

De l'innovation à l'optimisation des pratiques dans la prise en charge des patients

EXEMPLE DE L'AVASTIN DANS LE CANCER COLO-RECTAL

Pr Marc YCHOU

Montpellier

VEGF RESEARCH MILESTONES

- 1971** | Folkman publishes angiogenic hypothesis
- 1983** | Dvorak shows that tumors secrete a vascular permeability factor
- 1989** | Ferrara of Genentech purifies and clones VEGF
- 1997** | First clinical trials of specific antiangiogenic therapy in cancer patients begin
- 2003** | Results of ongoing Phase III trials anticipated



ANGIOGENESE

Phase dormante ou avasculaire:

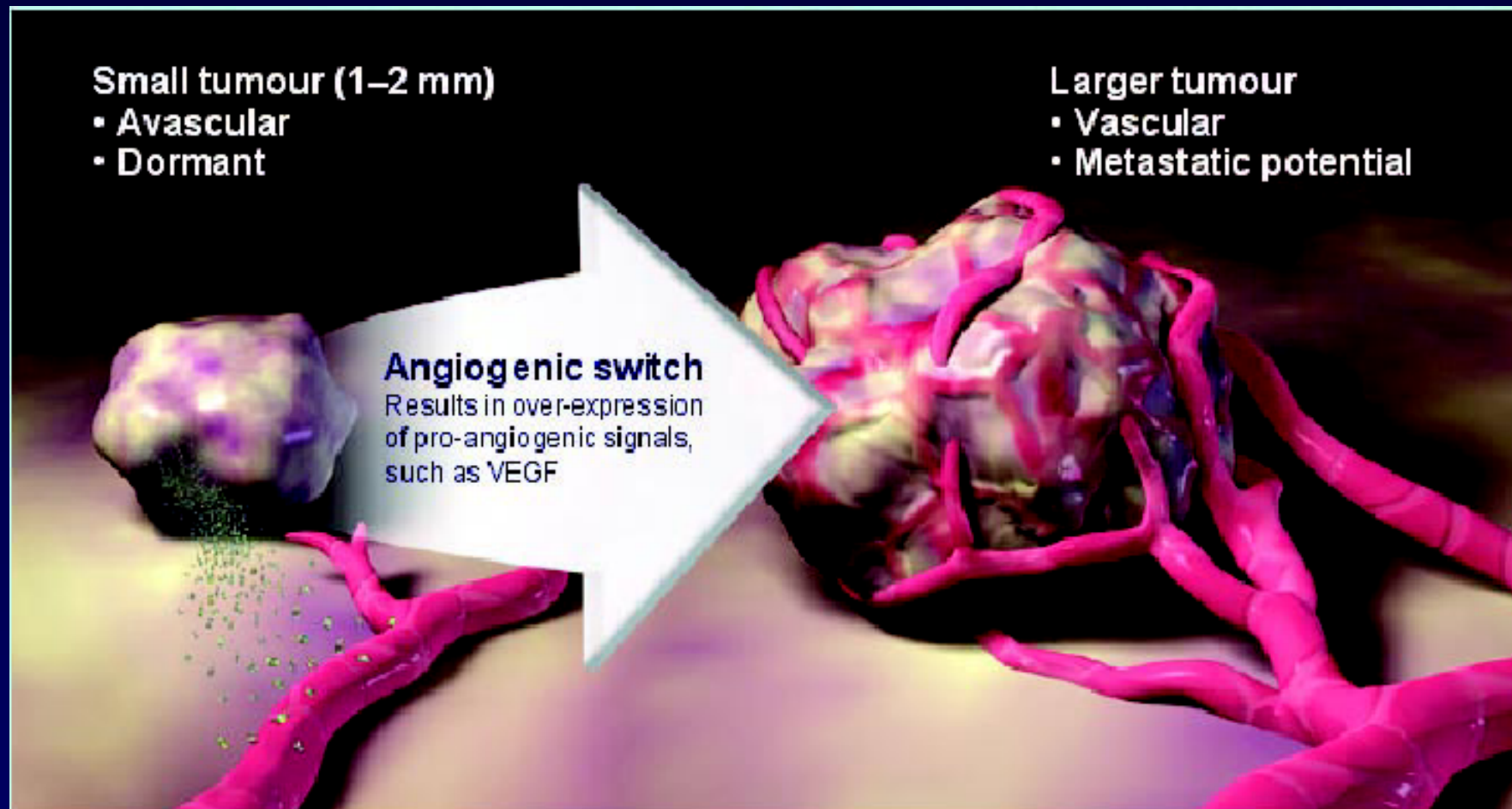
Tumeur de petite taille (diamètre: 1-2 mm)

Phase vasculaire:

