

Mésothéliome Pleural Malin : la chimiothérapie est-elle la seule option?

Cours du GOLF

Bruxelles, le 18 Septembre 2014



Pr Arnaud SCHERPEREEL

Pneumologie et Oncologie Thoracique
Hôpital Calmette - CHRU de Lille
et INSERM U1019, CIIL, IPL
arnaud.scherpereel@chru-lille.fr



Conflits d'intérêts potentiels

- Investigateur (ou coinvestigateur) principal en France pour les essais cliniques dans le MPM :
 - MedImmune
 - Verastem
 - IRIS (Servier) phase I (S78454) trial
 - MAPS trial (Intergroupe Francophone d'Oncologie Thoracique, IFCT)
- Financements Recherche pour mon service ou laboratoire :
 - Roche
 - Amgen
 - INCa
 - Conseil Régional Nord - Pas de Calais

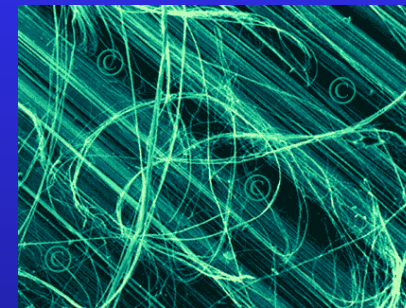
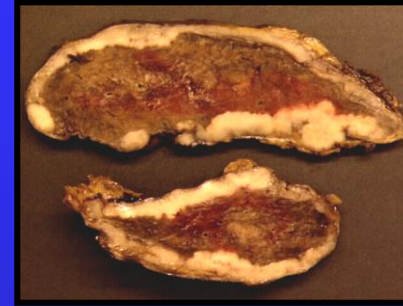


Plan de la présentation

- Brève introduction sur le MPM
- Quelles armes thérapeutiques disponibles ?
- Le traitement multimodal : *état des lieux et perspectives*
- Autres thérapies innovantes
- Messages à retenir

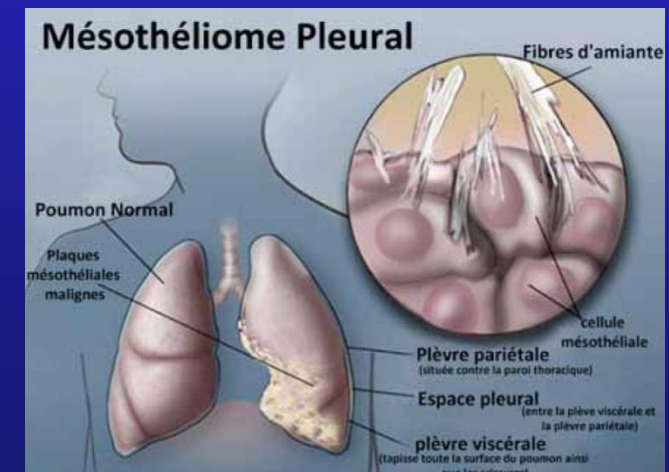
Mésothéliome Pleural Malin

- 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);

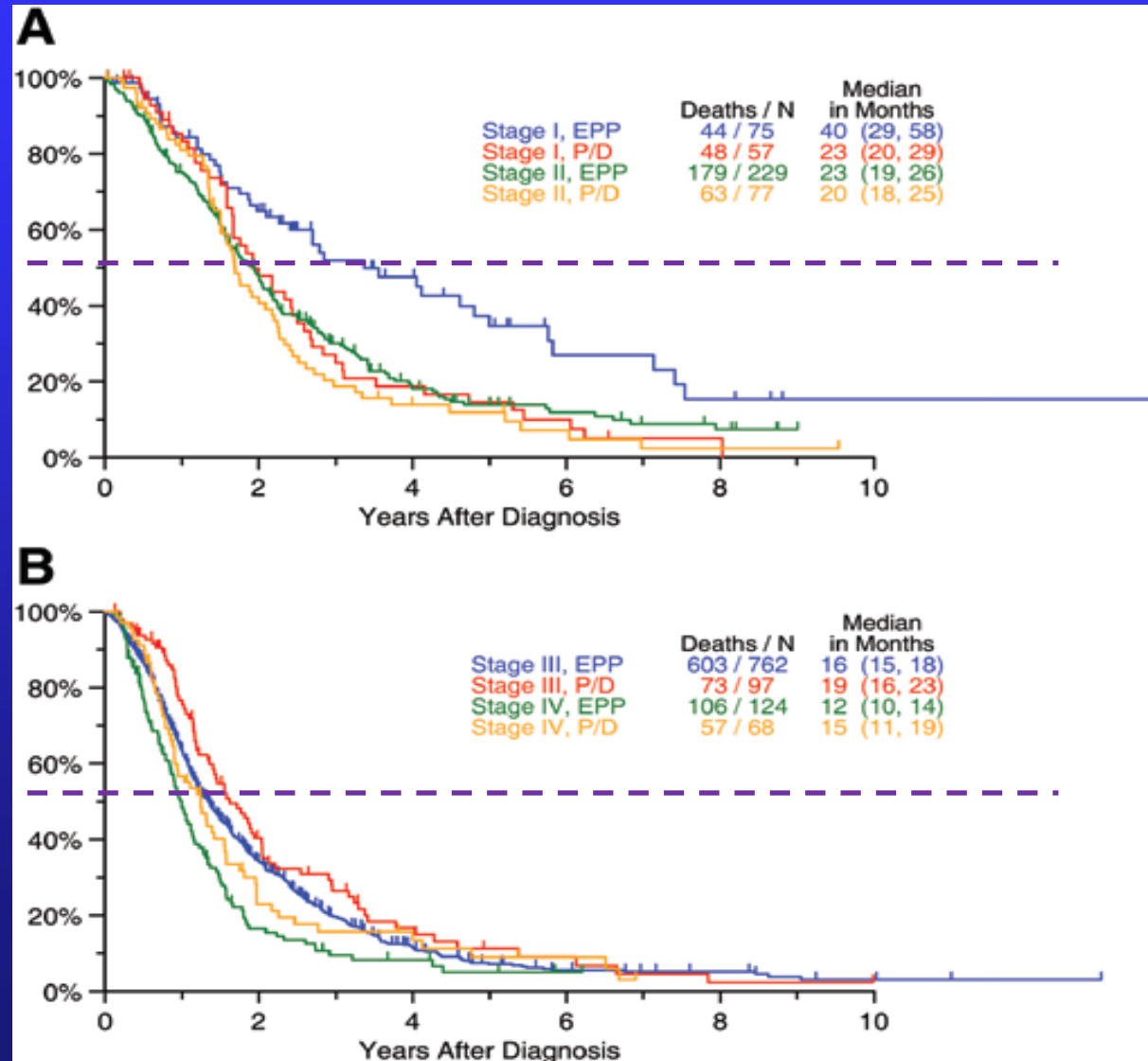
Prédisposition génétique possible : mutations du gène de **BAP1** (*BRCA1-associated protein 1*) ...



IASLC mesothelioma database retrospective analysis

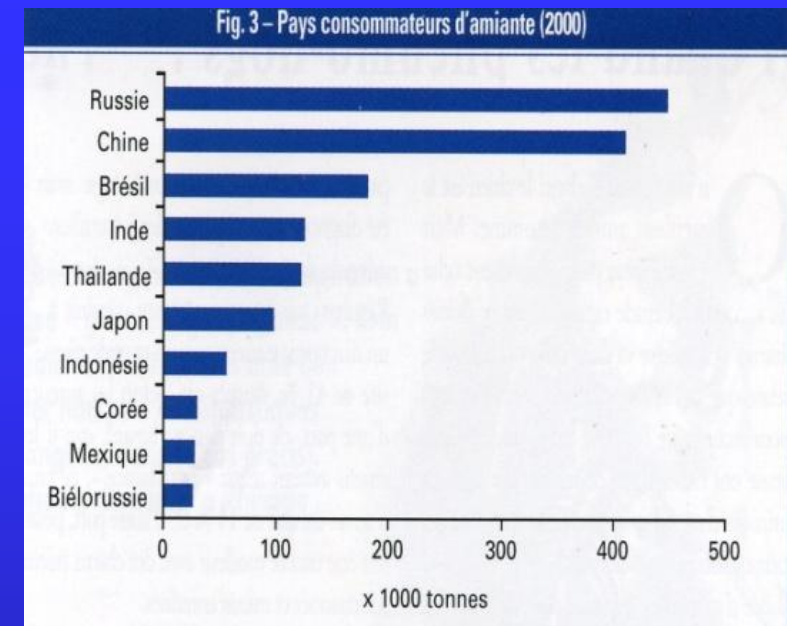
Pronostic du MPM :

- Médiane de survie ≤ 12 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 rare (900 à 1000 morts/an en France)
- Latence du mésothéliome : **30-40** ans après exposition à l'amiante
- Incidence croissante: pic prévu en France vers **2020** (1200 cas/an)
- Pays occidentaux : plateau atteint ???
- Amiante interdite en France en 1997... et dans l'UE (01/2005) mais problème des pays émergents et PVD !



Quel traitement de **1^{ère} Ligne** doit être
proposé aux patients MPM ?
la Chimiothérapie seule (hors BSC)...



ou combinée à d'autres traitements ?

Chimiothérapie de 1^{ère} Ligne pour les patients MPM

➤ 2009 ERS/ESTS Guidelines* :

