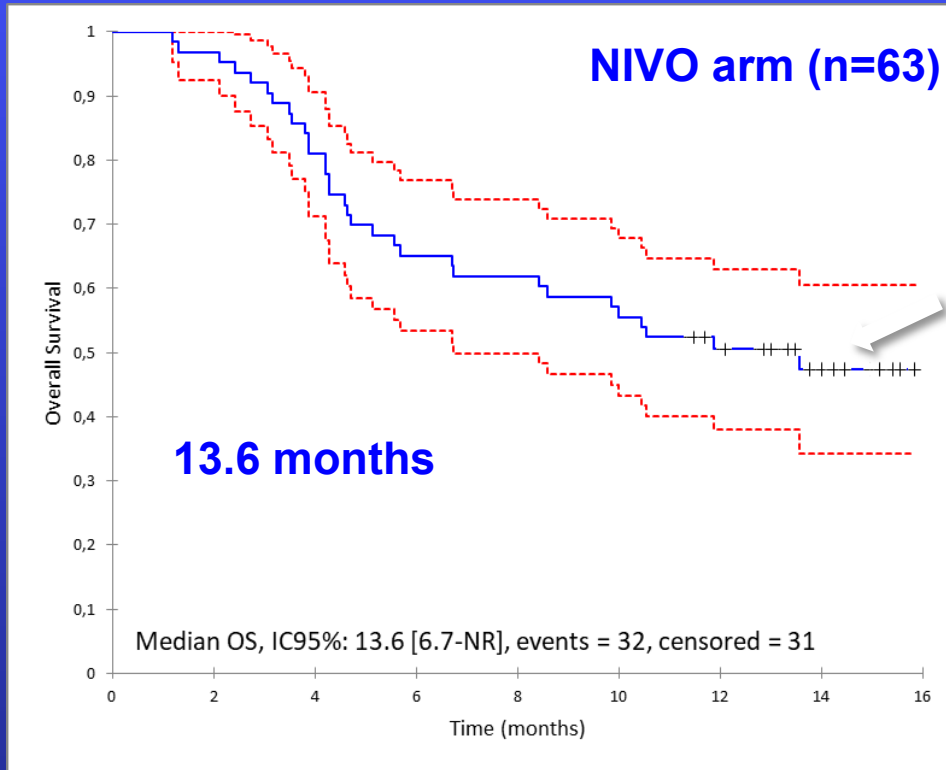


Efficacy: ITT median Overall Survival (OS)

median follow-up= 15.0 months, 95%CI [14.2-15.3]