Développement de nouveaux vaisseaux

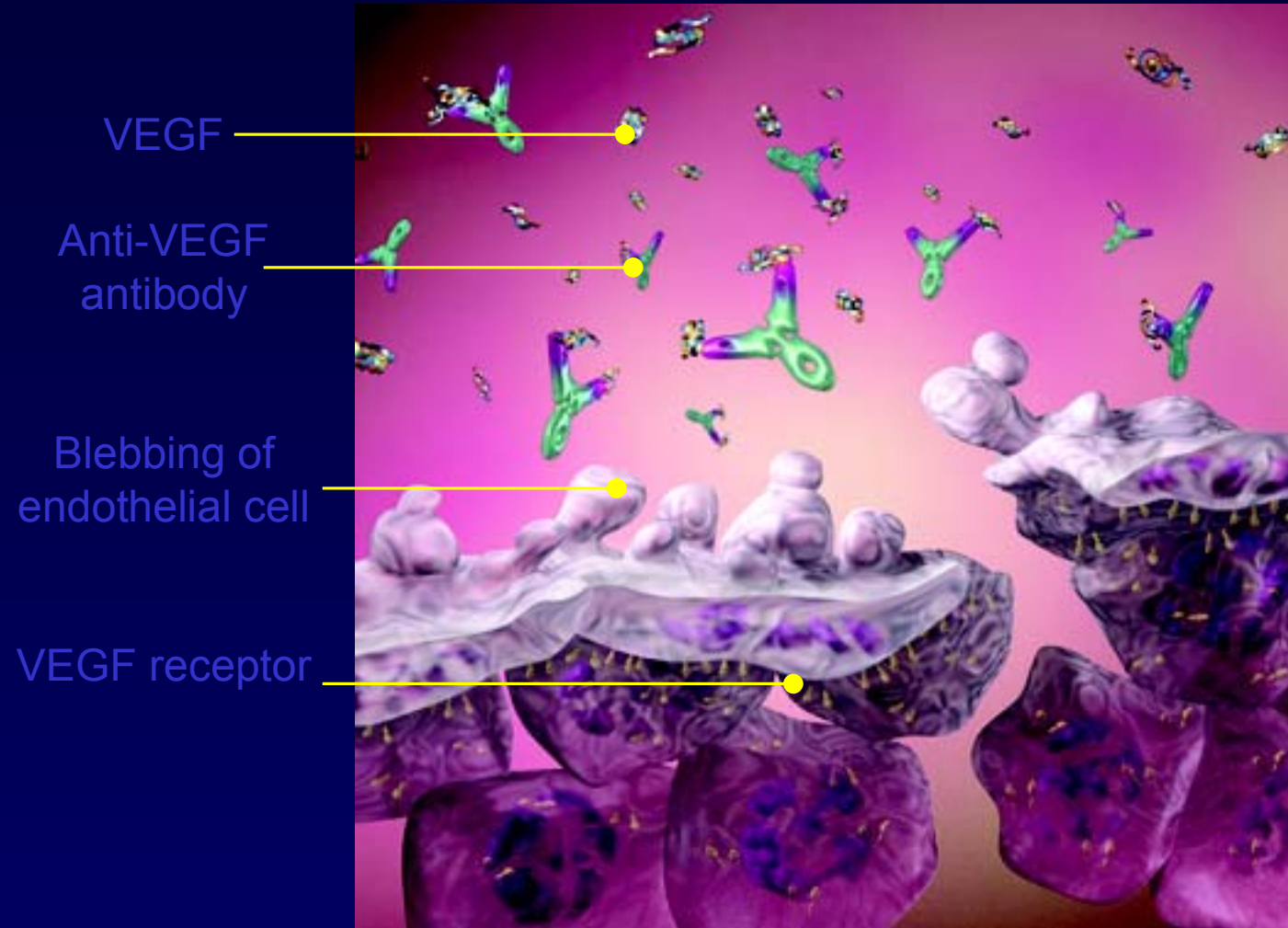
Croissance tumorale locale

Potentiel métastatique



Switch angiogénique résultant de la surexpression de facteurs pro-angiogéniques
(Ex: VEGF)

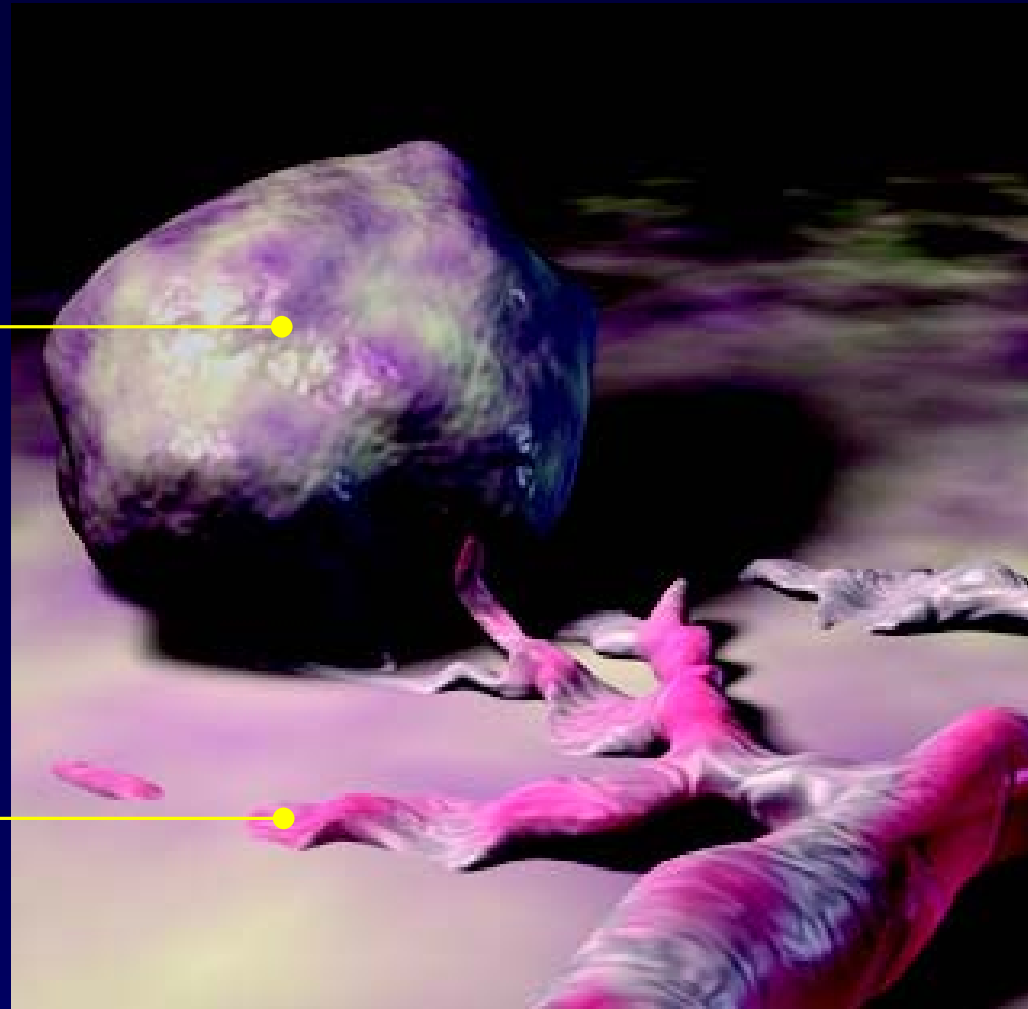
INHIBITING VEGF MAY DISRUPT EXISTING TUMOR VASCULATURE



