

Précautions d'emploi et gestion des toxicités des anti-angiogéniques

Gérard ZALCMAN, M.D. Ph.D.

Service d'Oncologie Thoracique
& CIC 1425-CLIP₂ Paris-Nord,
Hôpital Bichat Claude Bernard,
Université Paris-Diderot

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CIC1425



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



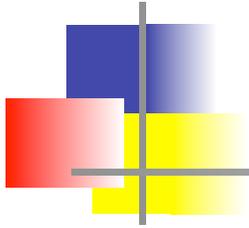
université
PARIS
DIDEROT

Conflits d'intérêt

- Investigateur d'essais cliniques de phases I, II & III des laboratoires Lilly, GSK, Roche, MSD, Merck-Serrono, Pfizer, Astra-Zeneca, BMS, Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Borhinger **mais aucune rémunération à titre personnel**, l'ensemble des honoraires étant perçu par son Institution (CHU de Caen, Centre de Recherche Clinique ou AP-HP), ou l'Association A.D.P, domiciliée au CHU de Caen, conformément à ses statuts.

SUBVENTION ET AVANTAGES À TITRE COLLECTIF	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL
<p>Lilly, Roche, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, GSK, BMS, Amgen, Chugai, Pierre Fabre, Borhinger-Ingelheim, Merck-Serono, Chugai, Novartis, Janssen-Cilag (Subventions IFCT)</p> <p>Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Gsk-bio, Merck, Pierre Fabre: Honoraires pour advisory boards ou présentations versés à l'Association pour le Développement de la Pneumologie (ADP, CHU Caen)</p>	<p>Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Merck, Pierre Fabre, Borhinger (invitations congrès ASCO, ESMO, ERS, CPLF)</p> <p>Honoraires pour participation à des conseils scientifiques/stratégiques (Boards), organisés par les Laboratoires Roche, Lilly, BMS, GSK-Bio, Aventis, Clovis Oncology, Pfizer, Borhinger-Ingelheim: le montant des sommes perçues ne dépasse pas 10.000 Euros sur les 15 dernières années;</p>

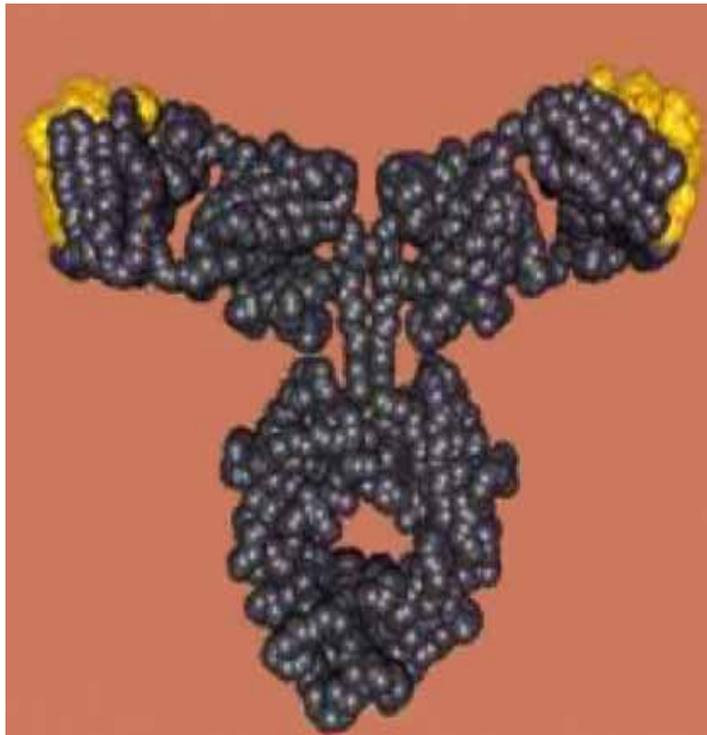
MAIS l'auteur conformément à sa déontologie personnelle et celle de la SPLF, n'a jamais eu et n'aura jamais le moindre partenariat avec l'industrie du Tabac