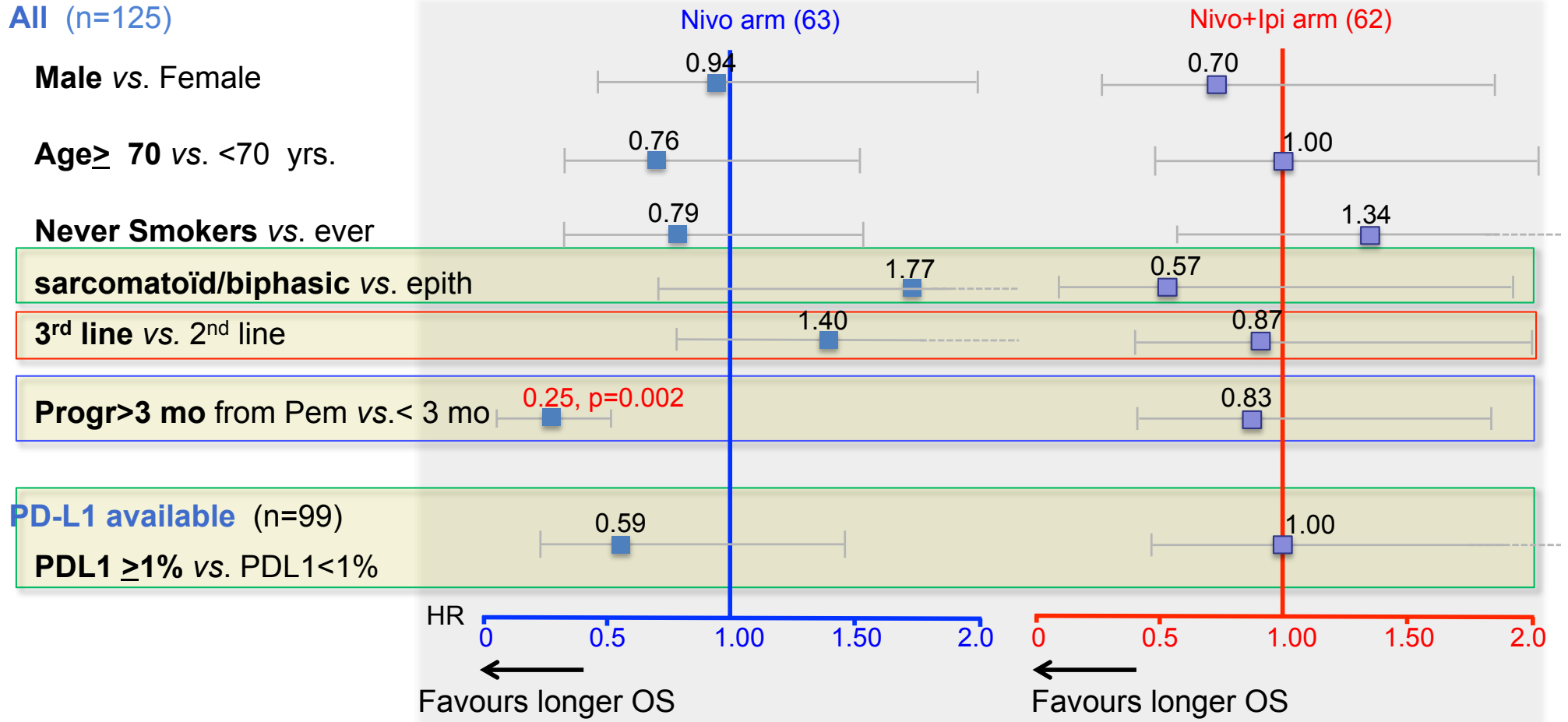
Data cut-off: July 31th, 2017
Database export: August 21th, 2017



Exploratory Forest Plot: HRs (95%CI) for OS (Univariate)



All (n=125)



Presented by: Gérard ZALCMAN

Post-discontinuation systemic therapy

(still immature data: 16 patients w/o post-discontinuation treatment, yet)

Post-discontinuation therapy	Nivo Arm	Nivo+Ipi arm	P-value
All chemotherapies (n= 45)	23	22	NS
Gemcitabine (n=11)	7	4	NS
Vinorelbine (n=8)	4	4	NS
Pemetrexed (n=7)	5	2	NS
Pemetrexed+ Carboplatin (n=4)	0	4	NS
Gemcitabine + Carboplatine (n=3)	1	2	NS
Pemetrexed+ gemcitabine (n=2)	1	1	NS
Valproate+ Doxorubicin (n=2)	1	1	NS
Tazemostat (clinical trial) (n=2)	1	1	NS
Pemetrexed+Carboplatin+Beva (n=1)	1	0	NS
Anetumab Ravtansine (clinical trial) (n=1)	0	1	NS
Nivolumab (off protocol)	0	1	NS
CT name missing (n=4)	2	1	-

53

Conclusions de l'essai MAPS-2

- Les deux bras, Nivo seul et Nivo+Ipi, **ont atteint l'objectif principal** chez les pts MPM en 2^e/3^e ligne, **augmentant significativement DCR à 12 sem**
- Les données de SG médiane, encore immatures, montrent une **mSG très prolongée** comparé à tous les essais ou séries dans le même contexte
- La **toxicité était globalement gérable**, même si 3 décès liés au traitement ont été rapportés dans le bras Nivo-Ipi
- La **QoL à 12 sem** est en faveur (NS) du bras Nivo seul pour certains critères (global, pain, anorexia, interference) et du combo sur d'autres (general, symptom distress scales), **mais études sur le long-terme et longitudinales en attente**
- **L'expression tumorale de PD-L1** pourrait prédire une réponse et une SG prolongée dans le bras Nivo seul mais n'aurait pas d'influence sur la survie des patients recevant le combo

Conclusions de l'essai MAPS-2



Une Immunothérapie (Nivo +/- Ipi) peut fournir de nouvelles options comme traitement de 2^e/3^e ligne pour les patients MPM en échappement thérapeutique

→ validé par les guidelines récentes du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* panel

→ décision de la *FDA* d'accorder le statut d' "orphan drug" au Nivo+/-Ipi dans cette indication

des patients recevant le combo

Scherpereel et al, ASCO 2017; Zalcman et, ESMO 2017

Que nous apprend MAPS2 sur l'immunothérapie du MPM?