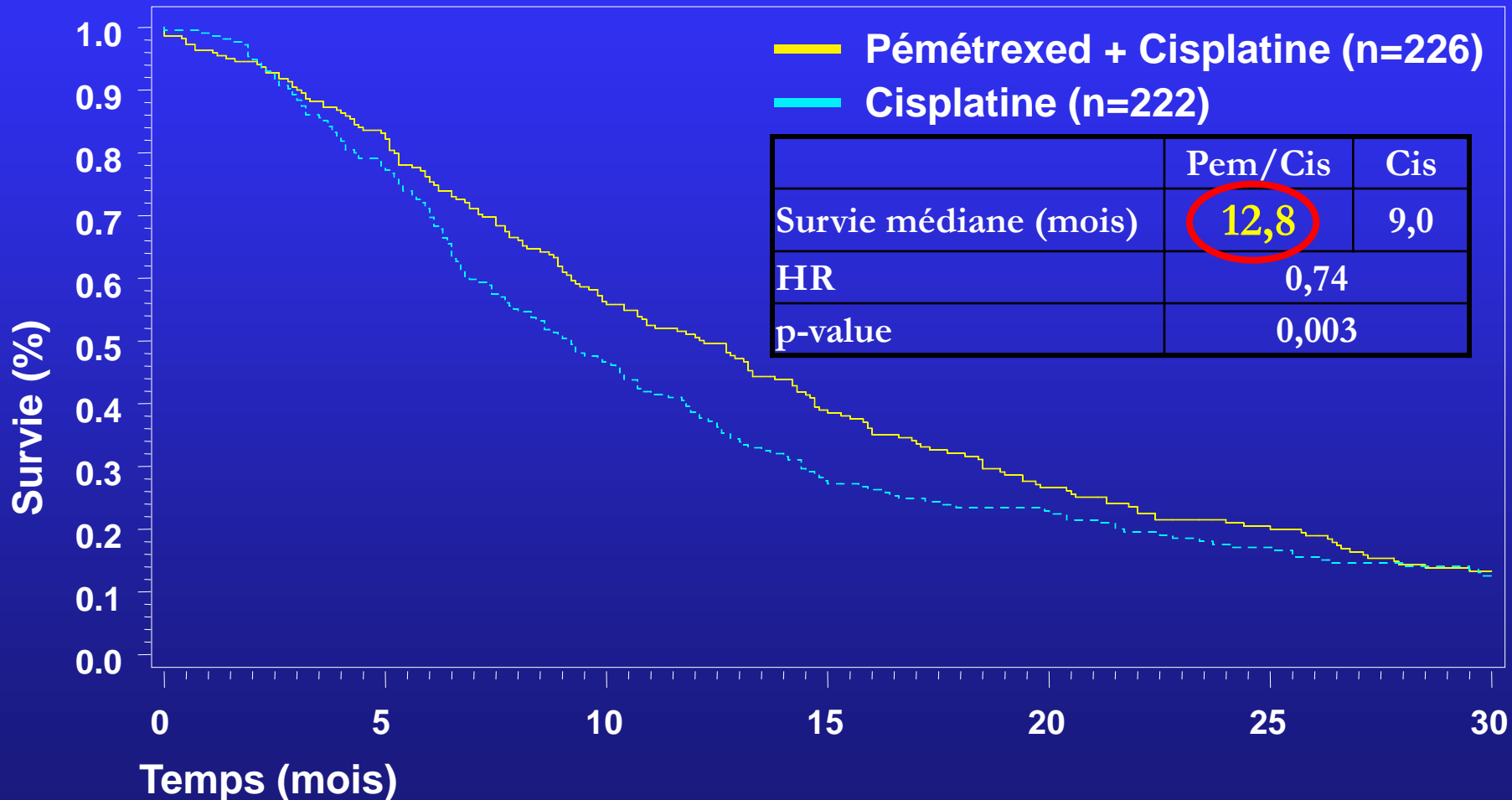


- "when a decision is made to treat patients with CT alone, patients in a good PS (<3) should be treated with **first line combination of platinum and pemetrexed ...** (1B)"
- "Alternatively, patients could be included in first (and 2nd) -line clinical trials"

➤ 2013 Australian Guidelines:

Recommendations	Grade*
28. Combination chemotherapy (pemetrexed and cisplatin or carboplatin) rather than single drug treatment should be used as first-line systemic treatment for malignant pleural mesothelioma.	A

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



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

Radiothérapie dans le MPM

- **De 2009 (ERS/ESTS) à 2013 (Australian Guidelines) :**
peu de détails; plus de RT prophylactique malgré l'essai en cours (UK)
... Mais toujours un niveau de preuve faible !

Recommendations	Grade*
34. Mesothelioma is sensitive to moderately high radiation doses and radiotherapy is advocated for palliation of symptomatic tumour masses arising from the pleural cavity or metastases in other locations.	C
35. For doses greater than 50 Gy, advanced radiotherapy technologies with strict constraints for contralateral lung doses are recommended to avoid excessive toxicity.	C
36. The administration of prophylactic radiotherapy following pleural interventions in patients with mesothelioma has no significant effect on changing the disease course and is not recommended.	C

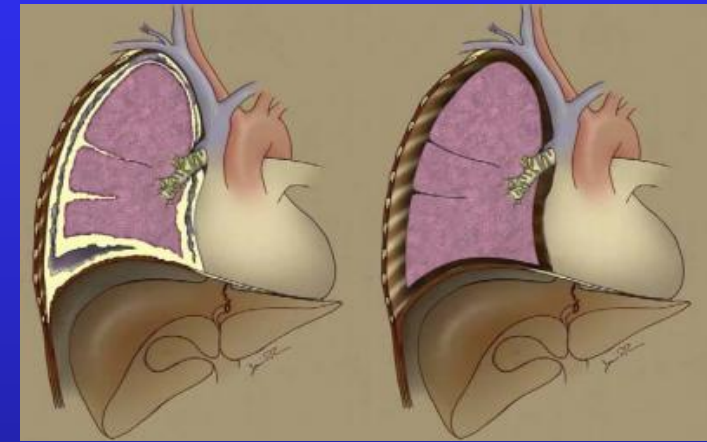
Chirurgie du MPM

- **De 2009 (ERS/ESTS) à 2013 (Australian Guidelines) :**
très peu de changements...

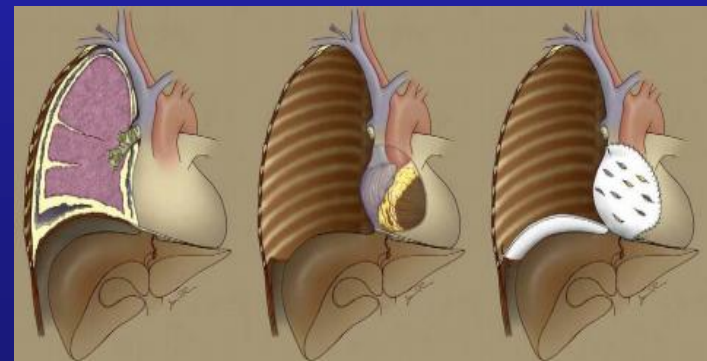
Recommendations	Grade*
29. Thoracoscopic pleurodesis is an effective treatment option to control recurrent malignant pleural effusions in mesothelioma.	B
30. If the thoracoscopic pleurodesis is not appropriate or fails, palliative pleurectomy/decortication should be considered for symptom control.	C
31. Only patients with favourable prognostic features, and favourable histology and staging, should be referred for consideration of radical treatment involving extensive cytoreductive surgery.	A
32. Radical surgical approaches should be restricted to institutions with significant surgical experience and high volume of cases.	B
33. Extensive cytoreductive surgery should only be used as part of multimodality treatment.	B

Globalement, beaucoup d'études petites, non randomisées et rétrospectives, sans compter des techniques chirurgicales très inhomogènes jusque récemment + un recrutement très sélectionné des patients

(e)P/D



PPE



Quelle valeur de la chirurgie (seule ou combinée) par rapport à une prise en charge médicale ?

Does Surgery Improve Survival of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma?

A Multicenter Retrospective Analysis of 1365 Consecutive Patients

Conclusions: Our data suggest that patients with good prognostic factors had a similar survival whether they received medical therapy only, P/D, or EPP. The modest benefit observed after surgery during medical treatment requires further investigation, and a large multicenter, randomized trial, testing P/D after induction chemotherapy versus chemotherapy alone in MPM patients with good prognostic factors, is needed.

Bovolato et al,
J Thorac Oncol 2014

TABLE 1. Patient Characteristics (n = 1365, n = 862 Nonsurgical, and n = 503 Surgical)

Characteristics	Nonsurgical Group n = 862 (%)	P/D Group n = 202 (%)	EPP Group n = 301 (%)
Age, yr, median (range)	67.0 (25–95)	62.5 (30–87)	58.7 (33–78)
<70	509 (59.0)	162 (80.2)	287 (95.3)
≥70	353 (41.0)	40 (19.8)	14 (4.7)
Clinical stage			
I	34 (14.9)	25 (25.3)	23 (12.5)
II	80 (35.1)	39 (39.4)	100 (54.3)
III	68 (29.8)	34 (34.3)	61 (33.2)
IV	46 (20.2)	1 (1.0)	0 (0)
Unknown	634 (73.5)	103 (51.0)	117 (38.9)
Histology			
Epithelial	385 (44.7)	147 (77.0)	258 (86.6)
Biphasic	105 (12.2)	40 (20.9)	40 (13.4)
Sarcomatoid	60 (7)	4 (2.1)	0 (0)
Unknown	312 (36.2)	11 (5.4)	3 (1.0)
pT			
T1	—	19 (14.4)	13 (4.4)
T2	—	50 (37.9)	84 (28.4)
T3	—	43 (32.6)	181 (61.1)
T4	—	20 (15.2)	18 (6.1)
Unknown	—	70 (34.7)	5 (1.7)

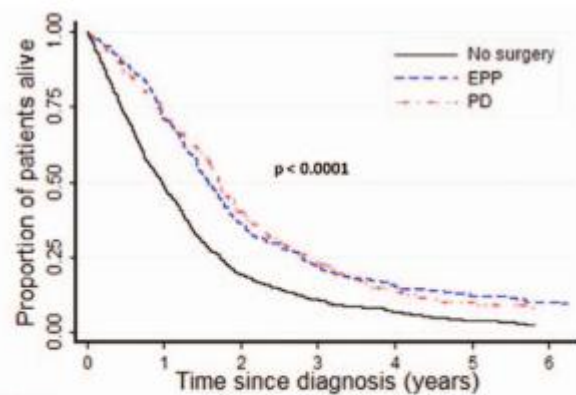


FIGURE 1. Kaplan–Meier survival curves according to the treatment (nonsurgical treatment versus EPP versus P/D). EPP, extrapleural pneumonectomy; P/D, pleurectomy/decortications.

Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
No surgery	782	375	145	80	47	25	11
EPP	290	202	98	53	32	21	13
PD	155	106	56	29	18	11	8

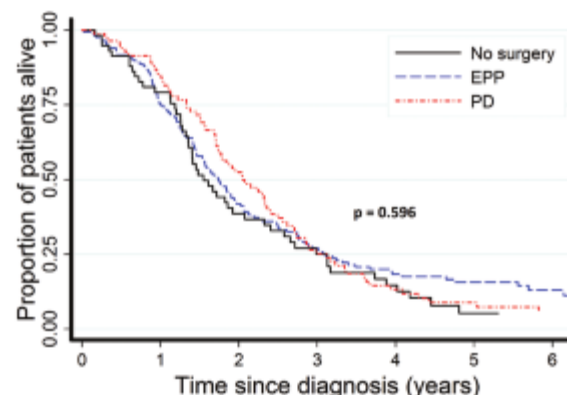


FIGURE 2. Kaplan–Meier survival curves according to the treatment (nonsurgical treatment versus EPP versus P/D) considering only patients with favorable prognostic factors. EPP, extrapleural pneumonectomy; P/D, pleurectomy/decortications.

Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
No surgery	58	44	20	13	7	2	1
EPP	169	125	65	39	22	14	8
PD	86	69	41	19	10	6	4

Table 2 Extrapleural pneumonectomy plus adjuvant therapy

Author, [year], (Ref)	Study design	EPP (n)	Modalities	Overall morbidity (%)	Major morbidity (%)	Mortality (%)	Median OS (mo)
Branscheid et al. [1991] (28)	Retrospective	76	CTX	NR	NR	11.8	9.3
Allen et al. [1994] (29)	Retrospective	40	CTX + RT	NR	NR	7.5	13.3
Baldini et al. [1997] (30)	Retrospective	49	CTX + RT	NR	NR	4.0	22
Sugarbaker et al. [1999] (31)	Retrospective	183	CTX + RT	50	24.5	3.8	19
Rusch et al. [1999] (32)	Prospective	115	CTX + /RT	NR	NR	5.2	stage I 29.9, stage II 19, stage III 10.4, stage IV 8
Rusch et al. [2001] (33)	Prospective	62	RT	NR	NR	11.2	17
Aziz et al. [2002] (34)	Retrospective	64	CTX	NR	21	9.0	35
Pagan et al. [2006] (35)	Retrospective	44	CTX +/-RT	50	36.3	4.5	20
Schipper et al. [2008] (36)	Retrospective	73	Neo/adjuvant CTX +/-adjuvant RT	NR	50.7	8.2	16
Flores et al. [2008] (37)	Retrospective	385	CTX +/-RT	10 (respiratory only reported)	NR	7.0	12
Luckraz et al. [2010] (38)	Retrospective	49	CTX +/-RT	53	NR	8.2	19.5
Tonoli et al. [2011] (39)	Retrospective	56	CTX + RT	NR	NR	NR	46.9 ^a
Rena et al. [2012] (40)	Retrospective	40	CTX + RT	62	NR	5.0	20 (stage I 28, stage II 18)

Studies with around 40 or more patients. EPP, extrapleural pneumonectomy; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; OS, overall survival; NR, not reported. ^a. Intention to treat; ^b. selected patients.