BLOCKING VEGF MAY CAUSE EXISTING TUMOR BLOOD VESSELS TO REGRESS AND LEAD TO TUMOR SHRINKAGE

Shrinking tumor cell

Regressing vasculature



VEGF

Réseau vasculaire tumoral

**Vascularisation normale:
vaisseaux mères**

Organisée

Imperméable

Vaisseaux matures

Présence de péricytes

Autonomie de Survie



**Néovascularisation
Néovaisseaux issus de
l'angiogenèse**

Désorganisée

Perméable (dilaté)

Vaisseaux immatures

Absence de péricytes

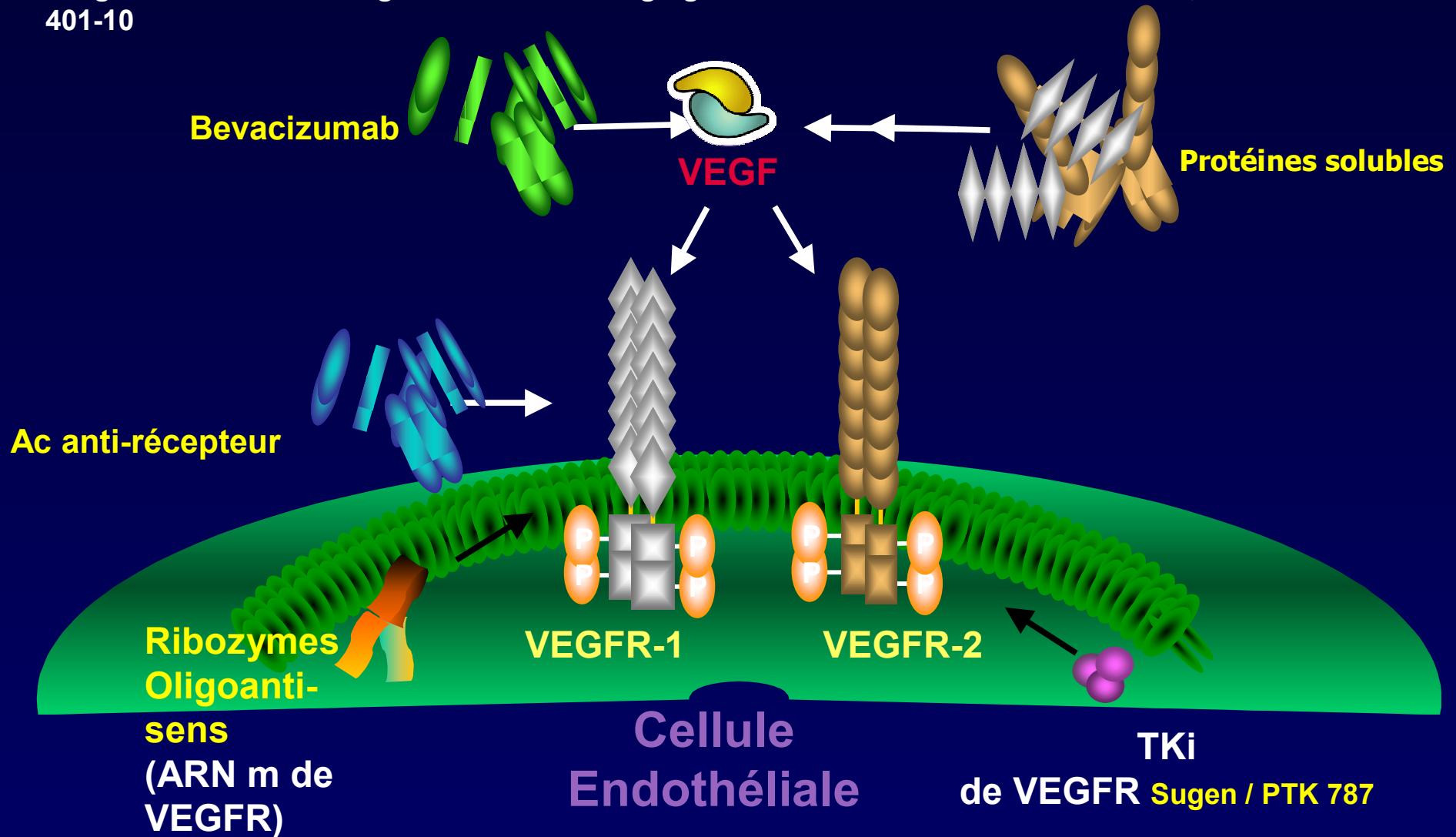
**Survie sous la dépendance du
VEGF**



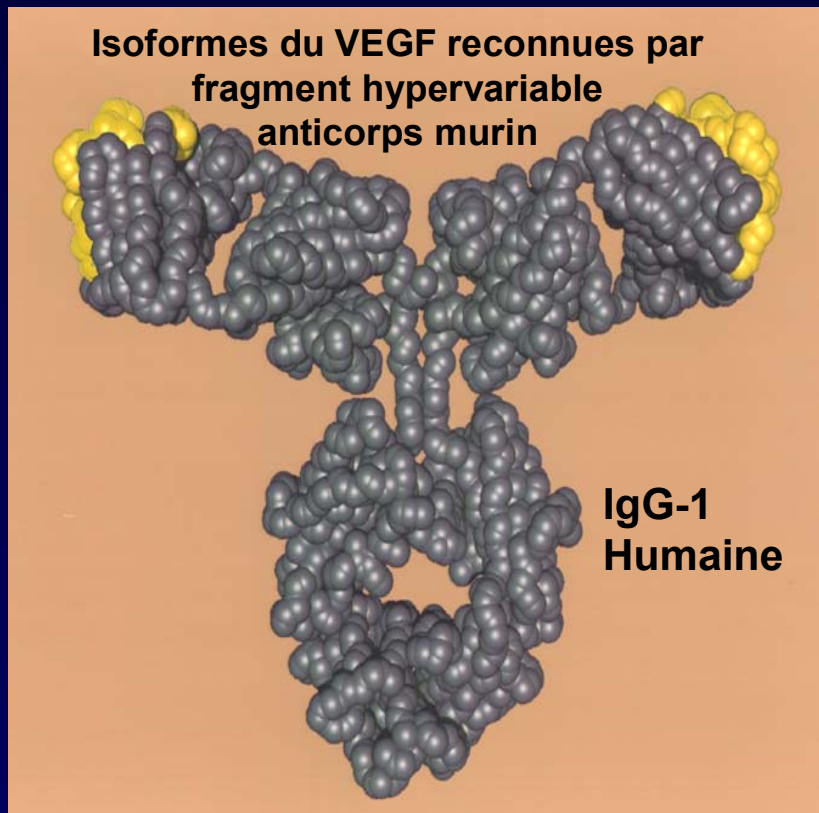
Anti-VEGF

Théorie: Approches anti-angiogéniques

Bergers G. et al. Tumorigenesis and the angiogenic switch- Nat. Rev. Cancer 2003 ; 3 : 401-10