- Le Nivolumab a une activité dans le MPM pré-traité
- Données d'ORR cohérentes avec les autres études (plus petites et non randomisées) avec un anti-PD-1/PD-L1 dans le MPM^{1,2,3,4}

Summary Table: Selected PD-1/PD-L1 inhibitors in salvage MPM

Agent	NCT	Type	Population	ORR	DCR	PFS	OS	PD-L1 IHC status
Pembrolizumab (KEYNOTE-028) ¹	02054806	PD-1 inhibitor	2 nd line	20%	72%	5.4 months	18 months	All patients were PD-L1 IHC (+)
Pembrolizumab ²	02399371	PD-1 inhibitor	2 nd line	21%	77%	6.2 months	NR	Did not correlate to response
Nivolumab (NivoMes trial) ³	02497508	PD-1 inhibitor	1 prior therapy	24%	50%	3.6 months	NR	Trend for a correlations with OR
Avelumab (JAVELIN) ⁴	01772004	PD-L1 inhibitor	salvage, any line	9.4%	57%	4.3 months	NR	Trend to correlate with median PFS

¹Alley E, et al. *Lancet Oncology* 18:623-630, 2017; ²Kindler H, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 12:S149-S150, 2016; ³Quispel-Janssen J et al. *Journal of Thoracic Oncology* 12:S149, 2016; ⁴Hassan R, et al. ASCO abstract 2016

Thanks to Anne S. Tsao (ASCO 2017)

Stratégies d' I/O dans le MPM en développement

Essais de 1ère ligne en cours :

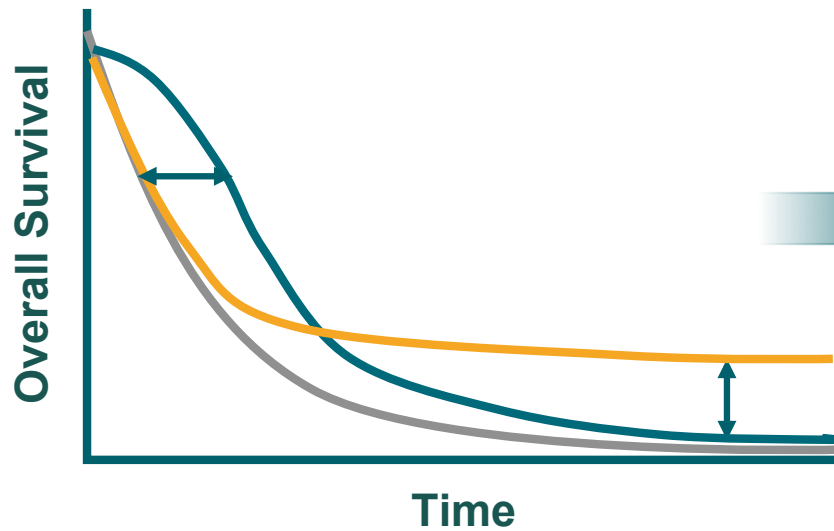
Frontline I/O Studies	Phase	NCT	Target	Population	Planned N	Primary endpoint
Ipilimumab-nivolumab vs platinum-pemetrexed	III	02899299	PD-1+CTLA4 inhibitors vs chemo	Frontline	600	OS
Durvalumab + cisplatin-pemetrexed (PrE0505)	II	02899195	PD-L1 inhibitor + chemo	Frontline	55	OS
Durvalumab + cisplatin-pemetrexed (DREAM – Australia ALTG)	II	-	PD-L1 inhibitor + chemo	Frontline	54	6 month PFS
Pembrolizumab + cisplatin-pemetrexed vs cisplatin-pemetrexed vs pemetrexed alone (Canadian Cancer Trials Group)	II	02784171	PD-1 inhibitor + chemo	Frontline	126	PFS
ONCOS-102 + cisplatin-pemetrexed (Spain)	Ib/II	02879669	Immune-priming GM-CSF coding oncolytic adenovirus + chemo	Frontline	30	Safety Toxicity