Pr. Florence Joly
Pr. Thierry Lobbedez

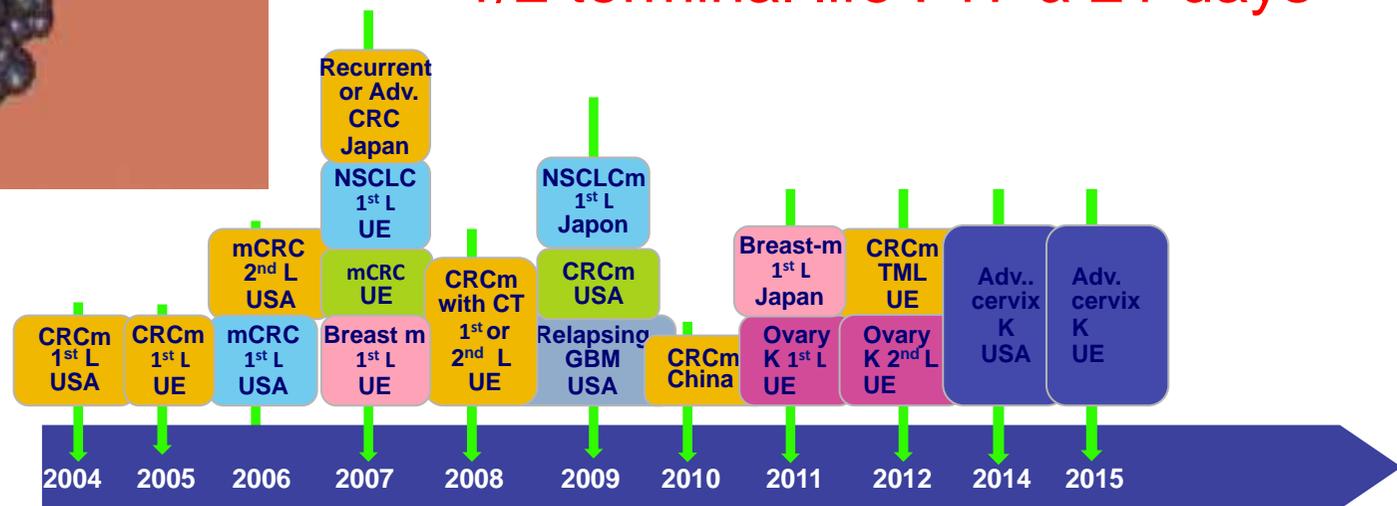


rhuMab anti-VEGF (bevacizumab) Avastin® : humanized monoclonal antibody directed against VEGF

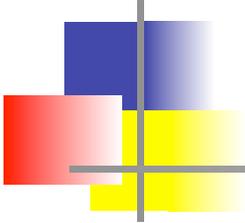


- recombinant synthetic protein
- 7 % murine : hypervariable region binding VEGF antigenic peptide
- 93% human: Fc part responsible for species immunogenicity
- Binding all VEGF isoforms (ABCDE)
- **1/2 terminal life : 17 à 21 days**

Approved for seven types of cancers ¹⁻¹²



1. Sandler A et al. NEJM 2006 Dec 14;355:2542-50; 2. Reck M et al. JCO 2009;27:1227-34; 3. Hurwitz H et al. NEJM 2004;350:2335-42; 4. Giantonio BJ et al. JCO 2007 ;25:1539-44; 5. Escudier B et al. Lancet 2007;370:2103-11; 6. Miller K et al. NEJM 2007 ;357:2666-76; 7. Gray R et al. JCO 2009;27:4966-72; 8. Miles DW et al. JCO 2010 ;28:3239-47; 9. Friedman HS et al. JCO 2009;27:4733-40; 10. Burger RA et al. NEJM 2011;365:2473-83; 11. Perren TJ et al. NEJM 2011;365:2484-96; 12. Tewari KS et al. NEJM 2014; 370:734-743