EPP
+
thérapie(s)
adjuvante(s)

SG médiane :

de 9,3 à 46,9 M !

Chimiothérapie d'induction + EPP

Table 3 Neoadjuvant chemotherapy plus extrapleural pneumonectomy

Author, [year] (Ref)	Study design	EPP (n)	Modalities	Overall morbidity (%)	Major morbidity (%)	Mortality (%)	Median OS (mo)
Weder et al. [2007] (41)	Prospective	45	Neoadjuvant CTX +/- adjuvant RT	NR	35	2.2	23 (19.8 ^a)
de Perrot et al. [2009] (42)	Retrospective	45	Neoadjuvant CTX +/- adjuvant RT	NR	33	6.7	59 ^b ; 14 ^a
Krug et al. [2009] (43)	Prospective	54	Neoadjuvant CTX +/- adjuvant RT	NR	NR	3.7	29.1 TMT (16.8 ^a)
Buduhan et al. [2009] (44)	Retrospective	46	Neoadjuvant CTX +/- adjuvant RT	NR	80	4.3	24
Van Schil et al. [2010] (45)	Prospective	42	Neoadjuvant CTX +/- adjuvant RT	82.6	NR	6.5	18.4 ^a
Rea et al. [2013] (46)	Retrospective	41	Neoadjuvant CTX/ adjuvant RT	66.7	NR	4.4	15.5

Table of studies with around 40 or more patients. EPP, extrapleural pneumonectomy; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; OS, overall survival; NR, not reported; TMT, trimodality treatment. ^a, intention to treat; ^b, selected patients.

SG médiane :

de 14 à 29,1 M (+RT) !

14

Table 4 (Extended) Pleurectomy/decortication plus adjuvant therapy

Author, [year] (Ref)	Study design	P/D (n)	Modalities	Overall morbidity (%)	Mortality (%)	Median OS (mo)
Achatz et al. [1989] (49)	Retrospective	radical P/D 46; pall. P/D 72	Adjuvant CTX + RT	NR	4.3 (radical); 11.1 (pall)	9.2
Ruffie et al. [1989] (50)	Retrospective	63	+/- Adjuvant CTX +/- RT	NR	NR	9.8
Branscheid et al. [1991] (28)	Retrospective	82	Adjuvant CTX	NR	2.4	10.4
Allen et al. [1994] (29)	Retrospective	56	Adjuvant CTX + RT	NR	5.4	9
Pass et al. [1997] (51)	Prospective	39	PDT/CTX	NR	NR	14.5
Rusch et al. [1999] (32)	Prospective	59	Adjuvant CTX +/-RT		3.3	stage I 29.9, stage II 19, stage III 10.4, stage IV 8
Aziz et al. [2002] (34)	Retrospective	47	Adjuvant CTX	NR	0	14
Schipper et al. [2008] (36)	Retrospective	sub tot. P/D 34; radical P/D 10	Neo/adjuvant CTX +/-adjuvant RT	5.90 (sub tot), 20 (radical)	2.9 (sub tot); 0 (radical)	8.1; 17.2
Flores et al. [2008] (37)	Retrospective	278	Adjuvant CTX +/-RT	6.4 (respiratory only reported)	4	16
Nakas et al. [2008] (52)	Retrospective age 65 years	P/D 8; VATS P/D pall. 42	Adjuvant CTX +/-RT	37.5 (P/D); 47.6 (VATS P/D) (persistent air leak only reported)	12.5 (P/D); 7.1 (VATS P/D)	12.4; 14
Rena et al. [2012] (40)	Prospective	37	Neo- (adjuvant CTX) + RT	24	0	25 (stage II 23, stage I 32)
Nakas et al. [2012] (53)	Prospective	67	Neo- (adjuvant CTX)	43	3	13.4
Friedberg et al. [2012] (54)	Retrospective	38	Neo- (adjuvant CTX) + intraoperative PDT	NR	2.6	31.7
Luckraz et al. [2010] (38)	Retrospective	90 of which 24 had TMT	All referred	13 (TMT)	1.10	26 (TMT)
Lang-Lazdunski et al. [2012] (55)	Prospective	54	Adjuvant CTX + RT HPL	27.70	0	23

Studies with around 40 or more patients. P/D, pleurectomy/decortication; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; PDT photodynamic therapy; HPL, Hyperthermic pleural lavage; TMT, trimodality treatment; OS, overall survival.

eP/D
+
traitement(s)
adjuvant(s)

SG médiane :

de 8,1 à 31,7 M !

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).

Chirurgie du MPM : quelles tendances en 2014 ?

1. « La fin » de la Pleuro-Pneumonectomie Elargie (EPP) ?!

- Phase II EORTC 08031 trial : CT+EPP+RT : OS 18.4M; PFS 13.9M mais
« treatment success rate » = 42% des patients seulement dû aux El...

(Van Schil et al, *ERJ* 2010)

- ... et données de survie similaires avec la chimio seule dans les stades précoces du MPM ! (Hillerdal et al, *JTO* 2009; Bolovato et al, *JTO* 2014)

- MARS trial (UK) (chemo then EPP+RT vs ØEPP): négatif mais discutable

(Treasure et al, *Lancet* 2011)

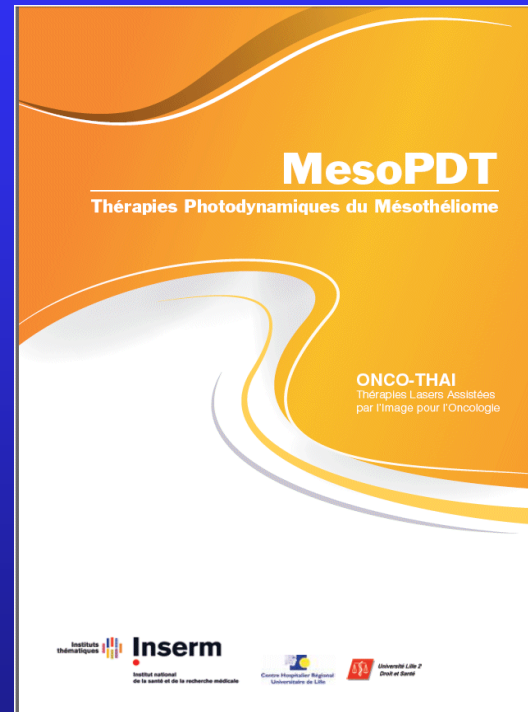
2. « Le retour » de la Pleurectomie/Décortication étendue (eP/D) ?

Contrôle local < EPP mais sans impact de survie, et morbidité-mortalité << EPP;
à combiner avec la chimio et/ou des « thérapies ciblées » (+RT ?) ? Essais +++

Chimiothérapie hyperthermique intraopératoire pleurale (cisplatine) chez les patients MPM de faible risque ayant une résection macroscopique complète

- pts avec sous-type épithélioïde et classés à faible risque de rechute précoce (volume tumoral $\leq 500 \text{ cm}^3$ et soit hommes avec un taux d'Hb $\geq 13 \text{ g/dL}$, soit femmes) (cohortes 2001-2009)
- **Chirurgie de cytoréduction avec (n=72) ou sans cisplatine hyperthermique intraopératoire (HIC) (n=31)**
- groupes bien balancés pour les facteurs pronostiques sauf l'utilisation de chimio néoadjuvante (+ fréquent dans groupe sans HIC)
- **PFS (27,1 vs 12,8 months) et OS (35,3 vs 22,8 months) significativement supérieures dans le groupe HIC vs le groupe sans HIC**
- Meilleur pronostic si pas de RT hémithoracique, et de statut pN1 ou N2
- **Valeur de l'HIC ? Pas d'essai randomisé publié à ce jour...; faisabilité dans la plèvre et toxicités ?**

Photothérapie dynamique (PDT) associée à la chirurgie du MPM



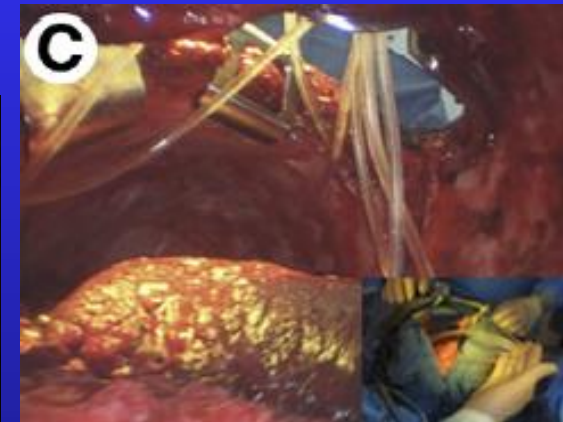
PRESENT (J Friedberg – *Philadelphia, USA*) ... et FUTUR ? (S Mordon – *Lille, France*)

PDT dans le traitement du MPM : principes (USA)

- Injection IV produit photosensibilisateur > 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 PDT dans le traitement du MPM (USA)

Chirurgie (14 eP/D +14 PPE) + PDT + chimiothérapie (C/P); (stades III-IV : 85%)

	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)
eP/D	> 25,2	22,8
PPE	8,5	7,2
p	0.009	0.15

Friedberg et al Ann Thorac Surg 2011

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

Friedberg et al Ann Thorac Surg 2012

Projet MesoPDT

= 2 Essais cliniques + études ancillaires

* Essai de phase II de faisabilité à Lille :

Soutien du Conseil régional du Nord Pas de Calais

traitement multimodal : eP/D avec PDT, puis chimio x 6 maximum
(Cis/Carboplatine + pémétrexed) (n = 6)

* Essai de phase III contrôlé, randomisé, multicentrique en France :

PHRC National Cancer 2013 (PI : Pr A Scherpereel)

comparaison d'un traitement multimodal : eP/D avec ou sans PDT,
puis chimio x 6 max (Cis/Carbo + pémétrexed) (n = 45 x2)

Résumé Traitement Multimodal = encore beaucoup de questions

- Traitement multimodal indiqué dans les stades « limités »
= I - III ? \leq cT3N2M0 ?... *Mais quel système de stade TNM ?
(IASLC database project en cours); quel bilan pré-opératoire
de résecabilité? (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



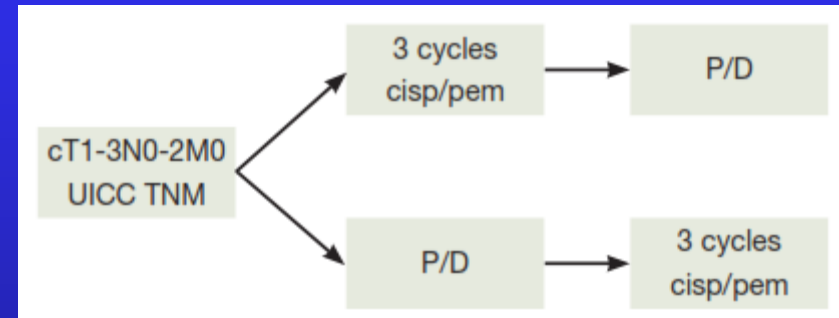
Van Schil et al,
Eur Resp J 2014

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. **Philadelphia / Lille:** eP/D + intrapleural PDT + adjuvant chemo(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...