Avastin™ Bevacizumab (Anticorps recombinant humanisé anti VEGF)



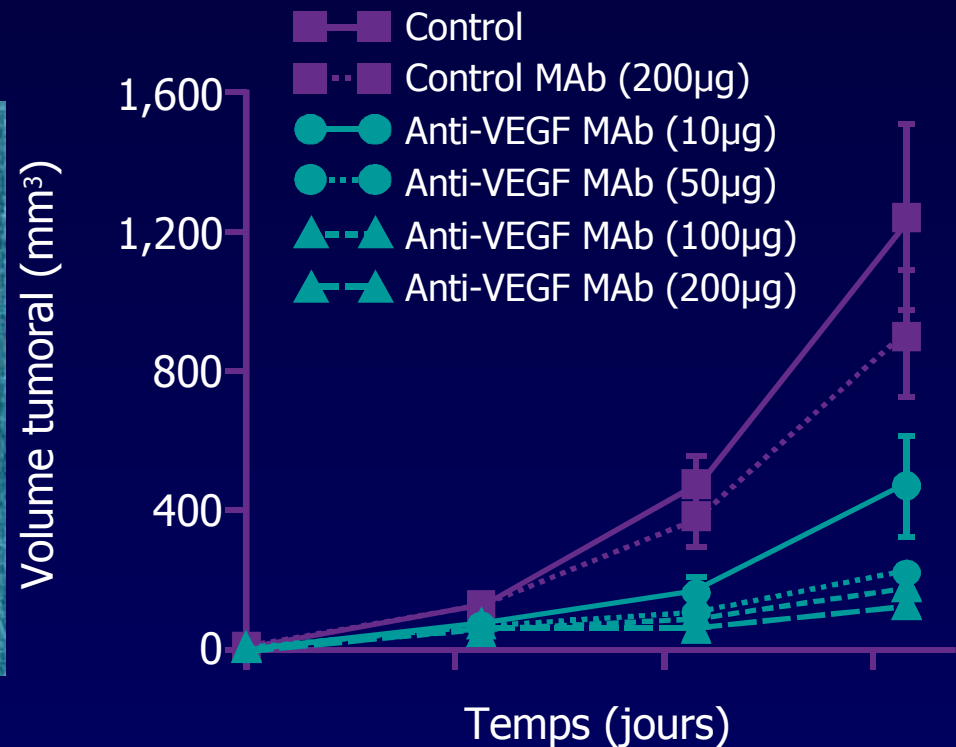
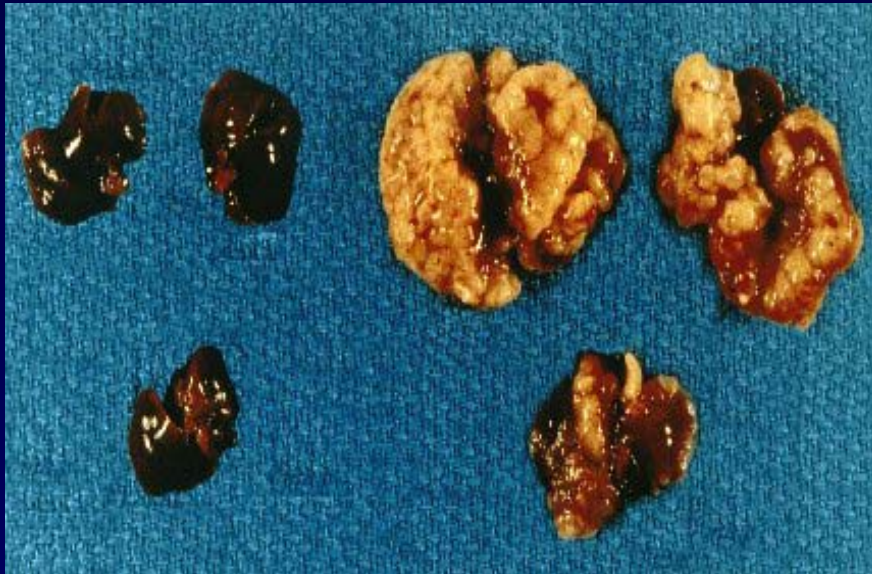
- 93% humain, 7% murin
- Reconnaît tous les isoformes du VEGF
- $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{ M}$
- Demi-vie 17-21 days