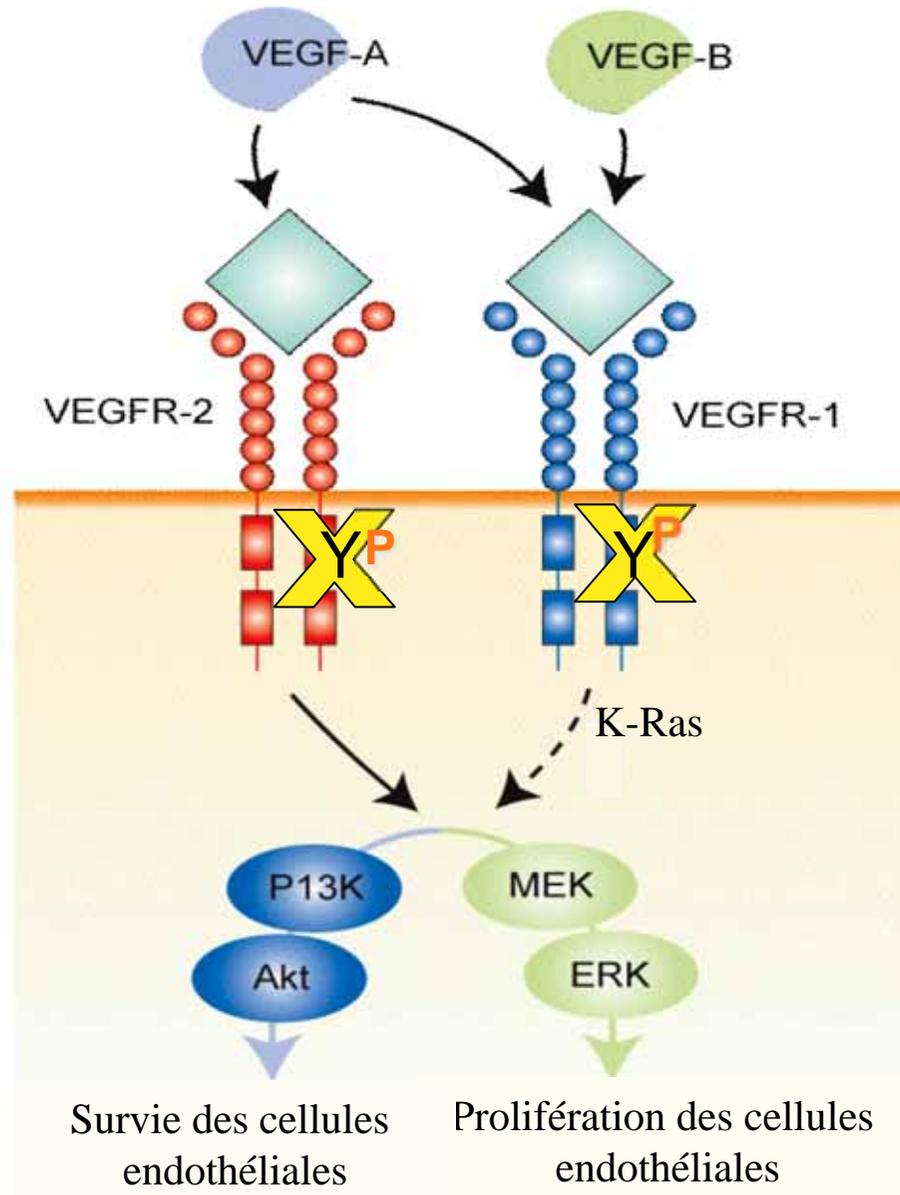


2007: NSCLC European Approval

The European Union has approved the use of Avastin at a dose of **7,5mg/kg or 15mg/kg**, in combination with platinum-based chemotherapy, for the first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC **other than predominantly squamous cell histology**.

Avastin is administered in addition to platinum-based chemotherapy for up to six cycles of treatment **followed by Avastin as a single agent** until disease progression. The recommended dose of Avastin is 7,5mg/kg or 15mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion

LES TKI DES VEGF-R



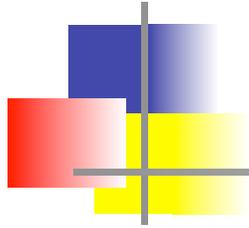
SUNITINIB
SORAFENIB
PAZOPANIB
AXITINIB
MOTESANIB
NINTEDANIB

.....

La spécificité des TKI du VEGFR n'est pas parfaite...