Quelle traitement de 2^{ème} Ligne (et plus)
doit être proposée aux patients MPM ?

... Y-a-t-il quelque chose de valable après une 1^{ère}
ligne de chimiothérapie par sels de Platine et
Pémétrexed (seule ou lors d'un traitement multimodal)?

Seconde ligne de chimiothérapie du MPM

➤ 2009 ERS/ESTS Guidelines:

- Patients demonstrating prolonged symptomatic and objective response with 1st line chemotherapy may be treated again with the same regimen in the event of recurrence (2C) [*means usually Pemetrexed (carbo)platin*]
- In other cases, inclusion of the patients in clinical trials is encouraged (2C)

➤ 2013 Australian Guidelines: idem, Pémétrexed ou essai clinique +++

Second-line pemetrexed combined with best supportive care elicited significant tumour response and delayed disease progression, compared with best supportive care alone, in selected patients with mesothelioma who had not previously received pemetrexed as part of first-line therapy (207). Additionally second-line pemetrexed was more likely to yield clinical benefit among patients who responded to first-line therapy. Retreatment with pemetrexed based chemotherapy has been noted as a treatment option for patients with durable responses from pemetrexed based therapy, but more studies are needed to further define the place of second-line therapy in malignant mesothelioma (208, 209).

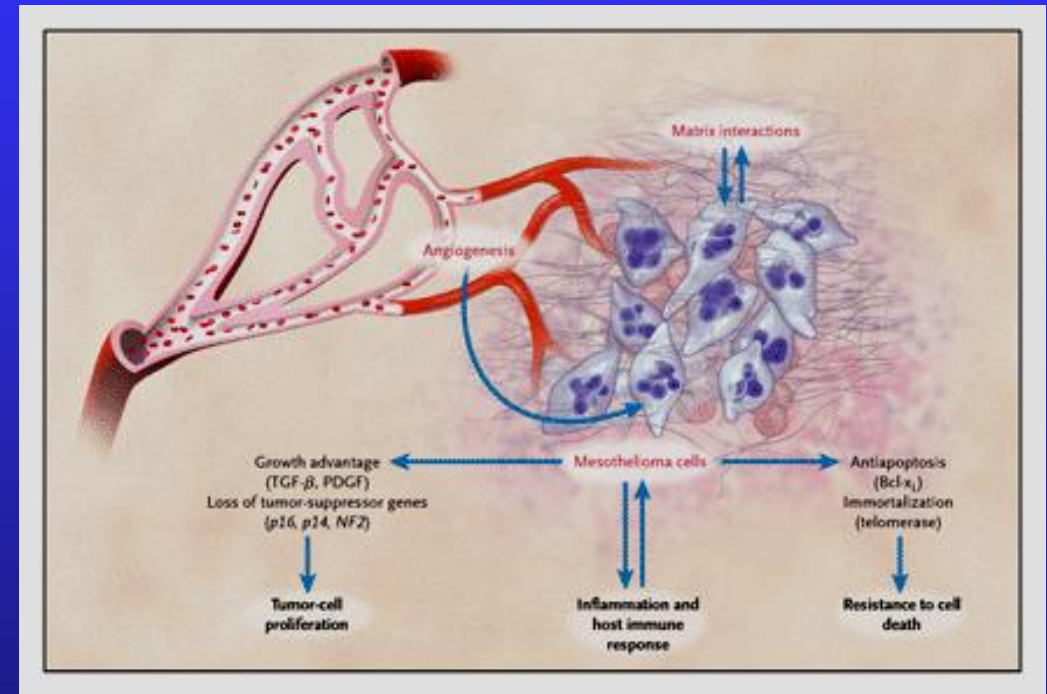
Chimiothérapie de 2nde ligne

TREATMENT	N pts	RR	Survival
Doxorubicin	11	9%	4.5 months
ZD0473	43	0	6.7 months
Oxaliplatin/Raltitrexed	14	0	3.2 months
Doxorubicin versus Cyclophosphamide	6 5	0 0	-
Pemetrexed	28	21	9.8 months
Pemetrexed/Carboplatin	11	18	8.6 months
CDDP/MMC/Irinotecan	10	20	7.3 months
Erlotinib/Bevacizumab	24	0	5.8 months

Directions futures potentielles pour le traitement du MPM

Cibles pertinentes dans la Physiopathologie du MPM

1. Vascularisation Tumorale / Angiogénèse
2. Voies de signalisation cellulaire / Apoptose
3. Réponse immunitaire
4. Division cellulaire



Robinson and Lake. *NEJM* 2005; 353 (15): 1591.

Thérapies ciblées pour le MPM

➤ 2009 ERS/ESTS Guidelines:

- there is a strong pre-clinical rationale in mesothelioma for the use of angiogenesis inhibitors (VEGF inhibitors...) and/or pro-apoptotic drugs (HDAC inhibitors...) in combination with standard therapies
- However early data from clinical trials are confusing

➤ ***Immunomodulating agents, targeted biotherapies and vaccines*** should not be used in the treatment of MPM outside clinical trials (1C)

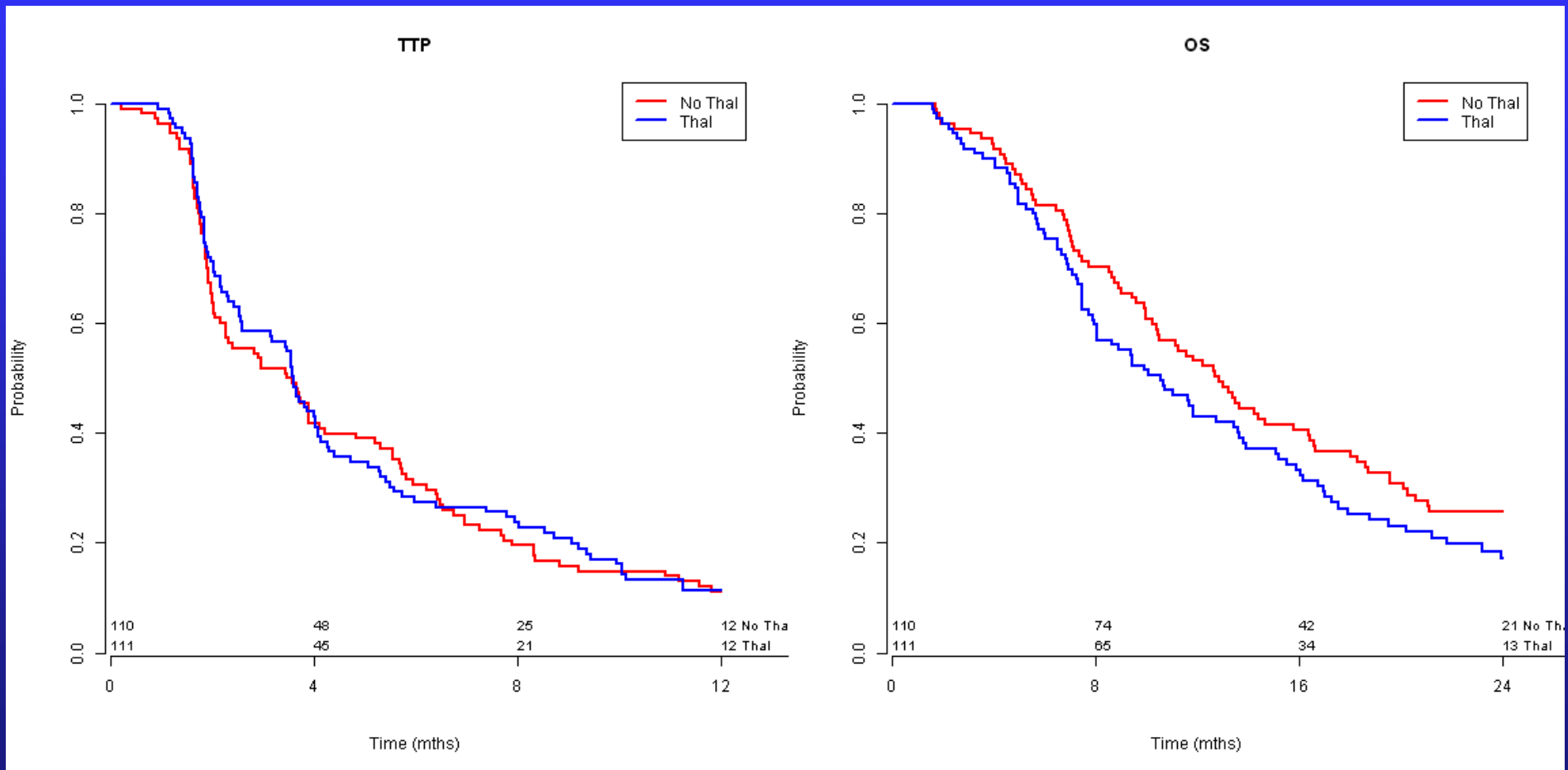
➤ 2013 Australian Guidelines:

Immunologically based and targeted therapies for patients with malignant mesothelioma should be restricted to clinical trials.