Avastin : Evaluation Préclinique

Inhibition de croissance de métastases hépatiques chez la souris nude*

Anti-VEGF MAb

Control MAb



MAb = monoclonal antibody

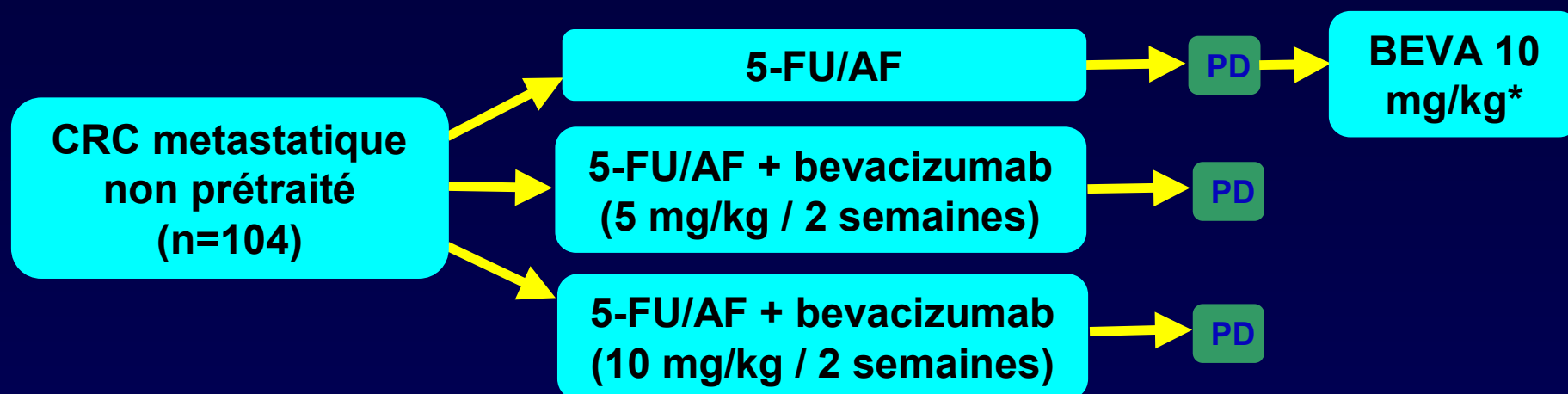
*Murine precursor to bevacizumab

Warren RS, et al. J Clin Invest 1995;95:1789-97

Avastin : CCR métastatiques

AVF0780g : 5-FU/AF +/- Bevacizumab (2 posologies) Etude de Phase II - Schéma

PD = progression de la maladie



Essai multicentrique randomisé contrôlé, n=104, CCR méta non prétraité

Critère de jugement principal : TTP

Critères de jugement accessoires incluant Survie Globale et Durée de Réponse

* Cross-over avec Bevacizumab seul prévu *Kabbinavar F, et al. JCO 2003;21 (1) : 60-65*

Avastin : CCR métastatiques

AVF0780g : Résumé Efficacité

Evaluation	Control (n=36)	5 mg/kg (n=35)	10 mg/kg (n=33)
Taux de réponse	6 (17%)	14 (40%) ^A	8 (24%)
Temps jusqu'à Progression (Median)	5.2 mois	9.0 mois ^B	7.2 mois
Survie (Median)	13.8 mois	21.5 mois ^C	16.1 mois

^A p = 0.03

^B p = 0.005

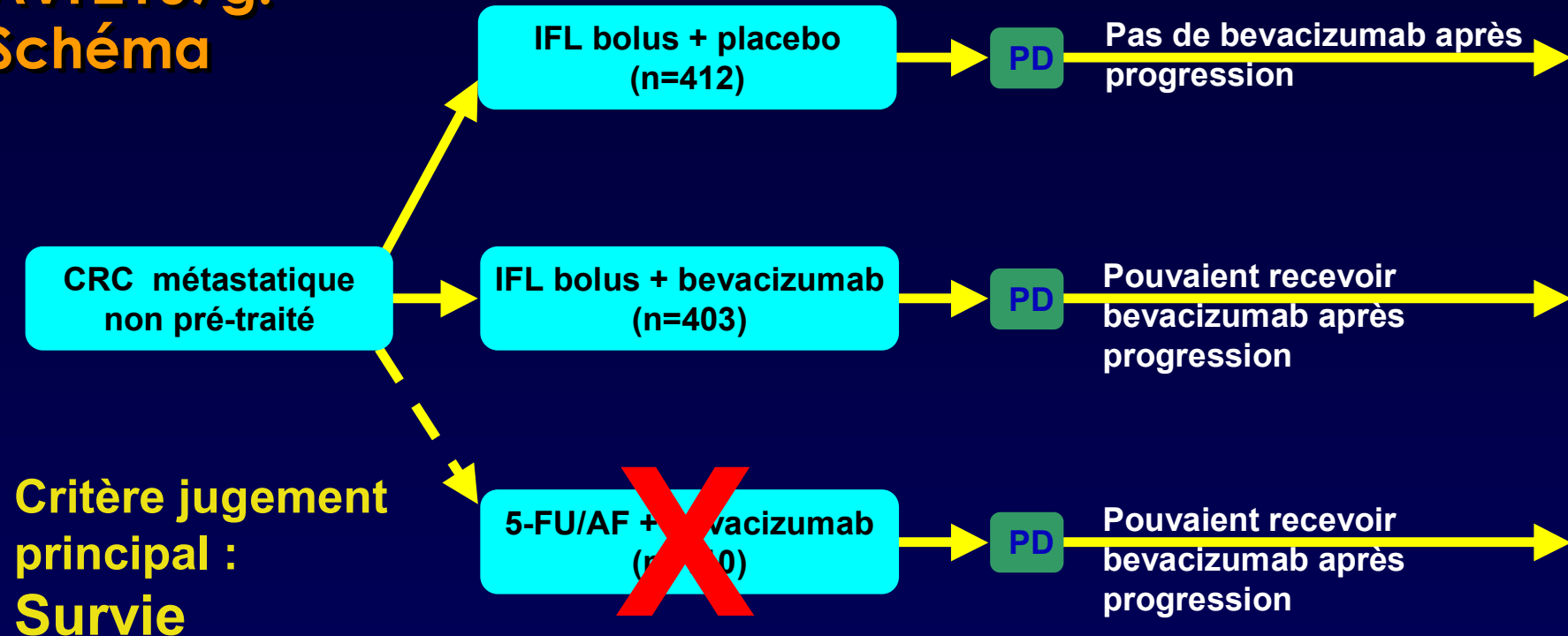
^C p = 0.13

^D Plus deux PRs chez les patients en cross-over

Kabbinavar F, et al. JCO 2003;21 (1) : 60-65

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: Schéma



Critère jugement principal : Survie

IFL

bolus 5-FU 500mg/m²
acide folinique 20mg/m²
irinotecan 125mg/m²
donnés 4/6 semaines

5-FU/LV

5-FU 500mg/m² bolus
acide folinique 500mg/m²
donnés 6/8 semaines

Bevacizumab

5mg/kg toutes
les 2 semaines

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g:

Critères

■ Inclusion

- Cancer colorectal métastatique
- Non prétraité
- Lésions mesurables
- ECOG 0, 1
- Age \geq 18 ans

■ Exclusion

- Adjuvant <12 mois
- Metastases SNC
- Athérosclérose
- Protéinurie > 500 mg/24 hrs
- Traitement anticoagulant, coagulopathie

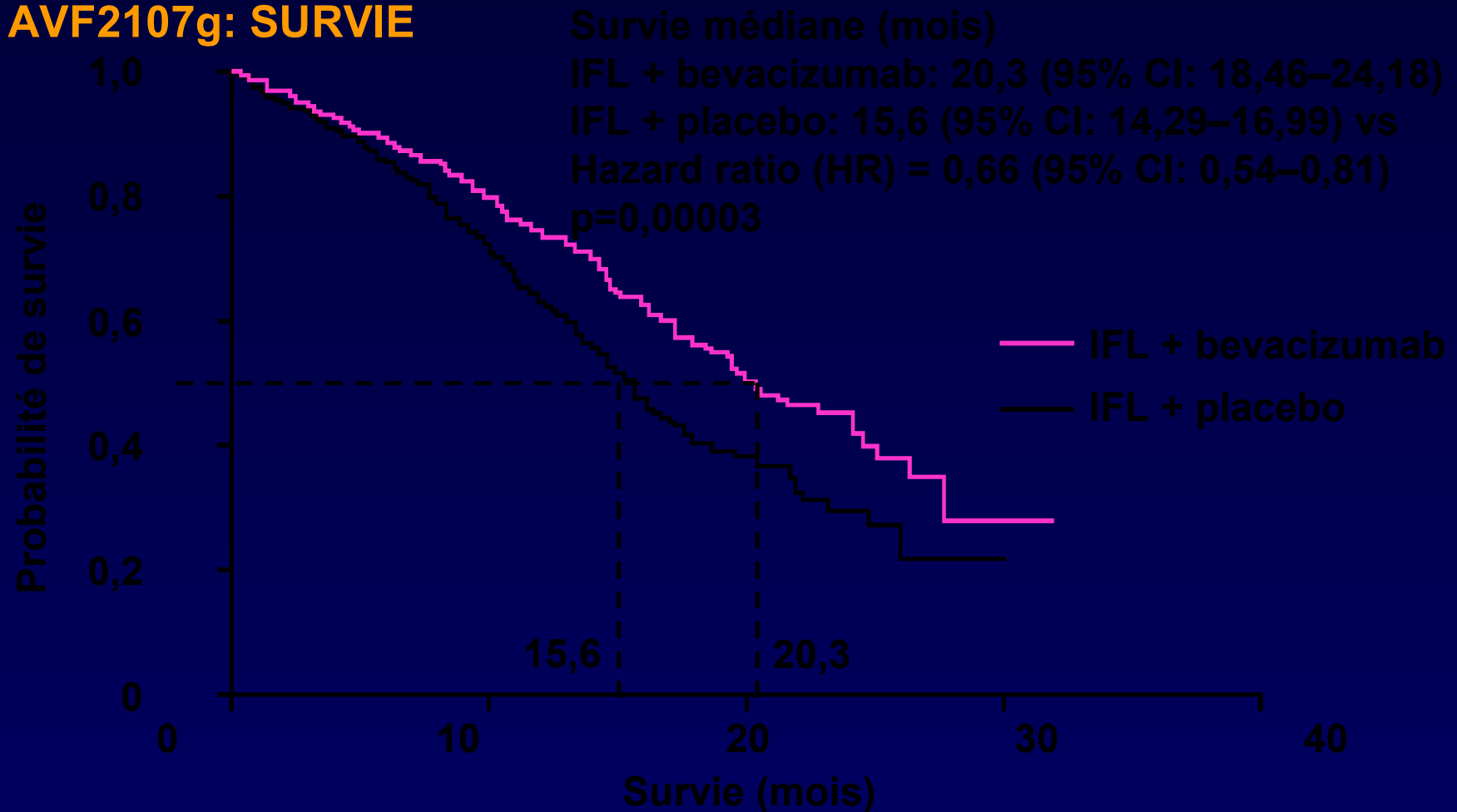
Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: Caractéristiques pts		IFL + Placebo (n=412)	IFL + BV (n=403)
Age – médiane (extr.)		59.2 ans (21–83)	59.5 ans (23–86)
Sex –	M	60%	59%
	F	40%	41%
Race –	Blanc	80%	79%
	Noir	11%	12%
	Autre	9%	9%
ECOG –	0	55%	58%
	1	44%	41%
	2	0.5%	0.2%
Chimio adjuvante		27%	24%
XRT		14%	15%
Site primaire:	colon	81%	77%
	rectal	19%	23%

Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335–42

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: SURVIE



CI = confidence interval

Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: Taux Réponse et Durée

	IFL/Placebo (n=412)	IFL/BV (n=403)
RR	34.7%	44.9%
RC	2.2%	3.7%
RP	32.5%	41.2%
Chi 2 (valeur de p)		0.0029
Durée de réponse	7.1 mois	10.4 mois
Log-rank p		0.0014

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: EI

	IFL/Placebo (n=397)	IFL/BV (n=393)
Tous EI de grade 3/4	74%	85%*
EI conduisant à la sortie de l'étude	7%	9%
EI léthaux	2.8%	2.5%
Mortalité à 60 jours	4.9%	3.0%

*P < 0.01

Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335-42

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: EI liés à IFL

Adjonction du bevacizumab n'augmente pas significativement la toxicité liée à IFL

Patients (%)	IFL + placebo (n=397)	IFL + bevacizumab (n=393)
Diarrhée		
Grade 3/4	24,7	32,4
Leucopénie		
Grade 3/4	31,1	37,0
Vomissements		
Grade 3/4	10,6	7,7

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: EI liés à Bevacizumab		IFL/Placebo % (397)	IFL/BV % (393)
Saignements	Grade 3	2.5%	2.3%
	Grade 4	0	0.8%
Events thrombo-embolique		16.1%	19.3%
	TVP	6%	9%
	EP	5%	4%
	IM	0.8%	1.5%
Hypertension		8.3%	22.4%*
	Grade 3	2.3%	10.9%*
	Grade 4	0	0
Protéinurie		21.7%	26.7%
	Grade 3	0.8%	0.8%
	Grade 4	0	0

