

# **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:

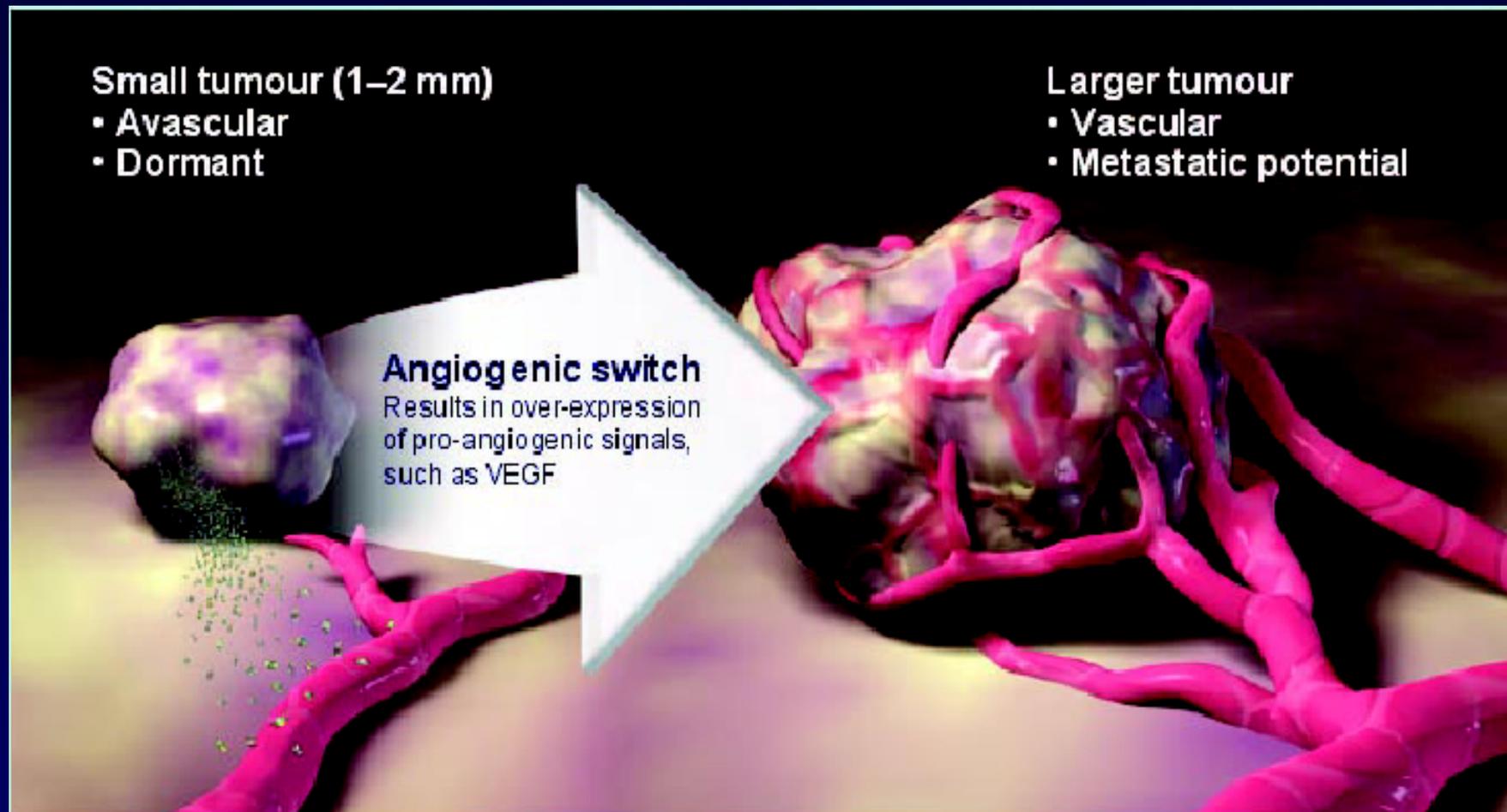
Tumeur de petite taille (diamètre: 1-2 mm)