Stratégies ciblant l'Angiogénèse Tumorale du MPM

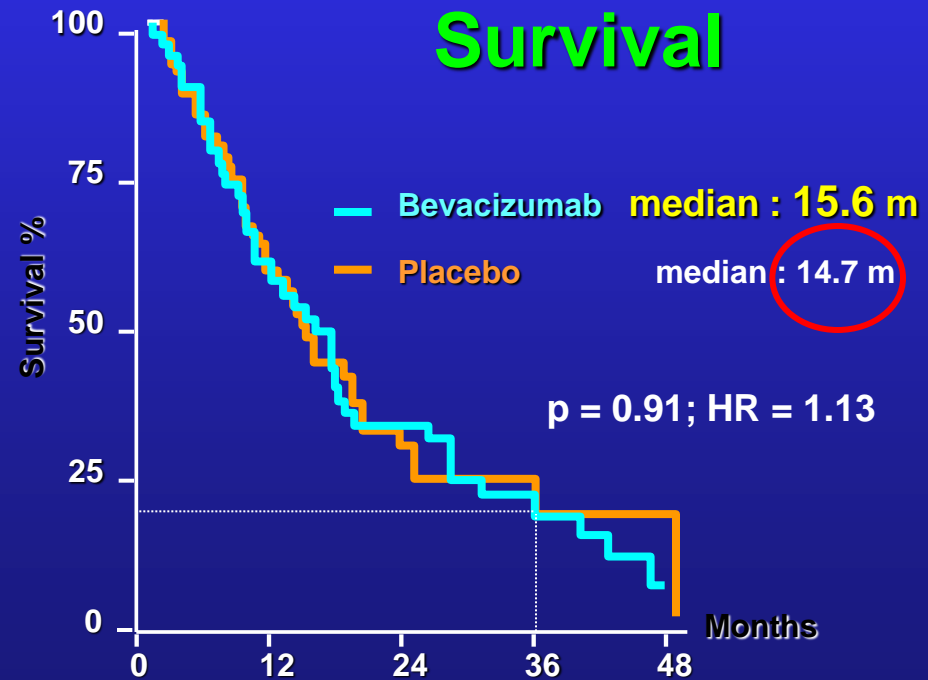
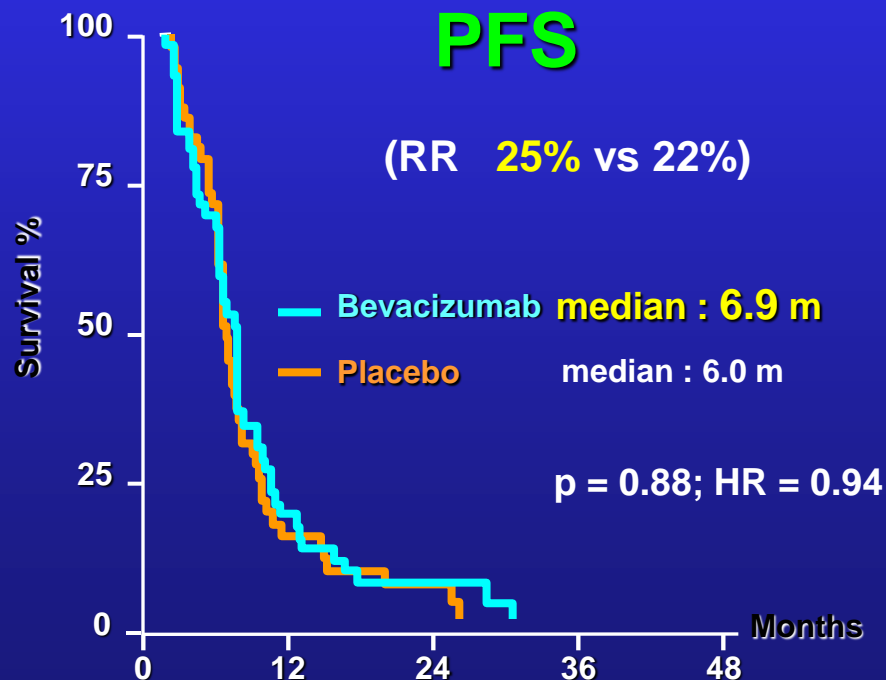
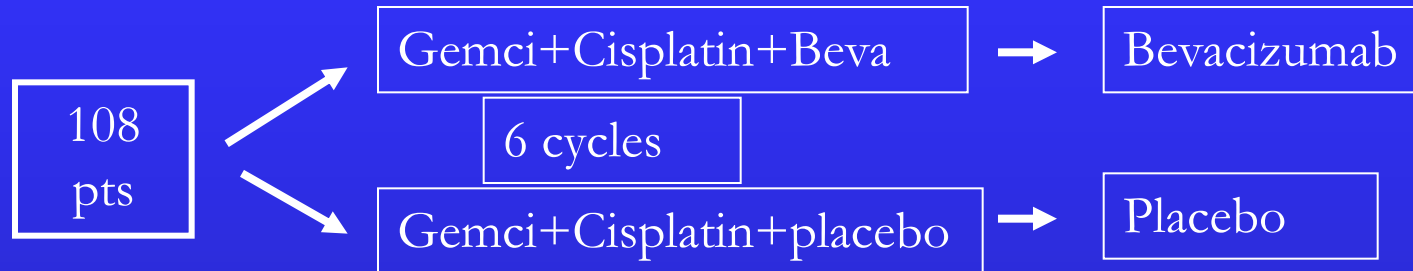
1. Agent anti-angiogénique seul (ou + EGFR TKI) :
essais négatifs
2. Maintenance (seule) avec anti-angiogéniques : idem
3. Combinaison chimiothérapie avec anti-angiogéniques

Thalidomide as maintenance Phase III randomized study

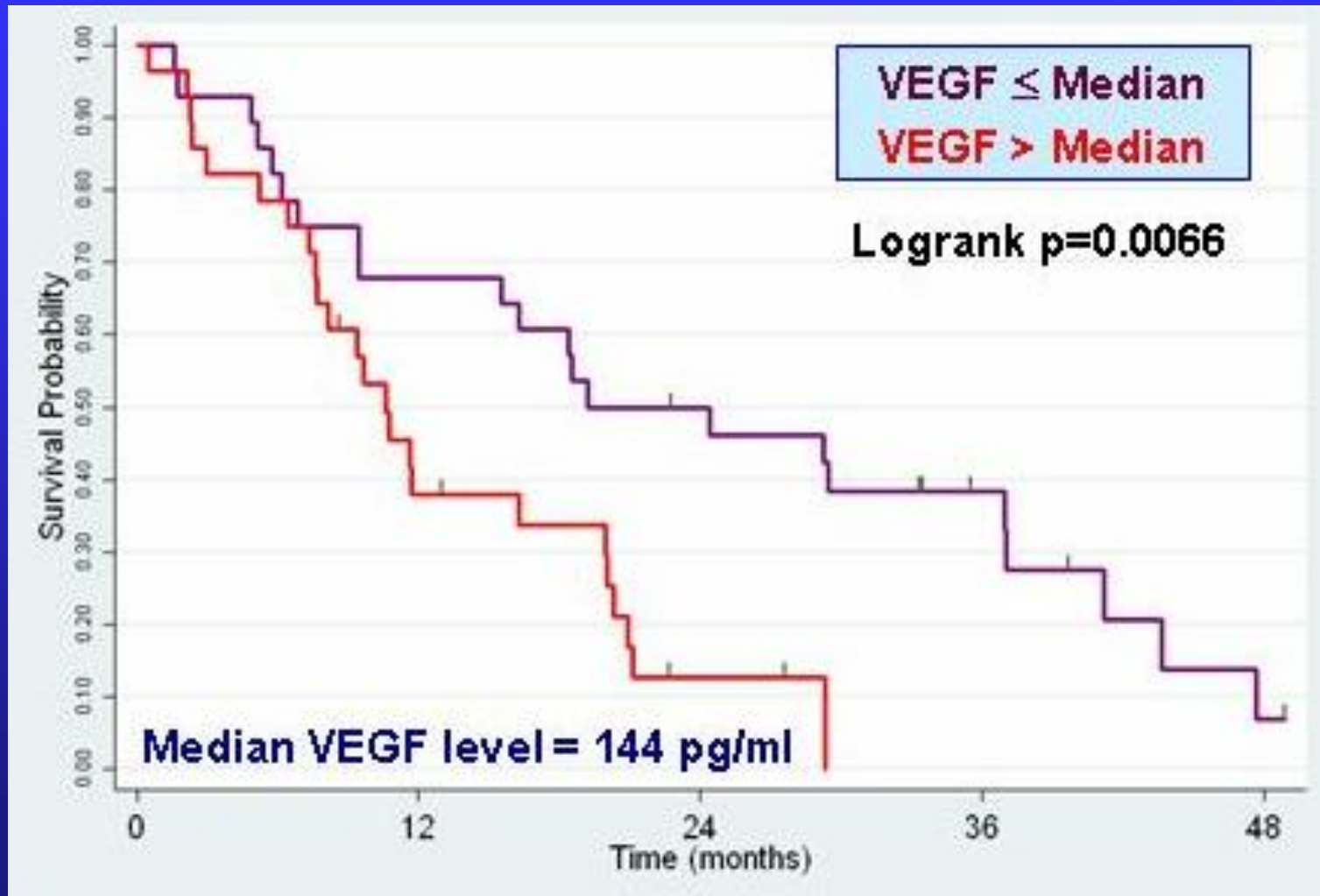


Double-blind, Placebo-controlled Randomized Phase II trial of Bevacizumab in MM : tendances intéressantes mais pas d'amélioration significative de la PFS (obj principal) ou OS avec le Beva

[Kindler et al, WCLC 2007 and *J Clin Oncol* 2012]



Survie globale selon le taux sanguin initial de VEGF



Protocol IFCT-GFPC-ELCWP 0701: MAPS

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study

Phase 2-3

- **Malignant Pleural Mesothelioma**
Histologically proved (Thoracoscopy ++)
- PS= 0-2
- No cardiovascular comorbidities
- Chemo-naive pts

CT-scan Q 2 cycles



A

Pemetrexed 500 mg/m² D1

Cisplatin 75mg/m² D1

x 6

Q21D

No cross-over allowed

B

Pemetrexed 500 mg/m² D1

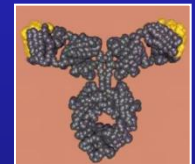
CDDP 75mg/m² D1

x 6

Bevacizumab 15 mg/m² D1

In SD/PR patients, maintenance with

Bevacizumab 15 mg/m² until progression



- Primary goal: - Phase 2: Disease control rate (DCR) at 6 months
- Phase 3: Overall Survival (OS)

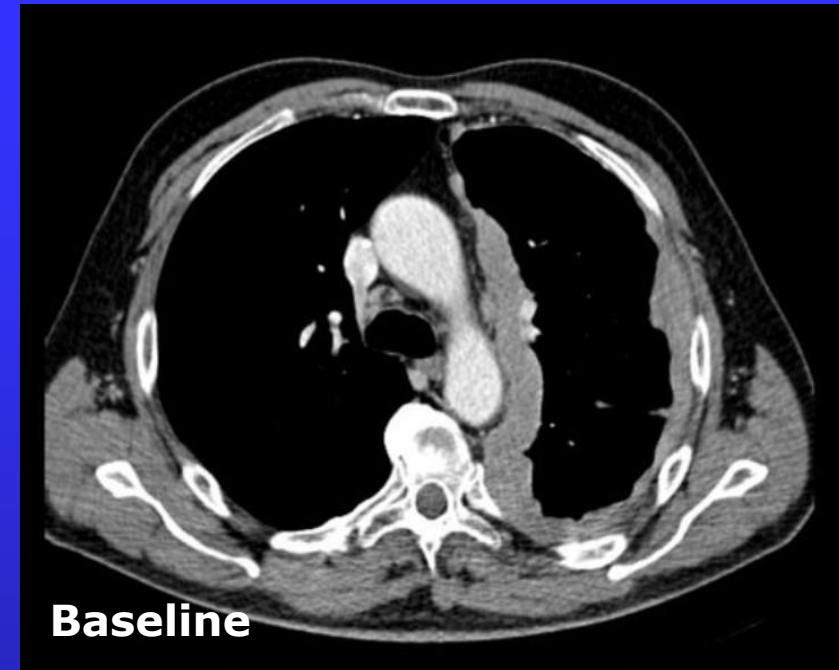
Efficacité

Response rate at 6 months	Arm Pem-cis (n=46)	Arm Pem-cis-Beva (n=47)
Complete Response (CR)	3 (6.52%)	1 (2.13%)
Partial Response (PR)	13 (28.3%)	17 (36.2%)
Stable Disease (SD)	5 (10.9%)	9 (19.1%)
Progressive Disease (PD)	23 (50.0%)	12 (25.5%)
Non Evaluable (NE)	2 (4.3%)	8 (17%)
Disease-Control Rate at 6 months	Arm Pem-cis (n=46)	Arm Pem-cis-Beva (n=47)
Disease-Control Rate (DCR)	21 (45.7%)	27 (57.4%)
Progressive Disease (PD)	23 (50.0%)	12 (25.5%)
Non Evaluable (NE)	2 (4.3%)	8 (17%)