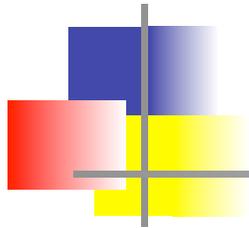
...et la toxicité hémorragique est connue depuis les phases I

	Sunitinib (Sutent®)	Sorafenib (Nexavar®)
Mécanisme d'action	Anti VEGFR1-3, PDGF, RET, KIT, FLT3	Anti VEGFR1-3, RAF, RET, KIT, FLT3, p38 α
Phase Inclusion Objectif primaire	II 2 ^e -3 ^e ligne ORR	
Posologie	50mg/j po 4sem /6	400mgx2/j
Réponses	ORR 9,5% [3,6-19,6] SD 43%	SD 59%
Toxicité	3 décès toxiques (2 hémoptysies, 1 hémorragie cérébrale)	8% hémorragie liée au traitement
Perspectives	Traitement séquentiel (après CT d'induction, 37,5mg/j en continu)	Survie corrélée à la diminution du VEGF sérique à confirmer
Abstracts	MA Socinski et al, ASCO 2006, abstract 7001	U Gatzemeier et al, ASCO 2006, abstract 7002



Et des anti-angiogéniques

- Hémorragies (poumon, colorectal)
- Occlusions/perforations (cancer colorectal/bevacizumab)
- HTA (tous)
- protéinurie/ rein (tous)
- syndrome mains-pieds (sorafenib, sunitinib)
- thromboses (bevacizumab)
- dysthyroïdies (anti-angio oraux)



Et des anti-angiogéniques

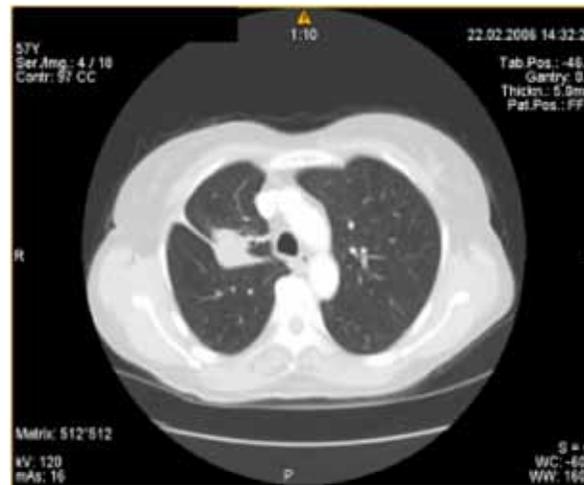
- Hémorragies (poumon, colorectal)
- Occlusions/perforations (cancer colorectal/bevacizumab)
- HTA (tous)
- protéinurie/ rein (tous)
- syndrome mains-pieds (sorafenib, sunitinib)
- thromboses (bevacizumab)
- dysthyroïdies (anti-angio oraux)