Thanks to Anne S. Tsao (ASCO 2017)

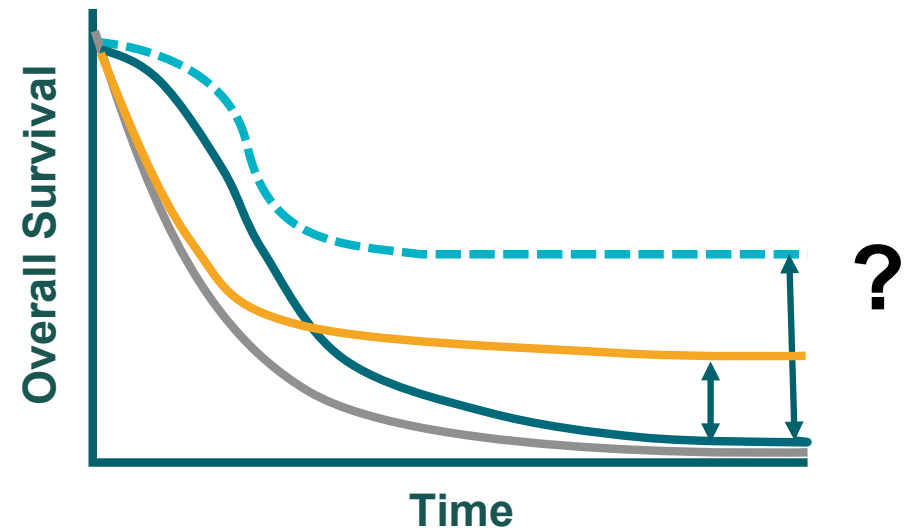
NCI Clinical Trials.gov May 2017

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 ???

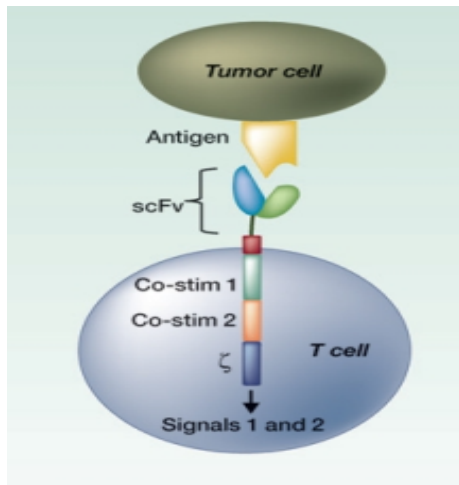
Exemples d'essais d'immunothérapie de 2^e ligne ou + en cours

Agents						
Pembrolizumab vs gemcitabine or vinorelbine (PROMISE-meso ETOP)	III	02991482	PD-1 inhibitor vs chemo	2nd line	142	PFS
Tremelumumab-durvalumab (Italy NIBIT-MESO-1)	II	02588131	PD-L1+CTLA4 inhibitors	0 or 1 prior therapy	40	ORR (immune related)
Durvalumab-tremelimumab (DFCC)	II	03075527	PD-L1+CTLA4 inhibitors	At least 1 prior therapy	40	ORR
Nivolumab vs Nivolumab-Ipilimumab (IFCT MAPS2)	II	02716272	PD-1 vs PD-1+CTLA4 inhibitors	1 or 2 prior therapies	125	Disease Control Rate
Ipilimumab + Nivolumab (INITIATE, NKI Netherlands)	II	03048474	CTLA 4 and PD1 with translational research biopsies	1 or 2 prior therapies	33	Disease Control Rate
Atezolizumab (basket trial)	II	02458638	PD-L1 inhibitor	At least 1 prior therapy	725	Disease Control Rate
Defactinib + Pembrolizumab Mesothelioma cohort (United Kingdom)	I/IIA	02758587	FAK and PD-1 inhibitor	Any	59	Safety Toxicity
Atezolizumab + Bevacizumab (MDACC)	II	03074513	PD-L1 inhibitor + VEGF inhibitor	Any	20	Safety Toxicity
Pembrolizumab + nintedanib (PEMBIB, Gustave Roussy)	Ib	02856425	PD-1 and VEGFR, PDGFR, FGFR inhibitor	At least 1 prior therapy	18	Safety Toxicity