MAJOR AND EARLY RESPONSES OBSERVED



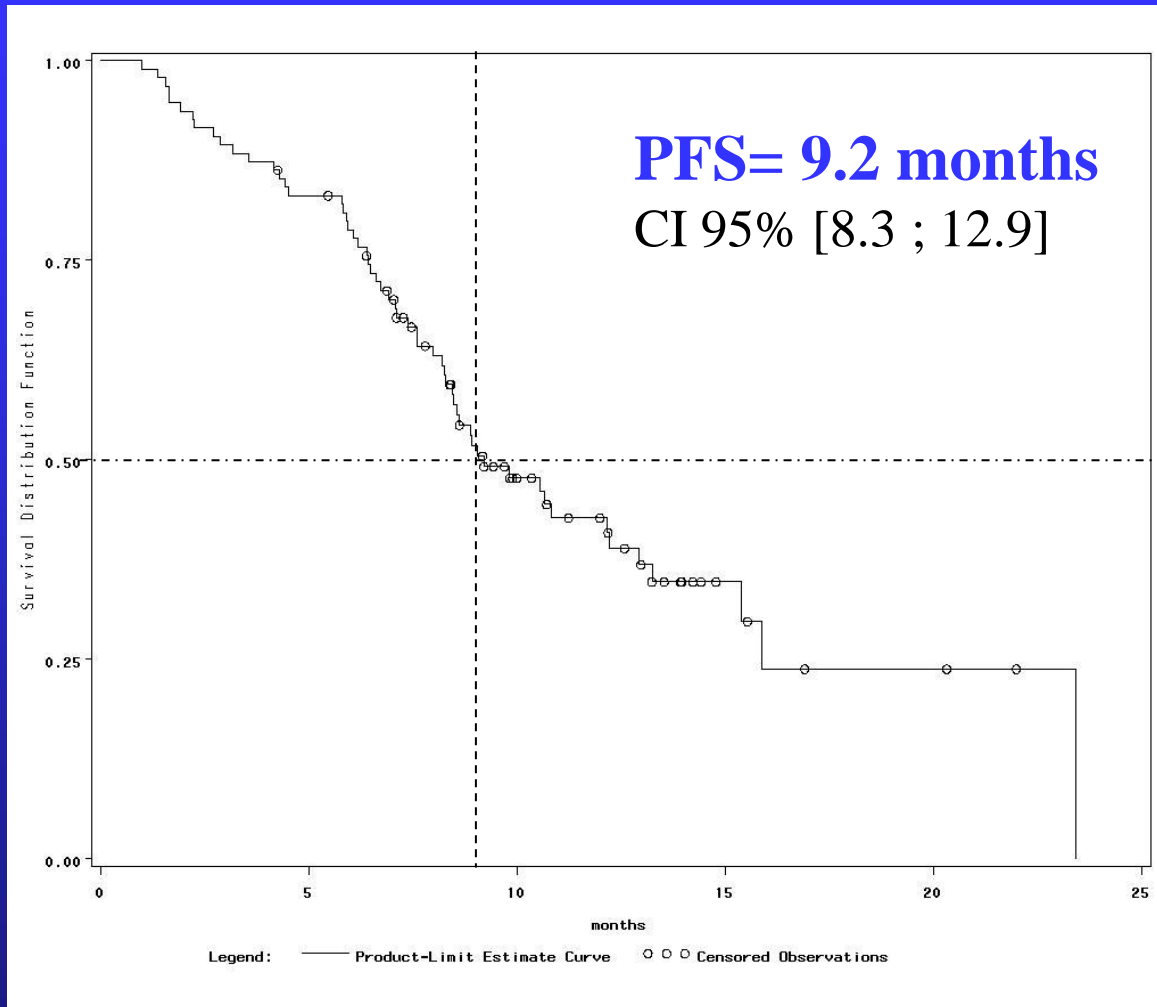
2 cycles of Pem-Cis-Bev



2 cycles of Pem-Cis-Bev



MAPS: Progression-Free Survival, both arms combined



Compares favorably with Kindler's phase 2 trial
PFS = 6.4 months (both arms combined: gem-cis and gem-cis-beva)

WCLC Seoul 2007

	Total (n=95)
Events	56 (58.9%)
Median PFS (month)	9.2 months , CI95% : [8.3 ; 12.9]
PFS at 6 months	78.8% CI95% [69.1% ; 85.8%]
PFS at 1 year	42.7%, CI95% [31.7% ; 53.3%]

Résultats phase III (OS) très attendus !

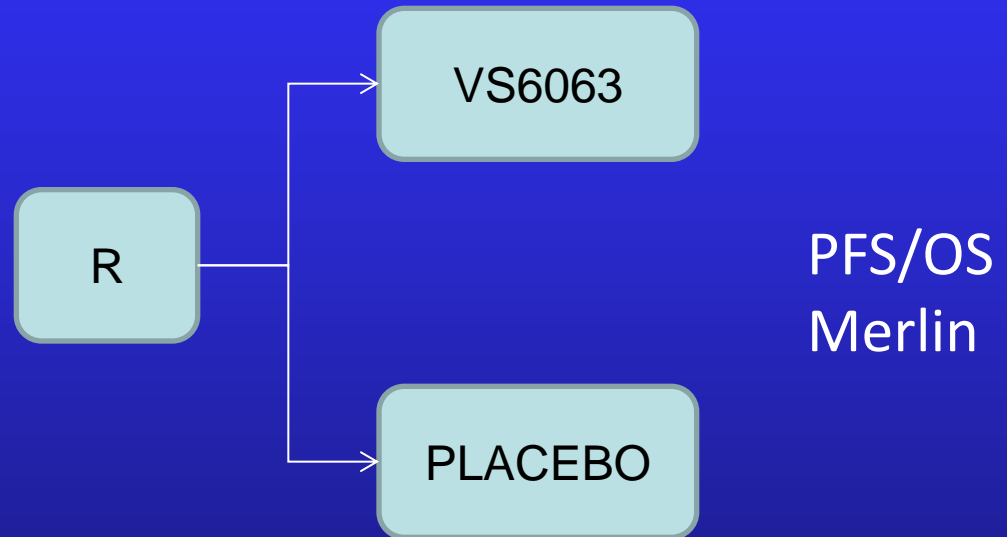
Voies de signalisation cellulaire / Apoptose

- Un MPM peut être induit chez la souris KO en inhibant l'expression des gènes suivants :
 - **P53**
 - **P16^{INK4A}**: 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 en cours*
- 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

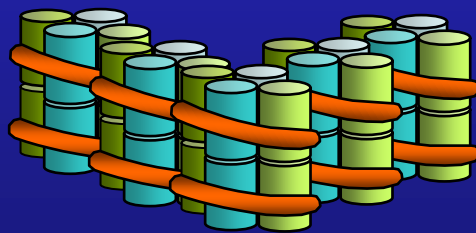


Study initiated September 2013
Oral administration 2 x 400 mg daily
(PI France : A Scherpereel)

Histone deacetylase inhibiteurs (HDACi) : une classe prometteuse de drogues anti-tumorales

- *Différentes enzymes* : classes I, II and IV = cibles les plus explorées
- *Différents mécanismes pour leur effet anti-tumoral* :
 - Induction de l'Apoptose par modulation de la transcription des gènes
 - Inhibition de l'angiogénèse, mobilité et invasion des cellules tumorales
- *Données cliniques* : plusieurs agents testés (spécifiques ou pan HDACi) :
 - Vorinostat approuvé par la FDA dans le lymphome cutané à cellules T
 - Mésothéliome: essais phases II-III (SAHA/Vorinostat vs BSC) : échec !...
 - Cancer pulm : CT+Vorinostat, Panobinostat ou acide valproïque (VA)

Chromatine déacétylée (« fermée »)



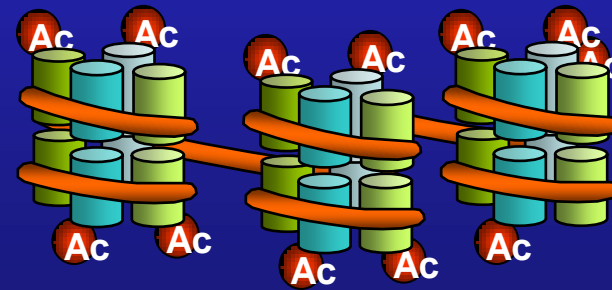
Pas d'expression de gènes

HAT
➔

➔
HDAC

VA

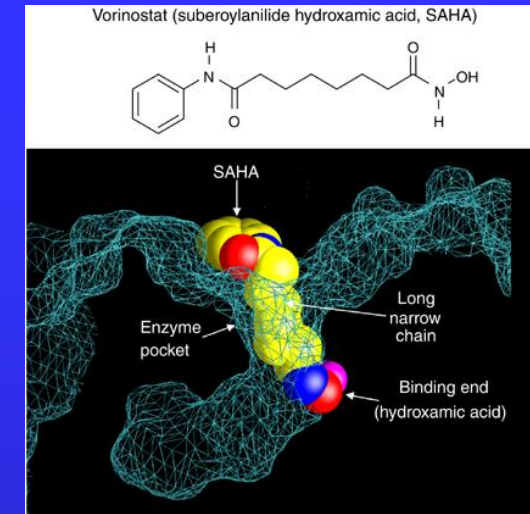
Chromatine acétylée (ouverte aux FT)



Expression des gènes

Largest phase II/III trial in MPM: Vorinostat (SAHA) vs placebo

- > 6 years to recruit 660 patients progressing after 1 or 2 lines of chemotherapy (including Cis-Pem)
- **Main objective - OS: HR = 0.98 ⇒ vorinostat = placebo !**
- Toxicity: no significant difference between the 2 arms for grade 3-5 AE
- PFS: mild advantage for vorinostat / placebo: HR= 0.75 (p<0.001)
- RR : 2 pts with vorinostat vs 1 with placebo (p= 0.6)
- QoL (% change in LCSS-Mesothelioma Dyspnea Score and FVC at 12 weeks of treatment): No difference