## Phase vasculaire:

Développement de nouveaux vaisseaux

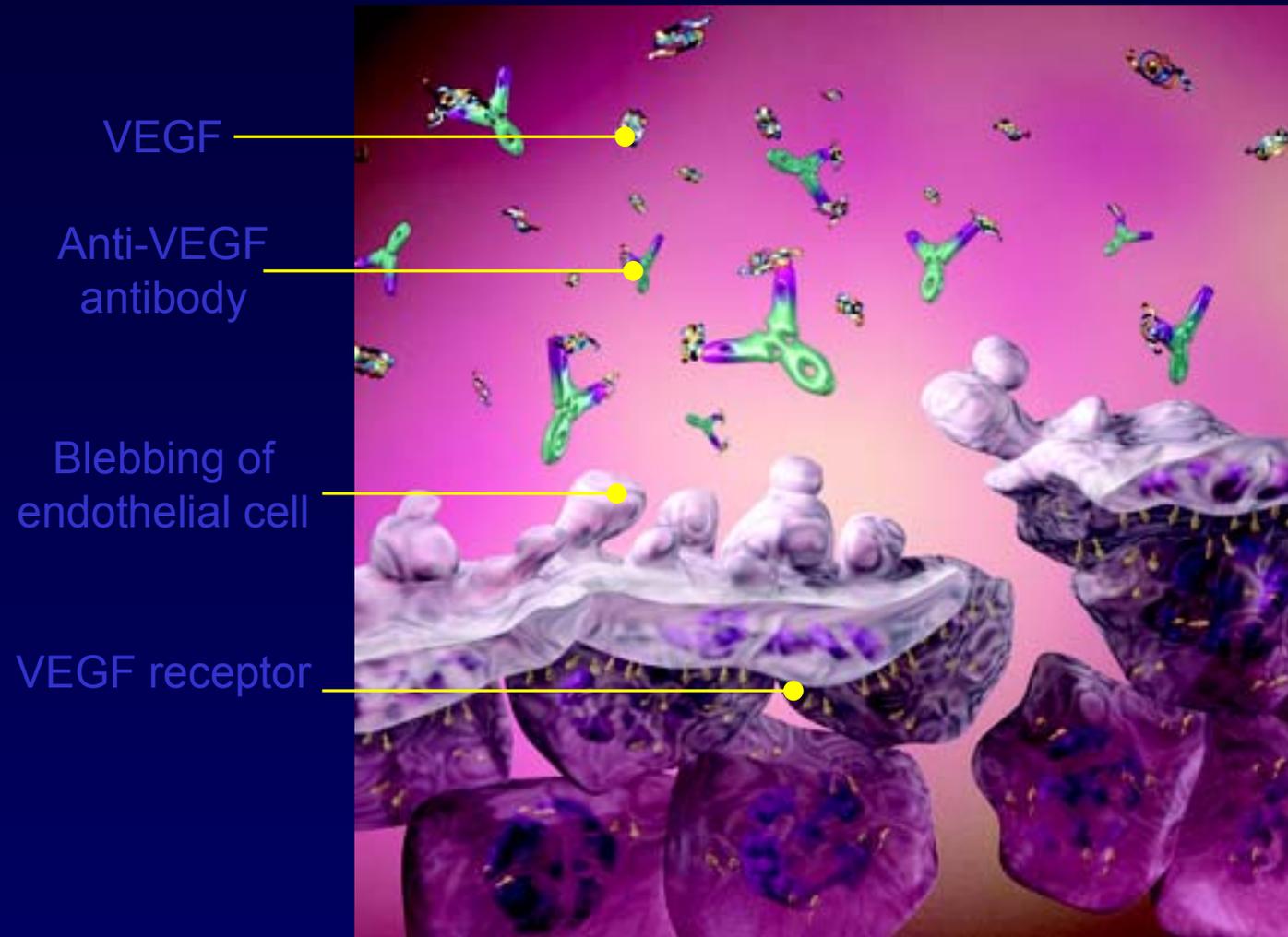
Croissance tumorale locale

Potentiel métastatique



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

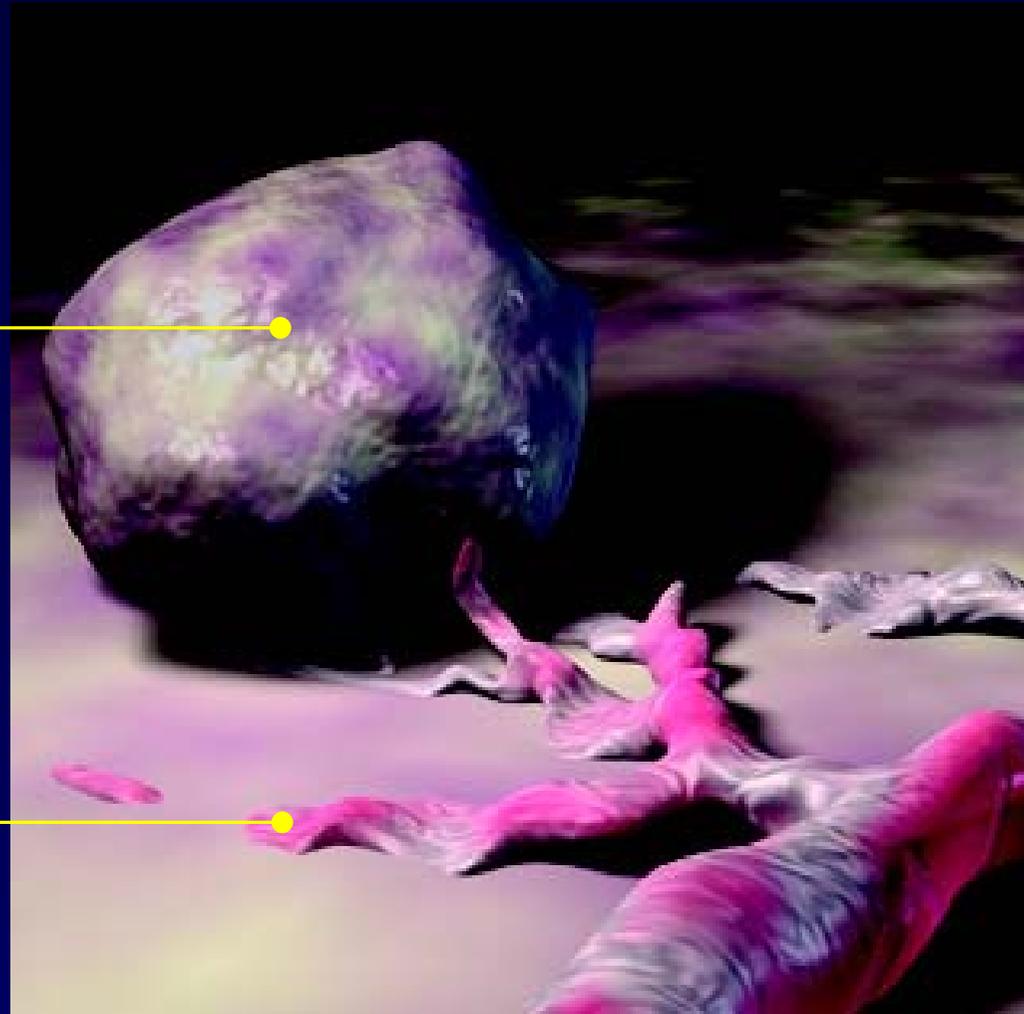
# INHIBITING VEGF MAY DISRUPT EXISTING TUMOR VASCULATURE