*P < 0.01

Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335-42

Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: Perforation gastro-intestinale (GI)

	IFL + placebo (n=397)	IFL + bevacizumab (n=393)
Toutes perforations GI	0	1,5%

Bras IFL + bevacizumab

- Pneumopéritoine sur ASP ne nécessitant pas de chirurgie *
- Ulcère gastrique perforé *
- Perforation colique associée à une carcinose *
- Perforation colique associée à un abcès abdominal †
- Occlusion du grêle, abcès et perforation du côlon transverse
- Occlusion du grêle, nécrose iléale et perforation

Les perforation gastro-intestinales, bien que peu fréquentes nécessite une surveillance spécifique

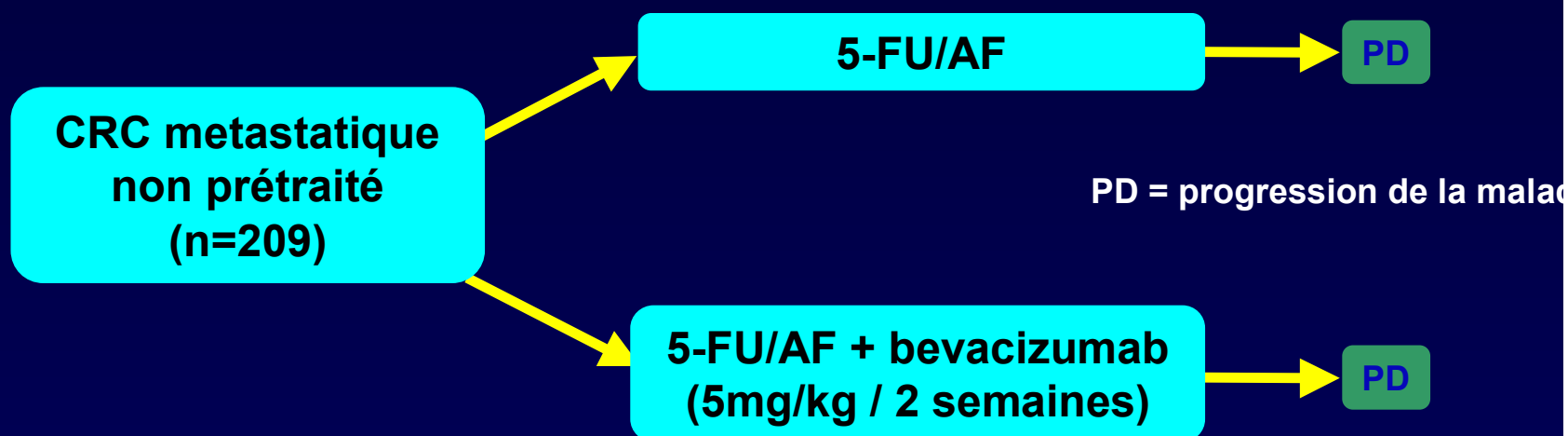
*Récupération, resté dans l'étude

†Décédé

Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335–42

Avastin : CCR métastatiques

AVF2192g: 5-FU/AF [Roswell Park regime] +/- Beva Etude de Phase II - Schéma



Essai multicentrique randomisé contrôlé, n=209 patients inéligibles pour CT type IFL

Critère de jugement principal : Durée de Survie

Critères de jugement accessoires incluant % de réponse

Patients non incluables dans l'essai "princeps" AVF 2107g

Avastin : CCR métastatiques

AVF2192g: Résumé Efficacité

	5-FU/LV + placebo (n=105)	5-FU/LV + bevacizumab (n=104)	p
Survie médiane (mois)	12,9	16,6	0,159
Survie sans progression (mois)	5,5	9,2	0,0002
Taux de réponses (%)	15	26	0,0552
RC	0	0	
RP	15	26	
Durée de réponse (mois)	6,8	9,2	0,1184

Essai ECOG E3200

Stratification
OMS 0 versus -1-2
RCT antérieure



FOLFOX4 + bevacizumab (10 mg/kg/2 sem.) (n = 289)
FOLFOX4 (n = 290)
Bevacizumab (10 mg/kg/2 sem.) (n = 243)
(fermé prématurément)

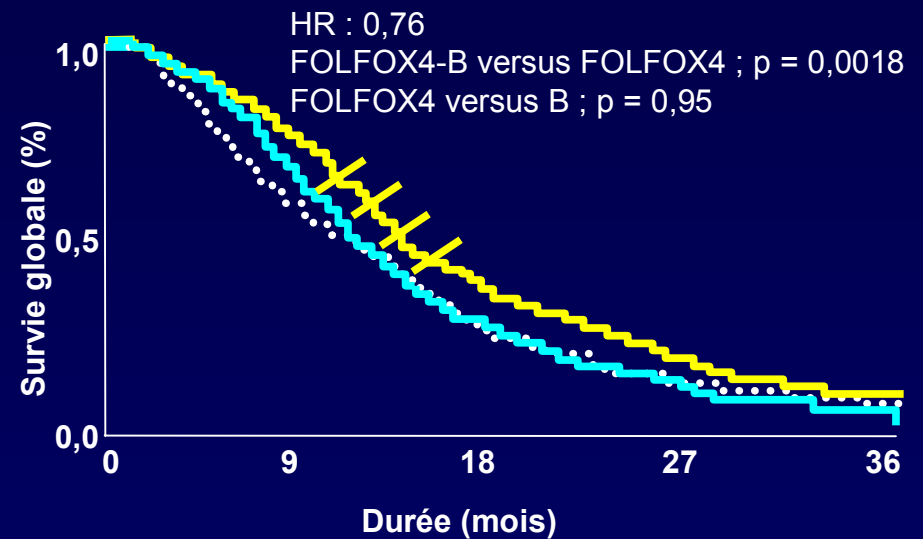
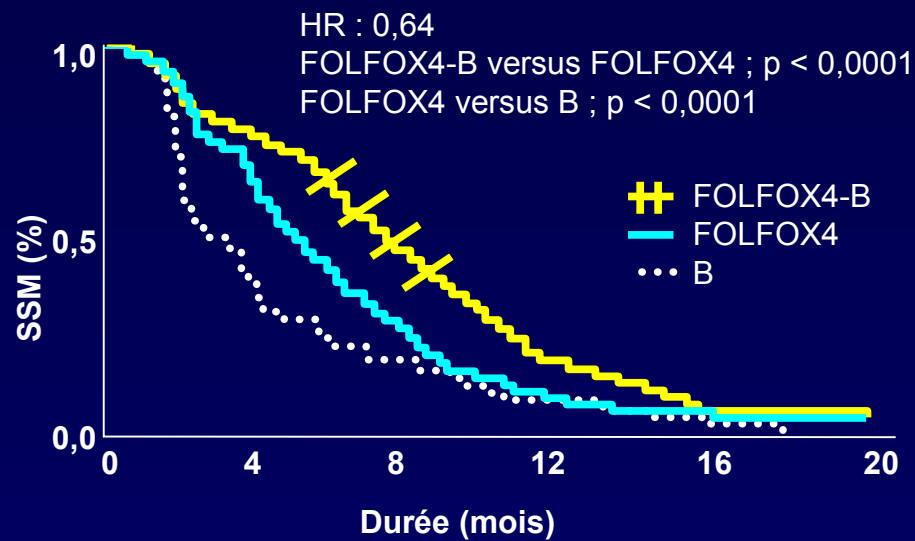
■ Essai de phase III