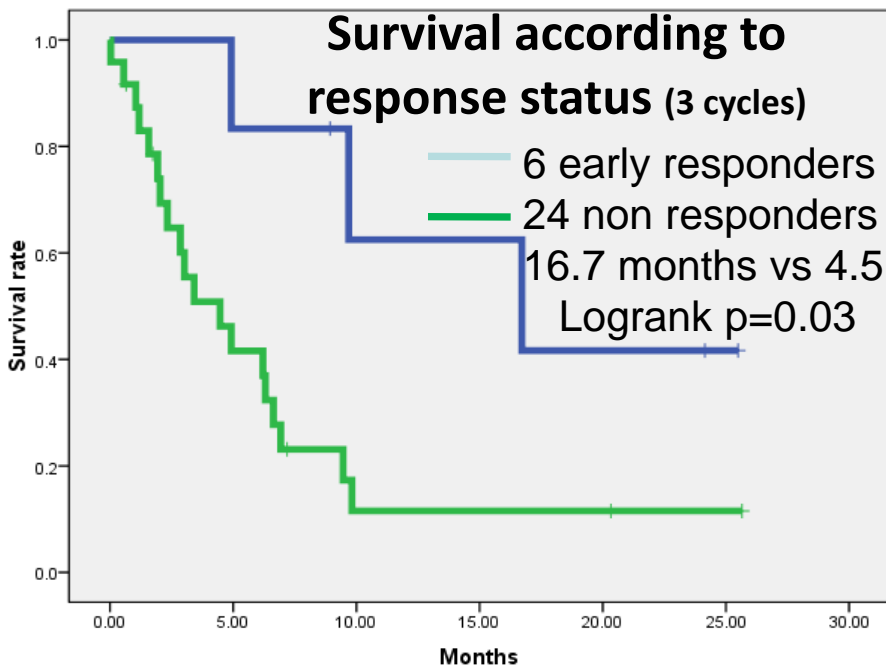
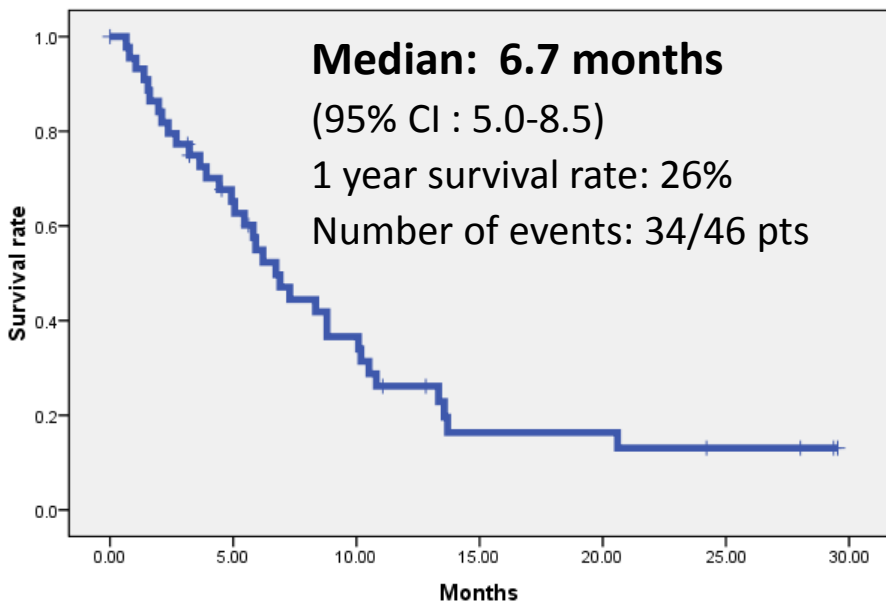


European Lung Cancer Working Party (ELCWP) 01062

trial: a phase II study to assess valproic acid plus doxorubicin in refractory or recurrent MPM

- Maximum 6 cycles of VA+D; assessment after 3 and 6 cycles
- **Primary endpoint** = response rate (RR) : goal reached
- **Secondary endpoints:**
 - Survival
 - toxicity of the VA + D combination
 - prognostic value of FDG-PET
 - tissue and serum samples for further biomarkers assessment
- **46 patients:** 69 years (51-80); 73% Male; 80% epitheloid; median Karnofsky PS 80 (60-100); stage IV n=13 (29%); at least 1 previous line chemotherapy (C/P)

Overall Survival



<i>Response evaluation</i>	<i>After 1 to 3 cycles (%)</i>	<i>After 1 to 6 cycles (%)</i>
Partial response	6 (13%)	7 (16%)
Stable disease	10 (22%)	4 (9%)
Progression	20 (44%)	25 (56%)
Early death by malignant disease	1 (2%)	1 (2%)
Early death by toxicity	2 (4%)	2 (4%)
High toxicity and stop	4 (9%)	4 (9%)
Inevaluable, Loss to follow-up or refusal	2 (4%)	2 (4%)

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]

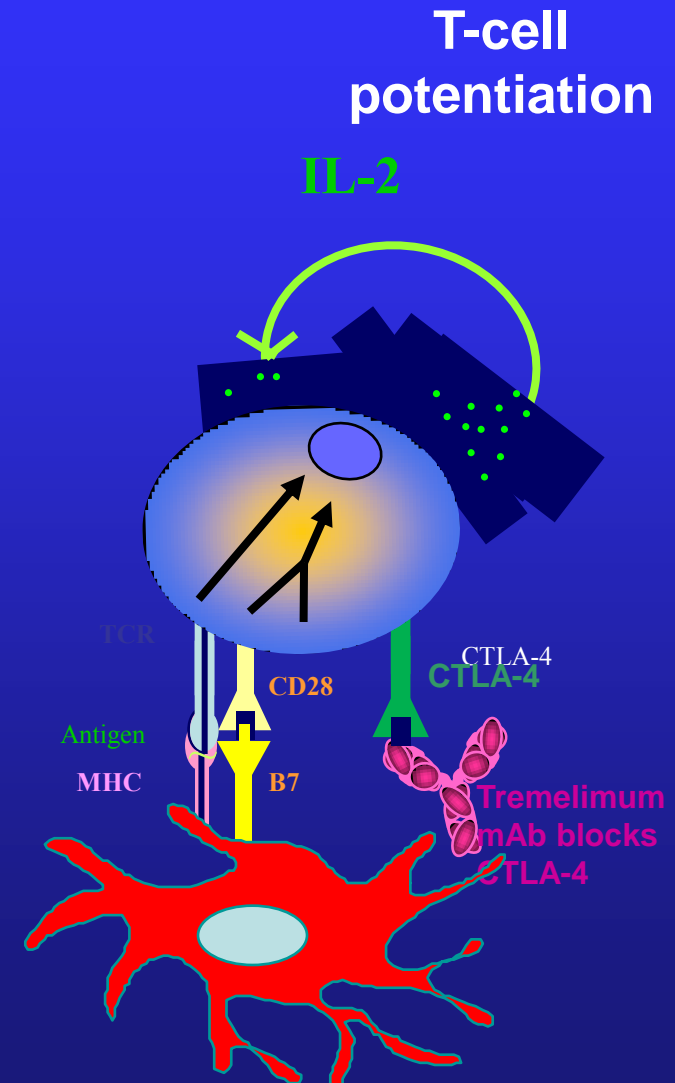
Marqueurs du MPM et autres cibles tumorales potentielles - Immunothérapie

- Cyclo-oxygenase 2 (**COX2**), over-expressed in 59–100% of MPM tumor samples (IHC): *ongoing trials with **COX2 inhibitors***
- **Anti-CTLA-4 Ab**, stimulating the T cell immune response : *ongoing*
- **Anti-PD-1/PD-L1 Ab**, stimulating the T cell immune response : *ongoing*
- **Measles Virus Vaccine** : *ongoing phase 1 trial – Mayo Clinic (USA)*
- **Mesothelin**: immunotoxin SS1P: promising results from R Hassan et al
(*WCLC 2013 and Sci Transl Med. 2013*)

Ac Monoclonal anti-CTLA-4

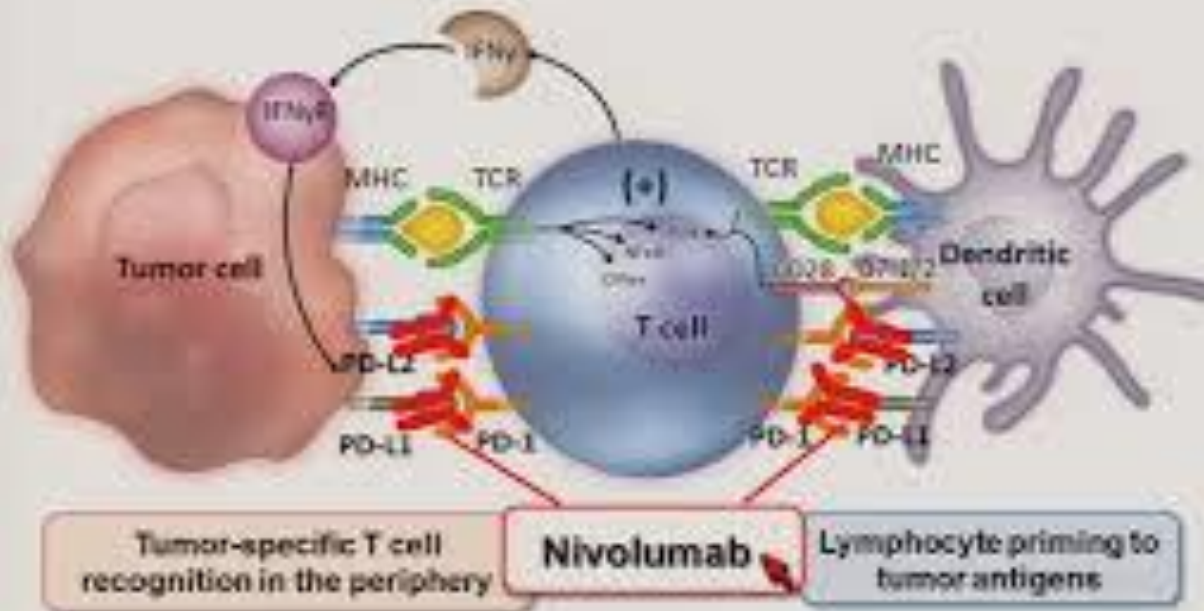
Tremelimumab is a fully human anti-CTLA-4 mAb that **potentiates the anti-tumor immunity**.

- Tremelimumab is active in different tumor types, and induces **lasting clinical benefit** (even after initial progression disease); potential late response
- Tremelimumab treatment is commonly associated with a **new syndrome of autoinflammatory side effects (irAEs)** resulting directly from its mechanism of action
- clinical trial (MedImmune) : **anti-CTLA-4 vs placebo in 2nd or 3rd line MPM patients (after Plat/Pem failure); n = 642** (PI France : A Scherpereel)

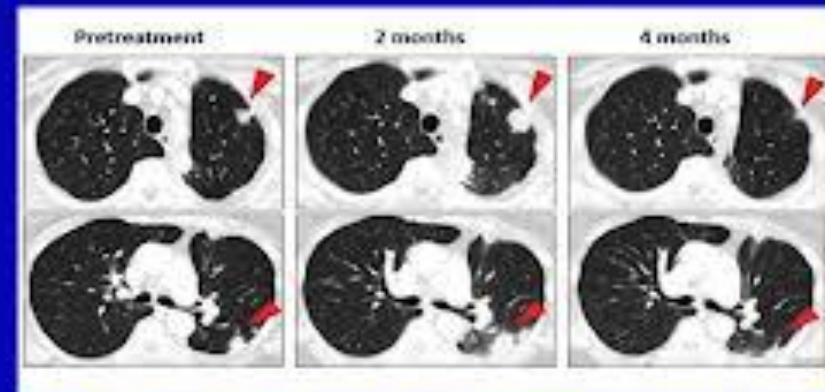


Ac anti-PD-1 (Nivolumab, BMS-936558)

Role of the PD-1 pathway in suppressing anti-tumor immunity



Response of Metastatic NSCLC (BMS-936558, 10mg/kg)



- Initial progression in pulmonary lesions of a NSCLC patient with non-squamous histology was followed by regression