# 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**

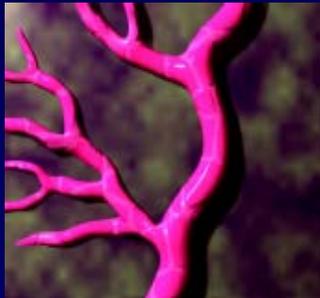
Organisée

Imperméable

Vaisseaux matures

Présence de péricytes

Autonomie de Survie



**Néovascularisation  
Néovaisseaux issus de  
l'angiogenèse**

Désorganisée

Perméable (dilaté)

**Vaisseaux immatures**

Absence de péricytes

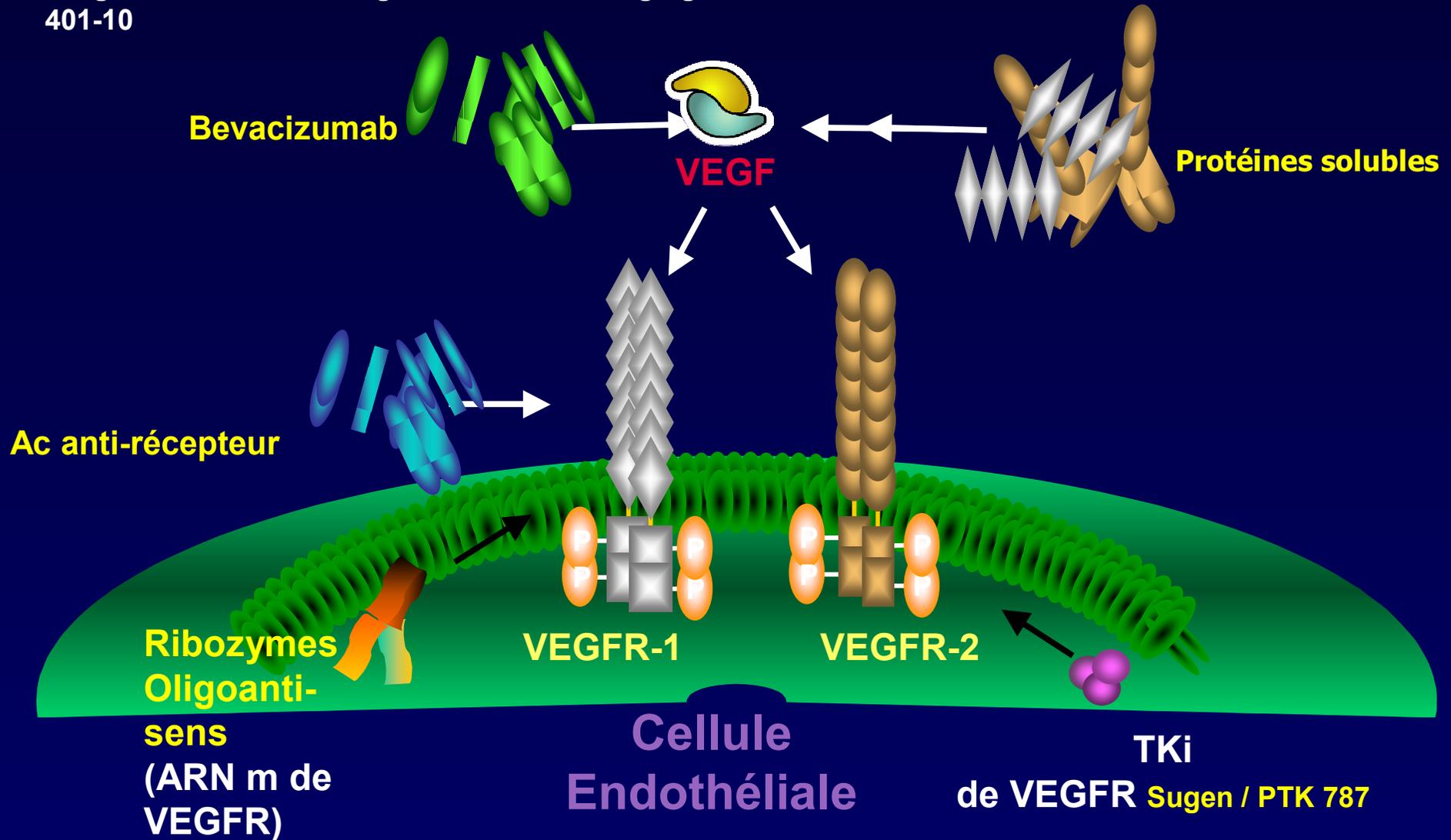
**Survie sous la dépendance du  
VEGF**



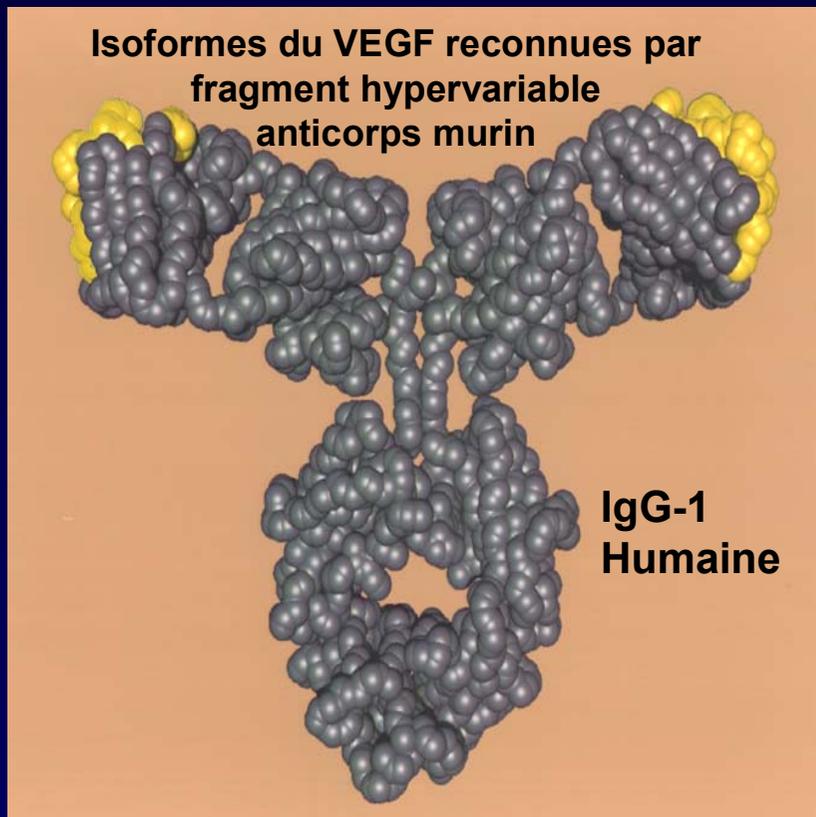
# Anti-VEGF

## 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)



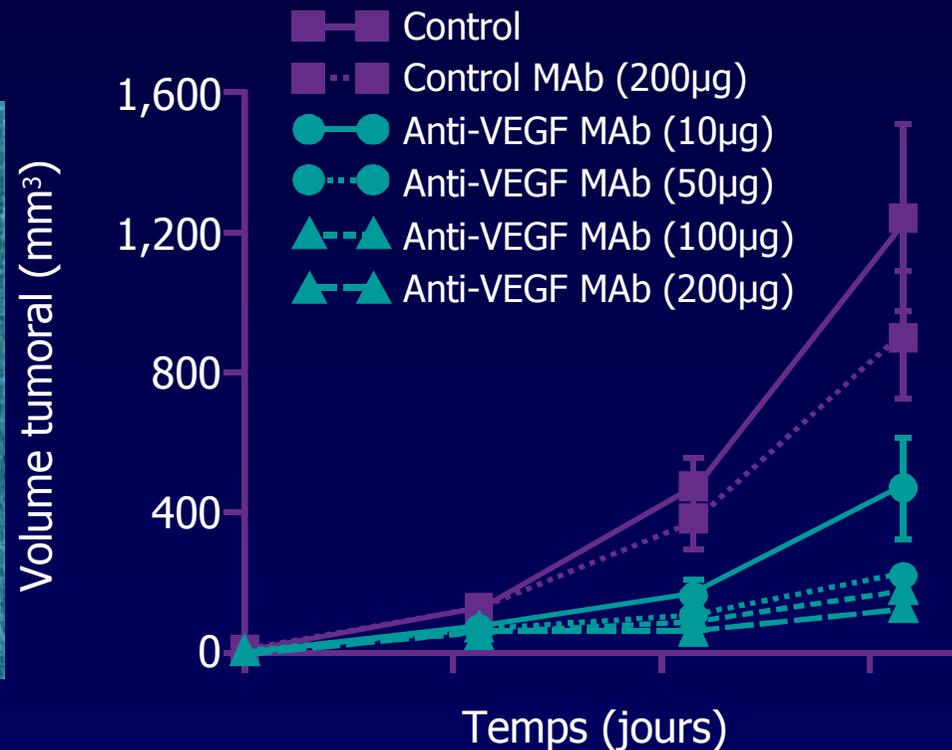
- 93% humain, 7% murin
- Reconnaît tous les isoformes du VEGF
- $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{ M}$
- Demi-vie 17-21 days