Saignements et Avastin dans les cancers du poumon

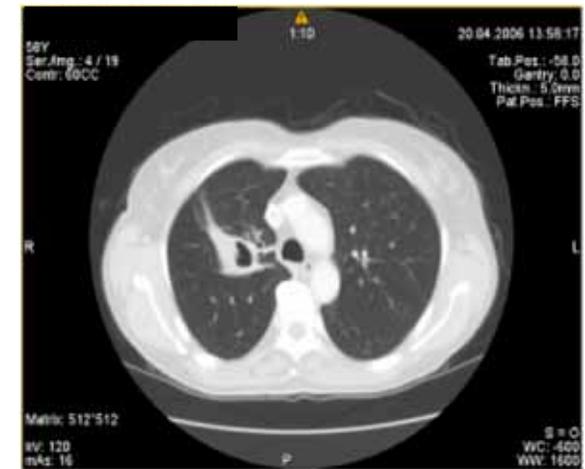
Baseline



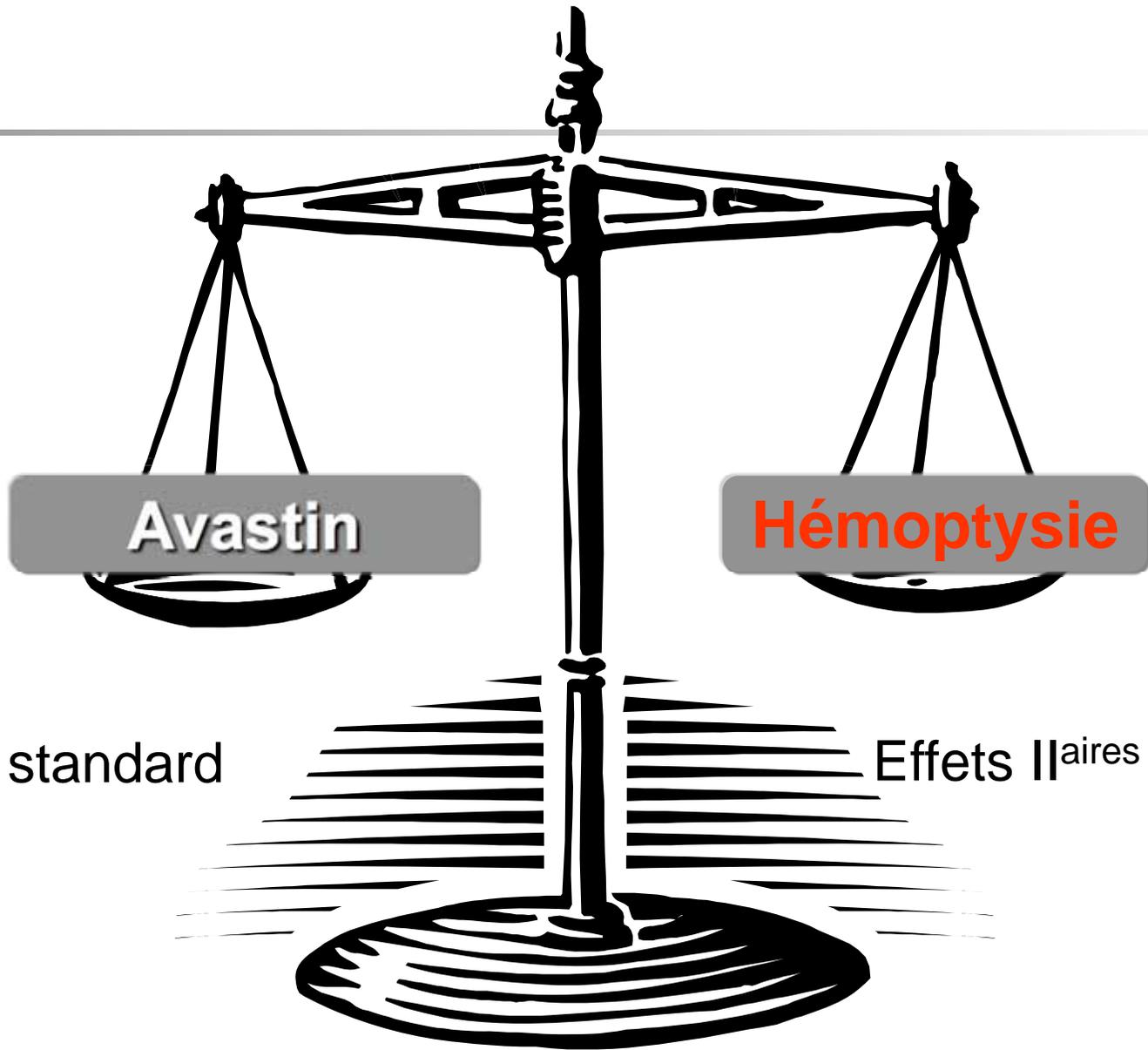
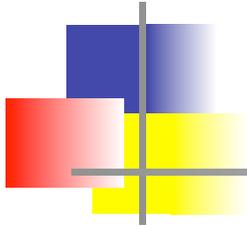
3 cycles PC + Avastin