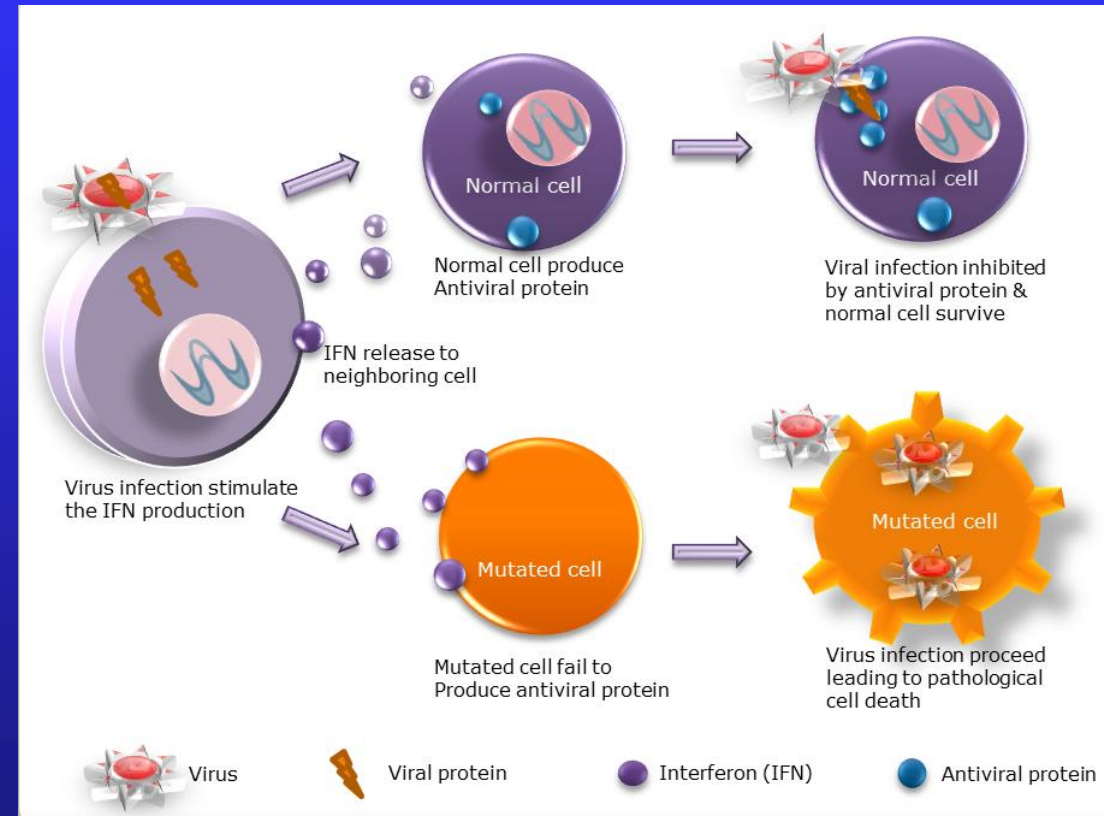
Efficace dans le CBNPC

... aussi dans le MPM ??!

→ Essais en cours + CT (USA) ou prochainement en France (IFCT) seul en 2/3^{ème} ligne (A Scherpereel, G Zalcman)

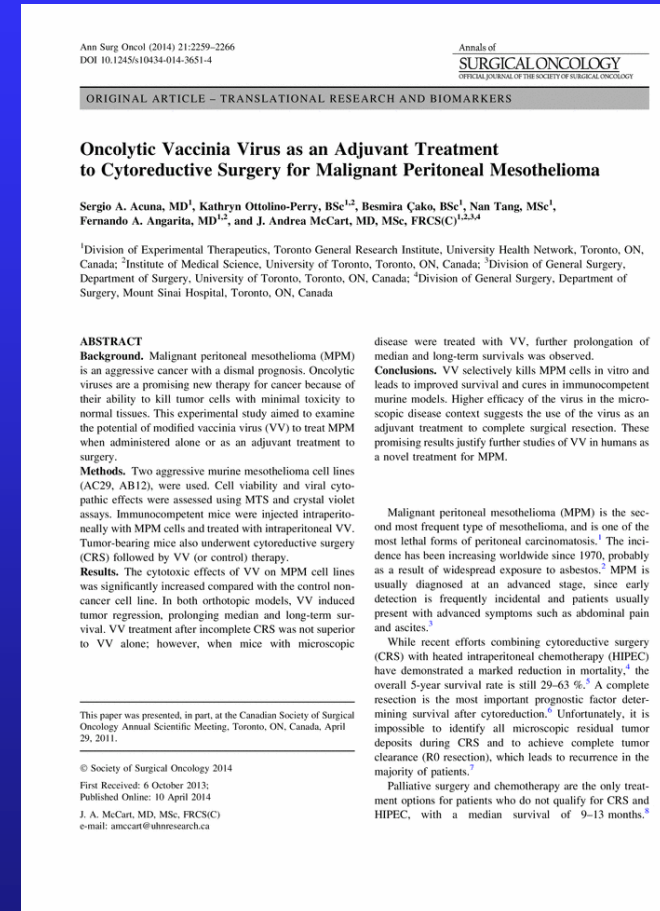
Virus de la Rougeole contre MPM

- **Oncovirothérapie:** utilisation d'un virus compétent pour le traitement du cancer
 - **Virus oncolytique** : souche atténuée du virus de la Rougeole dérivé de la lignée vaccinale *Edmonston* (souche *Schwarz*); infection privilégiée des cellules de MPM par surexpression à la surface cellulaire de son récepteur (CD46), par rapport aux cellules mésothéliales normales
 - **Activité oncolytique** (→ *Apoptose*) **ET propriété immunoadjuvante** (via les DC (CPAg), effet prolifératif sur les CD8 T cells spécifiques de la tumeur) du virus, démontrées sur des cellules tumorales dérivées de pleurésies de patients avec un MPM
- **Essai en France prochainement**



Virus de la Rougeole contre MPM (suite)

- Virus de la Rougeole, modifié (MV-NIS), non toxique mais ciblé et pouvant transporter un agent toxique (ou 1 gène (NIS), concentrant l'iode radioactif (I*) dans les cellules MPM...) → **imagerie non invasive (SPECT/CT) de suivi du patient traité :** si persistance d'une fixation substantielle, possibilité d'une dose additionnelle d'I*
- Données antérieures (toxicité OK, efficacité) dans le glioblastome, le cancer ovarien récidivant, le myélome et le cancer de la prostate
- **Essai de phase I** en cours (36 pts) avec injection du MV-NIS dans la cavité pleurale par un KT (tunnélisé)
- Combinaison avec chimiothérapie → “one-two punch” ?



Messages à retenir (1)



- **Suivre les recommandations 2009 Guidelines de l'ERS/ESTS**, peu modifiées en 2013 par les Australiens
- Une mise à jour est prévue en 2015 par une nouvelle taskforce Européenne (ERS/EACTS/ESTS/ESTRO...)

Messages à retenir (2)



- Toujours beaucoup de questions sur la meilleure stratégie thérapeutique : ttt 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 et standards) et sous quelles modalités ?

⇒ c'est un cancer rare et agressif, nous devons donc travailler tous ensemble pour répondre à toutes ses questions cruciales et développer d'autres outils (bioMol...) et traitements !

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



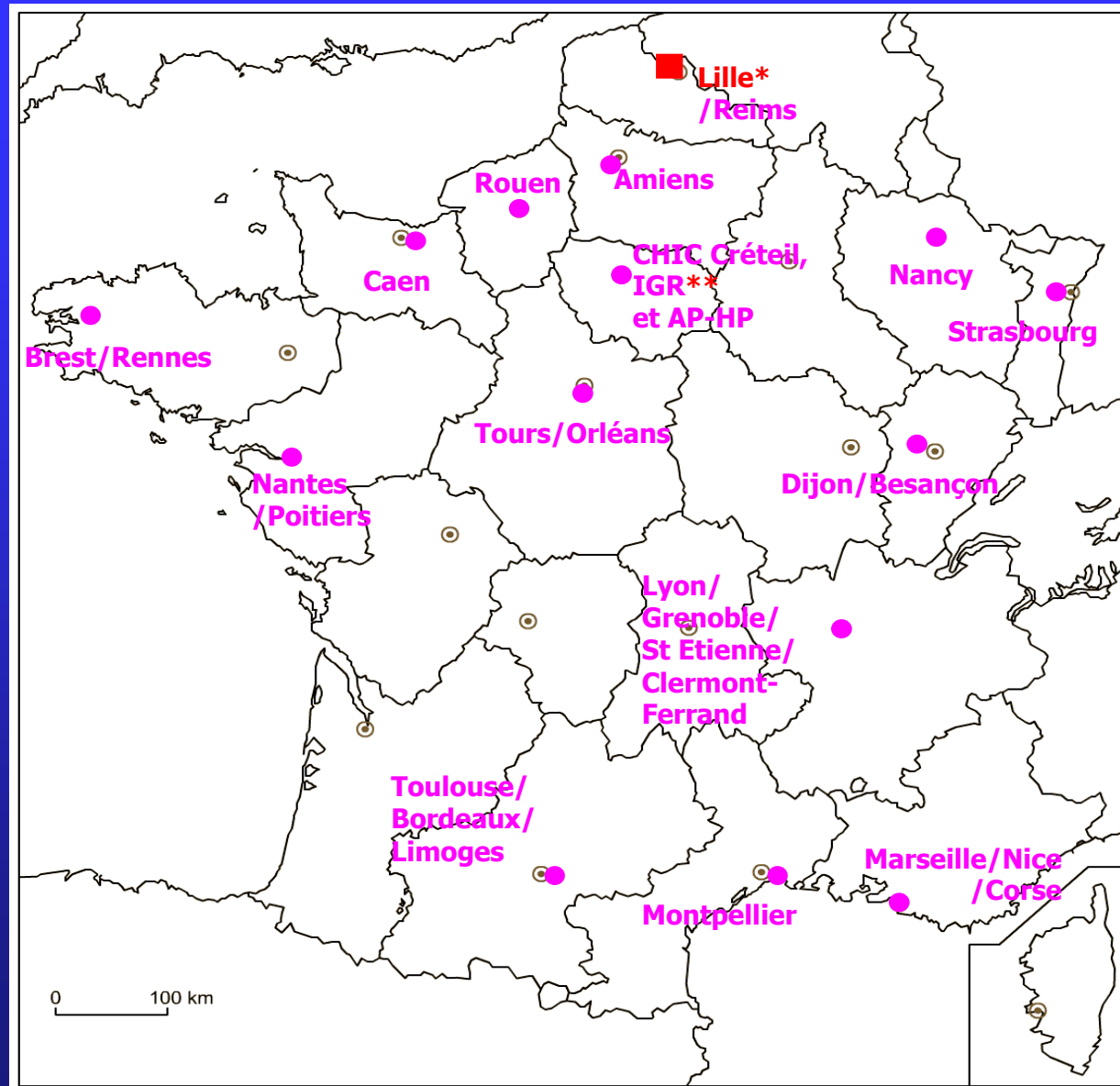


Centre expert National ■

Centre expert Régional ●

BUTS :

- Avis experts par RCP régionales et/ou nationale (submission 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 ...



(démonstration Logiciel au CPLF 2015)

Merci pour votre attention !

Bienvenue au sein de l'IMIG

www.imig.org

prochain meeting à Cape Town, South Africa

21-24 Octobre 2014