# Avastin : Evaluation Préclinique

Inhibition de croissance de métastases hépatiques chez la souris nude\*

Anti-VEGF MAb

Control MAb



MAb = monoclonal antibody

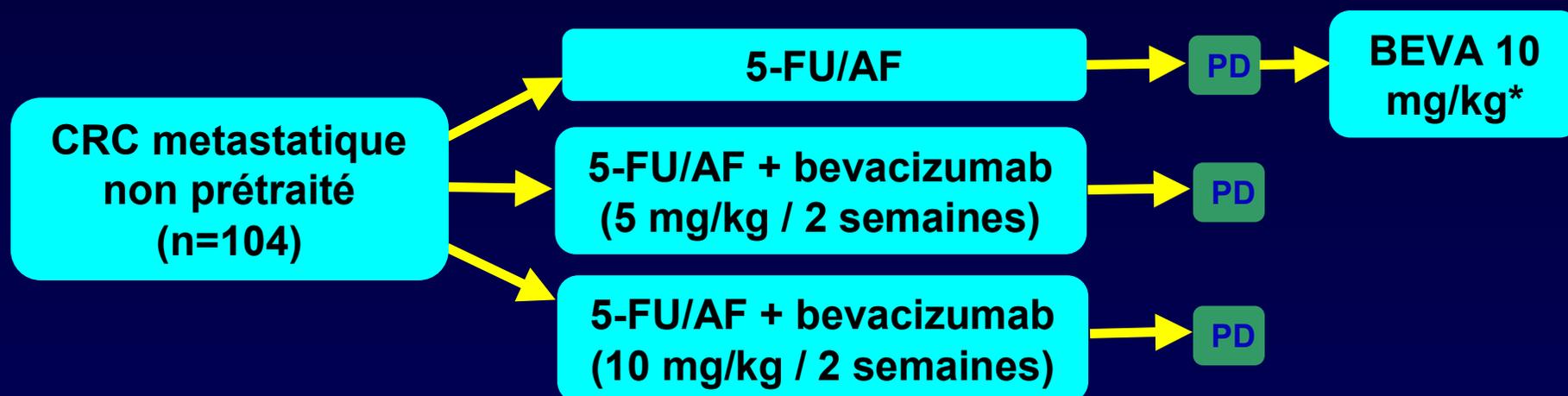
\*Murine precursor to bevacizumab

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%) <sup>A</sup>	8 (24%)
Temps jusqu'à Progression (Median)	5.2 mois	9.0 mois <sup>B</sup>	7.2 mois
Survie (Median)	13.8 mois	21.5 mois <sup>C</sup>	16.1 mois