6 cycles PC + Avastin



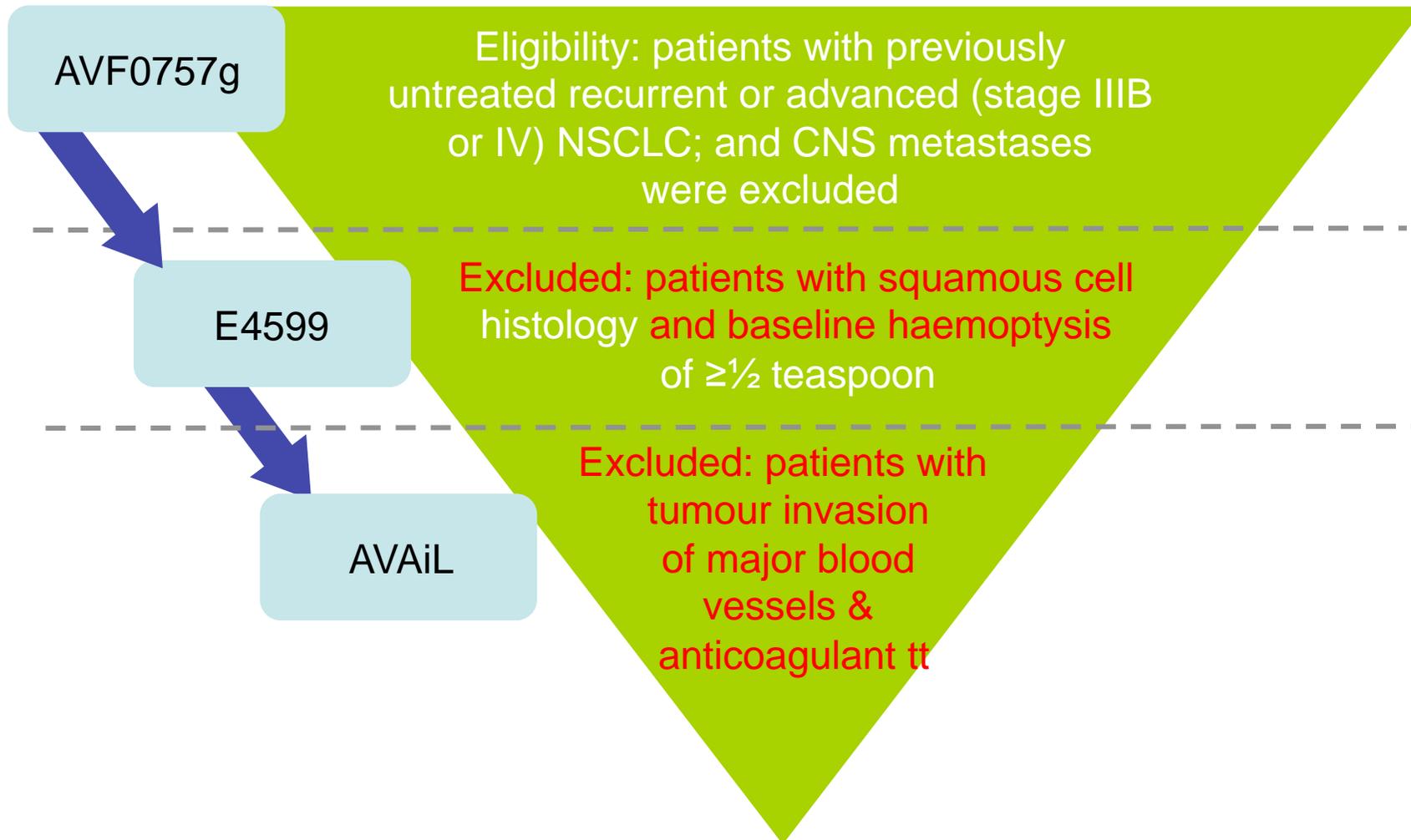
- Dans les cancers du poumon, les hémoptysies sévères sont liées
 - localisation centrale
 - cavitation
- Etude AVAiL
 - hémoptysies sévères : 4/10 patients avec localisation tumorale centrale
 - 9% des patients avec anti-coagulants : pas d'hémoptysies sévères