- Cancer colorectal avancé ou métastatique prétraité par 5-FU/CPT11 (2^e ligne)
- Objectif principal : survie globale (+ 40 % de 7 à 9,8 mois si addition de bevacizumab)
- Caractéristiques des patients comparables

Essai ECOG E3200

	FOLFOX4-B	FOLFOX4	Bevacizumab (B)
n	289	290	
Réponse objective (%)	21,8	9,2	3,0
SSM médiane (mois)	7,2 *	4,8 *	2,7 *
Survie médiane (mois)	12,9	10,8	10,2

* p < 0,001



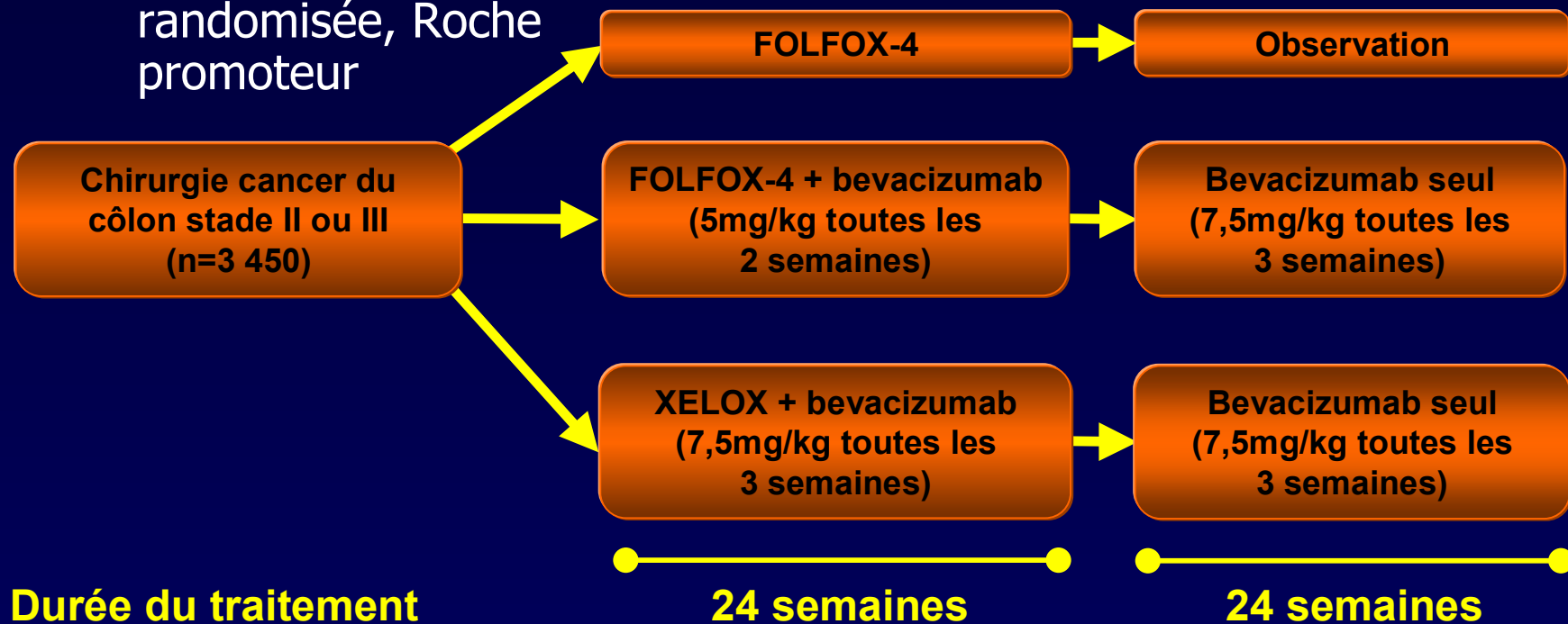
AVASTIN dans les cancers colorectaux métastatiques

- AVASTIN est le premier anti-angiogénique ayant montré une efficacité en association à une chimiothérapie à base de 5FU/LV associée ou non à l'Irinotécan en 1ère ligne et à l'Oxaliplatine en 2ème ligne
- Le profil de tolérance est acceptable à condition de bien sélectionner les patients
- AVASTIN valide ainsi le concept des thérapeutiques ciblant l'angiogenèse

CRC adjuvant : BO17920



- Etude internationale randomisée, Roche promoteur



- Critère de jugement principal : survie sans maladie
- Critères de jugement secondaires : tolérance, survie globale
- 350 centres dans 36 pays

Bevacizumab : Développement clinique

Phase I (initiée en 1997)

Phase II (initiée en 1998)

Phase III (initiée en 2000)