<sup>A</sup> p = 0.03

<sup>B</sup> p = 0.005

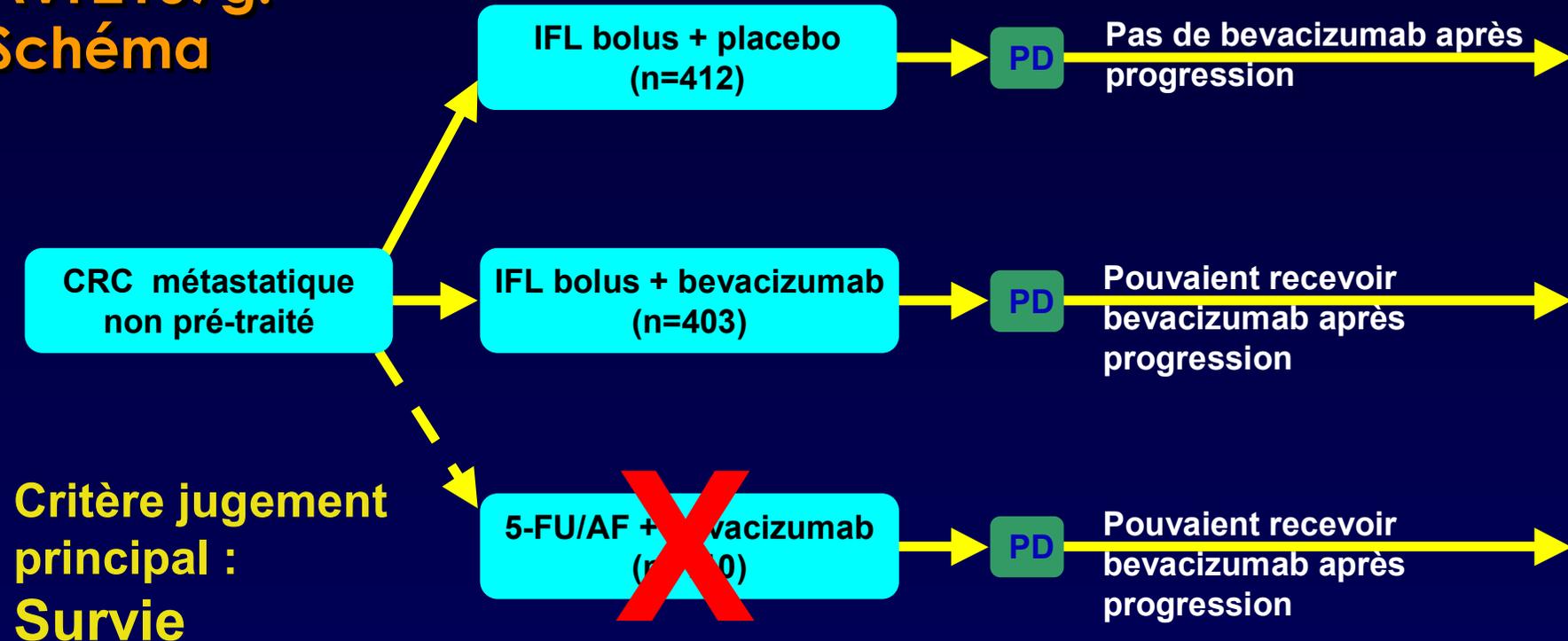
<sup>C</sup> p = 0.13

<sup>D</sup> 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/m<sup>2</sup>  
acide folinique 20mg/m<sup>2</sup>  
irinotecan 125mg/m<sup>2</sup>  
donnés 4/6 semaines

### 5-FU/LV

5-FU 500mg/m<sup>2</sup> bolus  
acide folinique 500mg/m<sup>2</sup>  
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