TRT standard

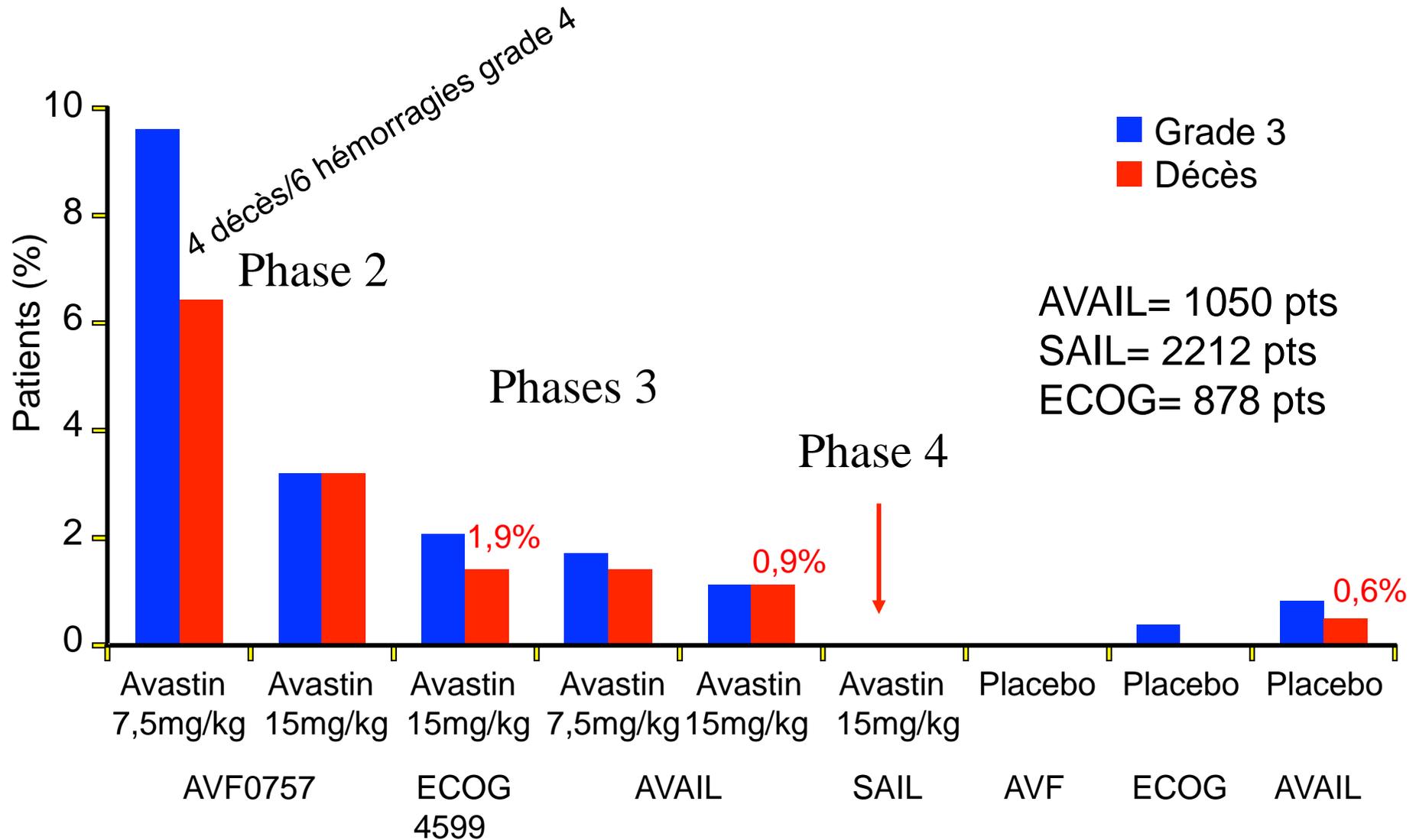
Effets II^{aires} graves

Indications restreignant la population cible dans les CBNPC



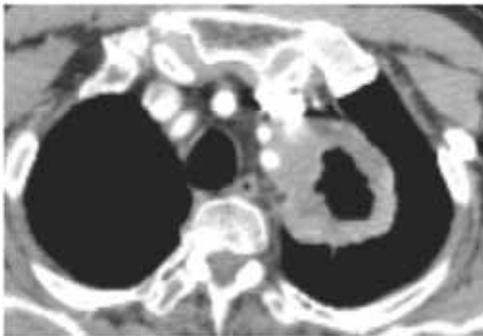
CNS = central nervous system

Une sélection rigoureuse des patients réduit le risque hémorragique

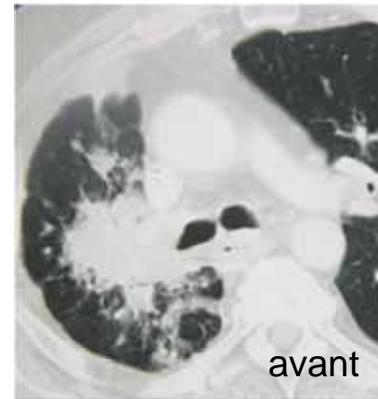


Non candidats à AVASTIN®

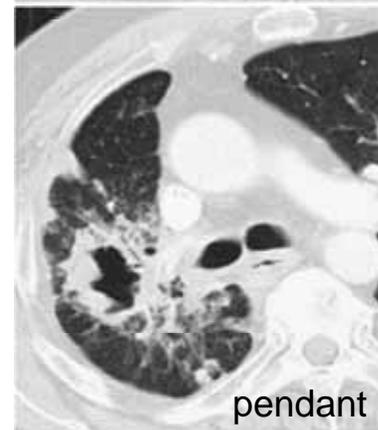
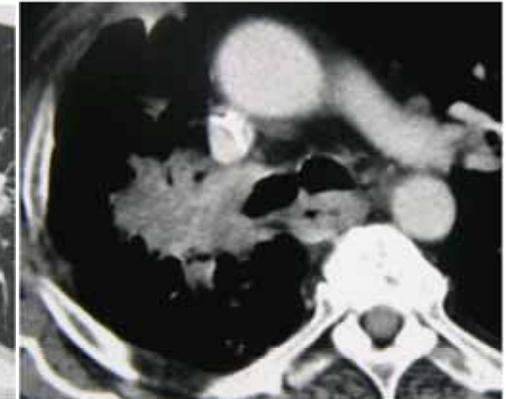
- Facteurs de risque d'hémoptysies sévères
 - Histologie épidermoïde :
 - » *JOHNSON JCO 2004;22/2184-91*
 - Lésion excavée **AVANT/PENDANT** traitement par AVASTIN :
 - » *SANDLER abs 7068 Asco 2006*



avant

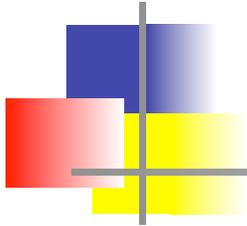


avant