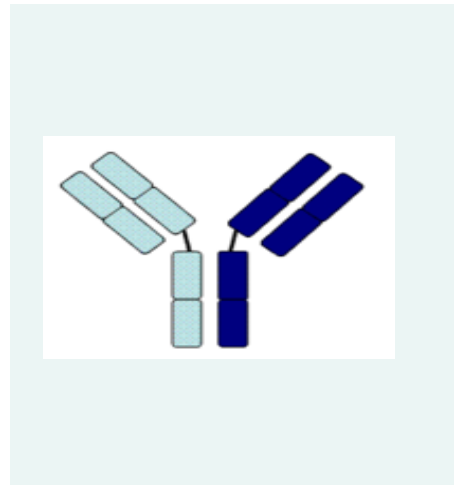
Thanks to Anne S. Tsao (ASCO 2017)

NCI Clinical trials.gov May 2017

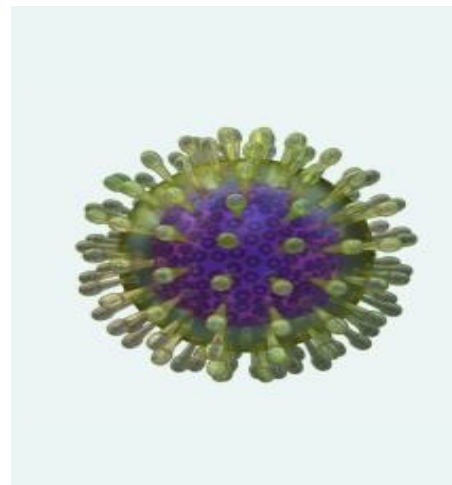
Le “Revival” des immunothérapies historiques et autres voies de recherche



CARs

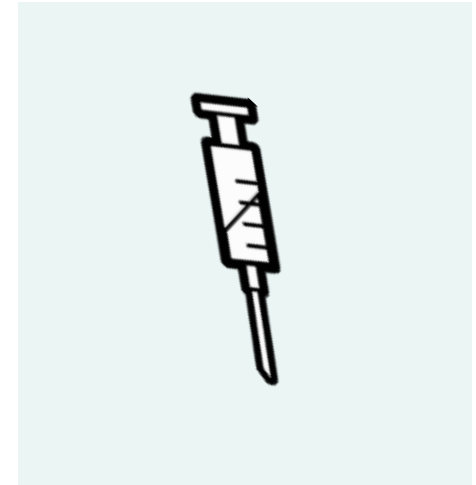


Ac Bi-Spec



Oncolytiques

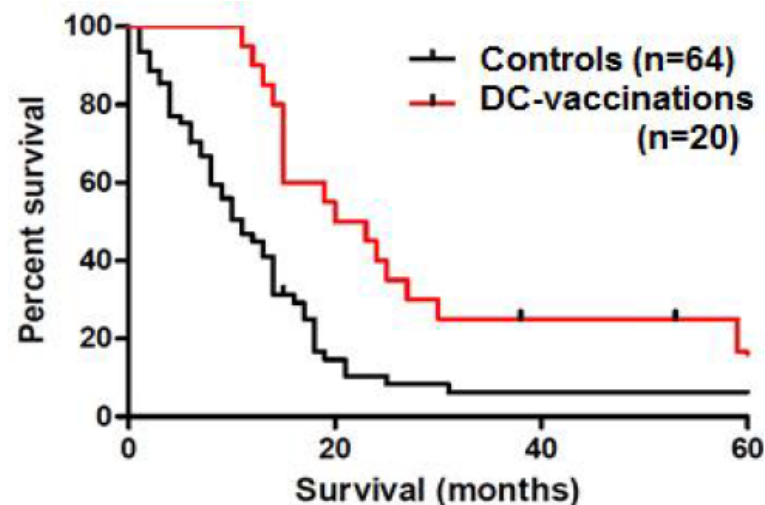
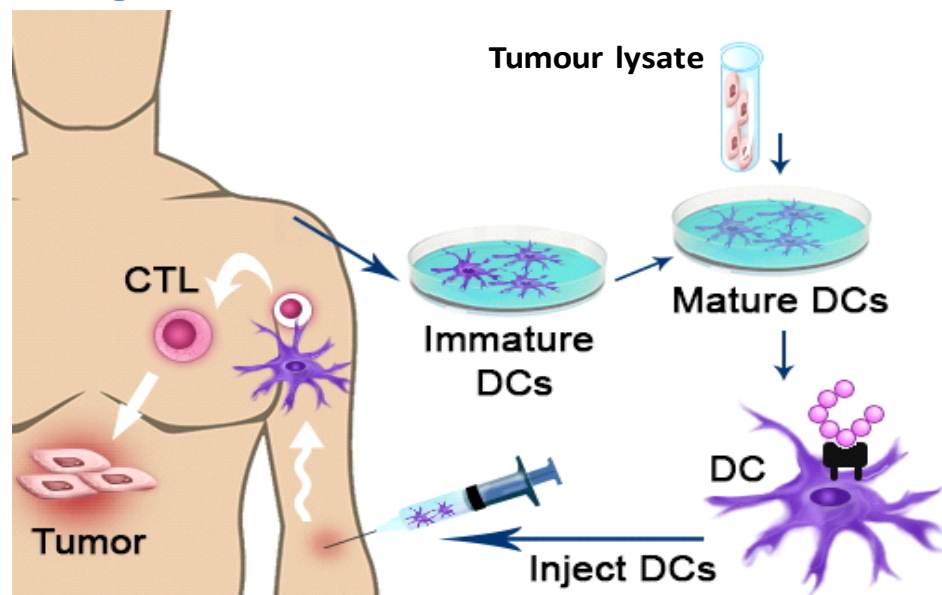
Virus de la Rougeole
(T Peickert – USA,
M Grégoire – France)