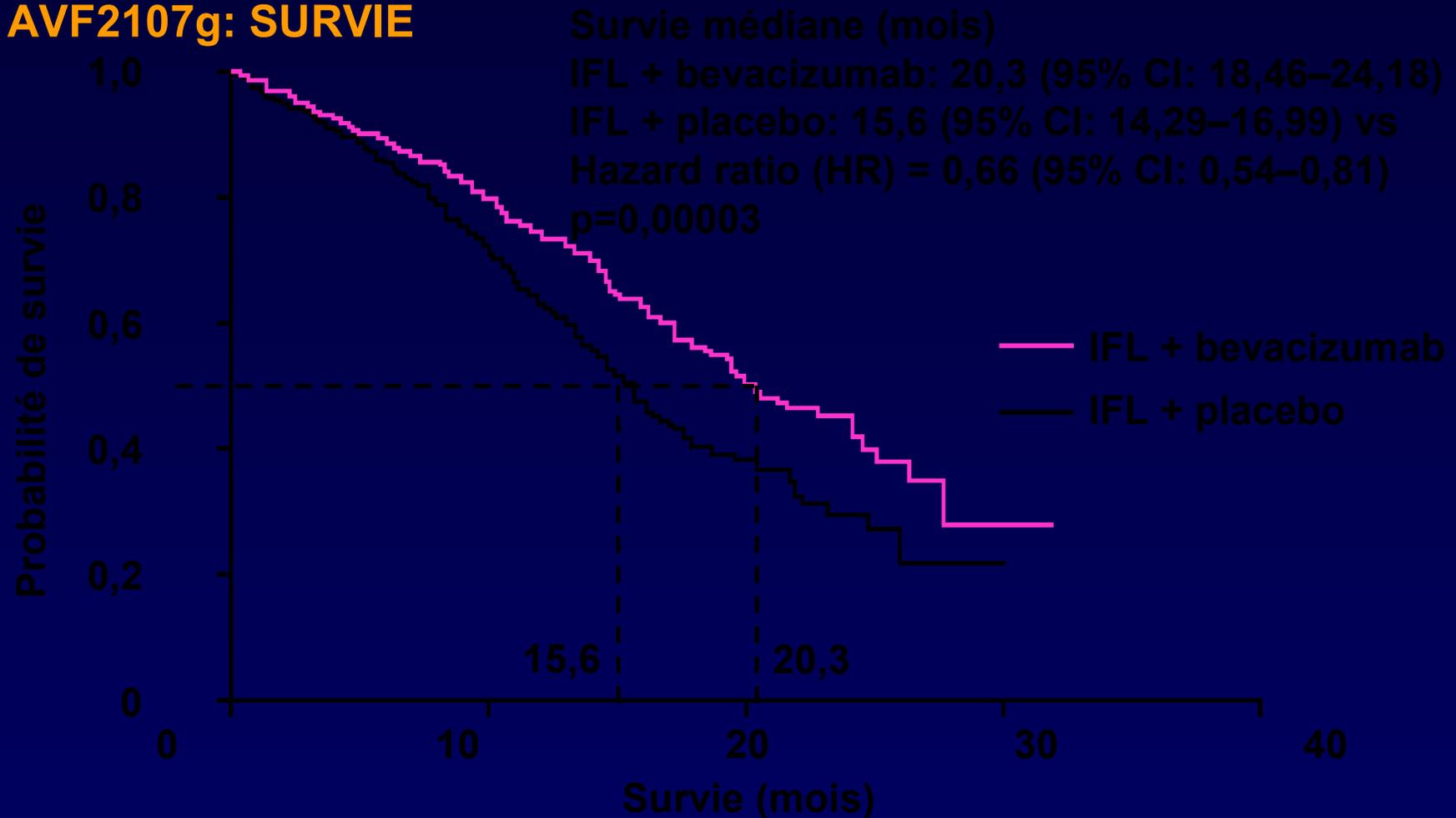
# Avastin : CCR métastatiques

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

*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

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

# Avastin : CCR métastatiques

AVF2107g: EI

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

\*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

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

\*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**

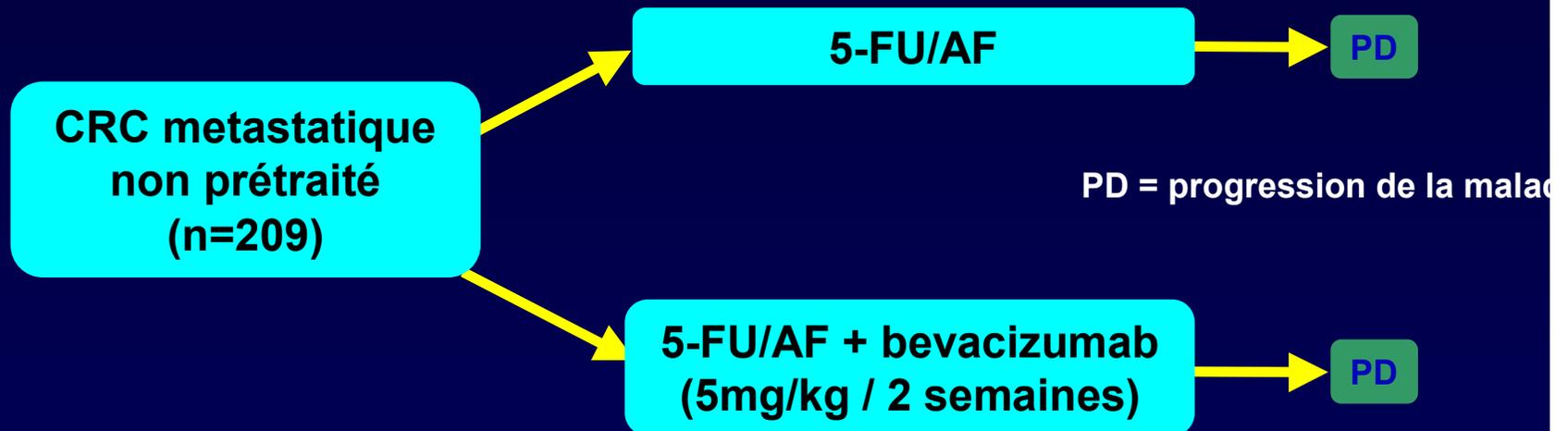
\*Récupération, resté dans l'étude

†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)

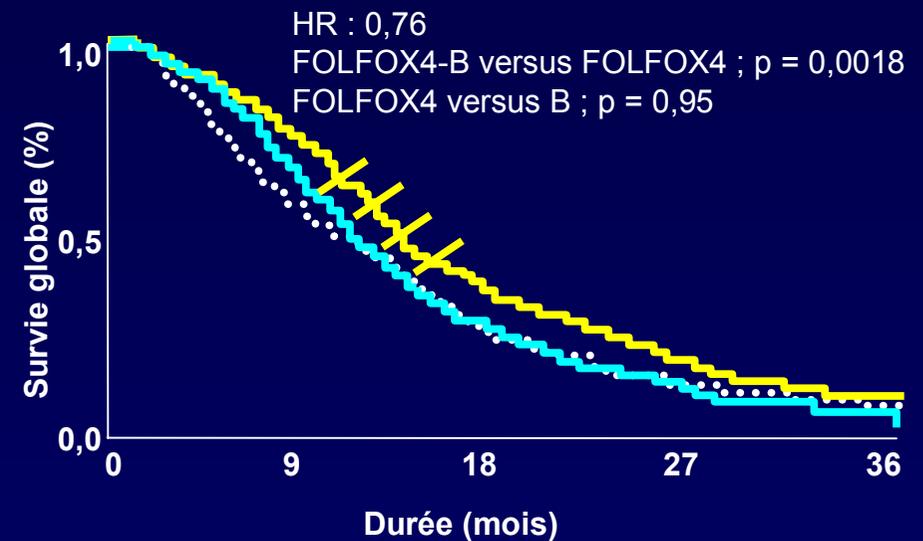
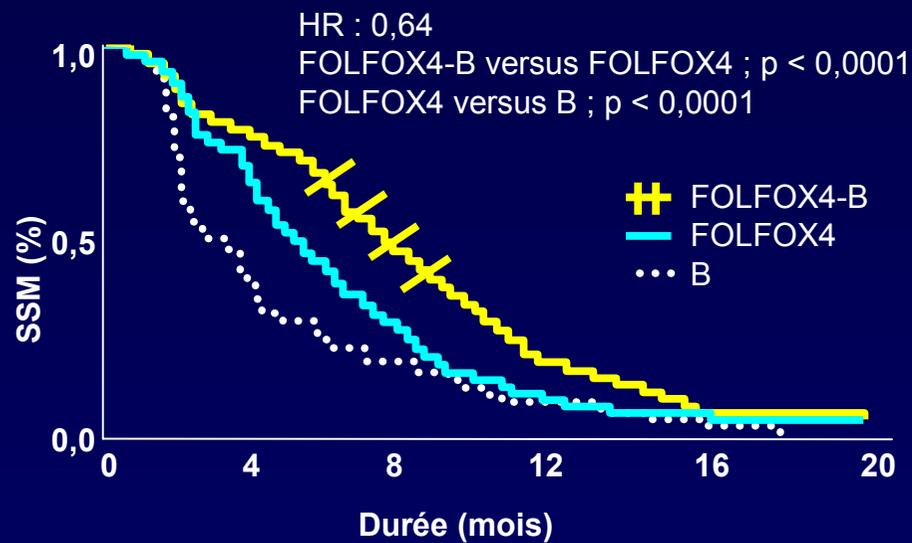
## ■ Essai de phase III