Vaccins

WT-1 vaccine...

Immunothérapie Cellulaire Dendritique avec un lysat cellulaire tumoral allogénique dans le 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)

Rationnel pour l'essai Européen MM04 de phase 3 "DENIM": DC based immunotherapy with allogenic tumor cell lysate in MM patients

(with PR/CR or SD after 1st line chemo) – à Rotterdam, Lille... (European H2020 funding; J Aerts et al)

Conclusions sur le traitement du MPM

- Les anti-angiogéniques ont un rôle et sont une option dans le traitement standard : Bevacizumab +Cis/Pem comme 1^{ère} ligne (hors essai) : approuvé par les recommandations 2017 françaises (AURA) et US (NCCN) ... mais pas de demande faite par Roche à la FDA ou EMA; Nintedanib dans le futur ?...
 - Problème d'identifier la population qui en bénéficiera le plus
 - Pas clair si le bénéfice de la maintenance est spécifique de la drogue
 - combinaisons avec l'I/O (essais en cours)

Conclusions sur le traitement du MPM (2)

- Les ICI vont probablement changer notre traitement standard du MPM
 - Identifier la population qui en bénéficie le plus : PD-L1 IHC?...
 - Nécessité d'un suivi plus long des patients pour juger de la durée de réponse et de l'impact sur la survie
 - Mieux seuls ou combinés avec d'autres traitements : chimio, thérapies ciblées?
- Combinaison anti-PD-1/CTLA-4 plus bénéfiques dans certains sous-groupes de MPM ?
 - Tumeurs "aggressive" vs cancers "indolents" ?
 - Plus d'efficacité en traitement de 1^{ère} ligne que chez les patients pré-traités?

MPM : messages à retenir

- Toujours beaucoup de questions sur la meilleure stratégie thérapeutique
 - Traitement multimodal vs chimio seule et/ou immunothérapie ?
 - Quels sont les bons candidats en termes de stade (TNM 2017), d'histologie...?
 - Quelles combinaisons de traitements (ciblés/standards)? quelles modalités ?
⇒ **recruter les patients en essais et études cliniques +++**
- **Recommandations AURA 2017 en France**; mise à jour au niveau européen en cours par une taskforce ERS/EACTS/ESTS/ESTRO
- **Importance de centres experts et RCP (MESOCLIN en France) pour la prise en charge des patients en routine et pour la recherche**

Merci pour votre attention, à nos patients et mes collègues, l'équipe IFCT pour votre implication dans les soins et la recherche sur le MPM !

et Bienvenue au sein de l'IMIG

www.imig.org

prochain meeting à Ottawa, Canada - Mai 2018