- Cancer colorectal avancé ou métastatique prétraité par 5-FU/CPT11 (2<sup>e</sup> 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)	<b>12,9</b>	<b>10,8</b>	<b>10,2</b>

\* p < 0,001



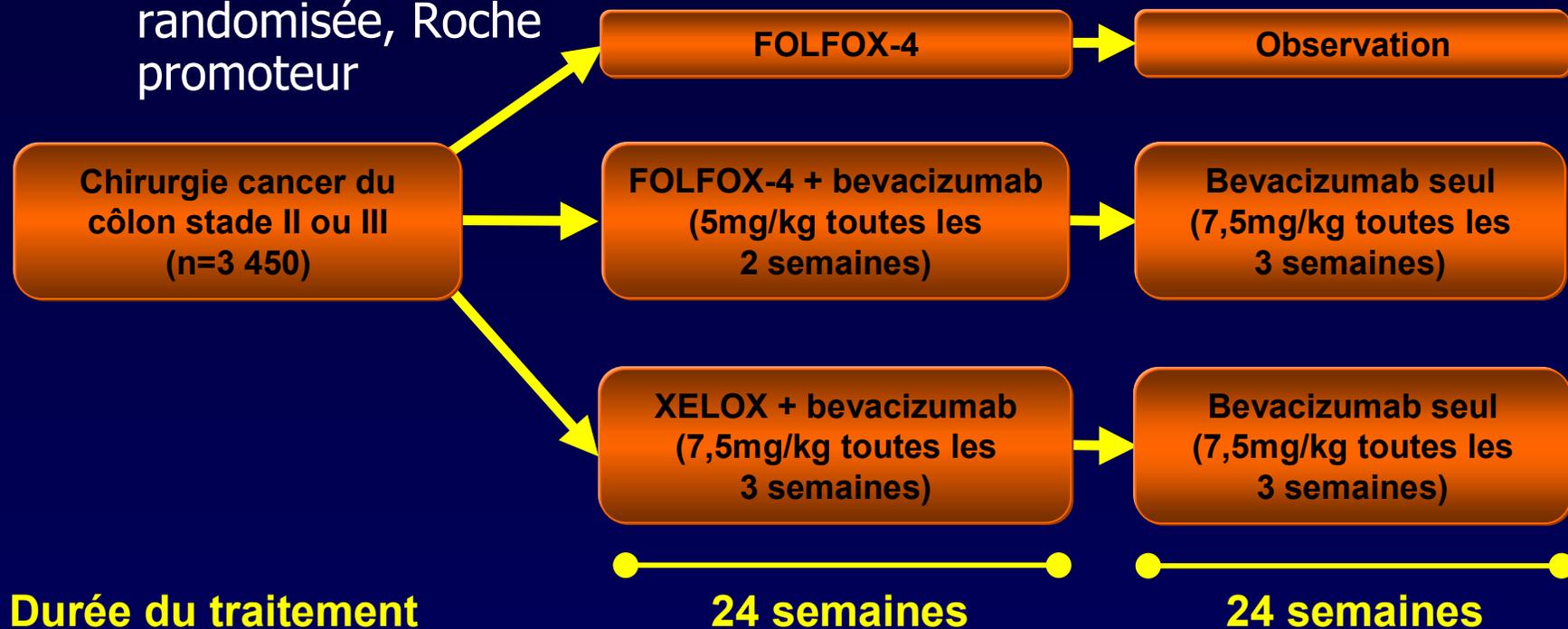
# AVASTIN dans les cancers colorectaux métastatiques

- 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)