pendant





Comment éviter les accidents hémorragiques ?



Sélection des patients

Comparison between CT evidence of intraluminal tumour within a structure and presence of tumour involvement

CT evidence of intraluminal tumour	Invasion by tumour		Total
	Absent	Present	
Present	5	2	7
Absent	20	758	778
Total	25	760	785

Sensibilité=44% et VPP=65%

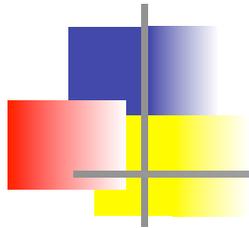
Comparison between CT evidence of structural distortion by tumor and presence of tumour involvement

CT evidence of distortion	Invasion by tumour		Total
	Absent	Present	
Present	11	6	17
Absent	14	754	768
Total	25	760	785

Sensibilité=20% et VPP=7%

CT = computed tomography



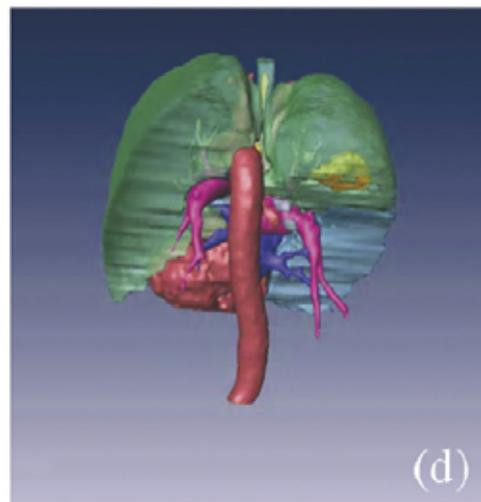
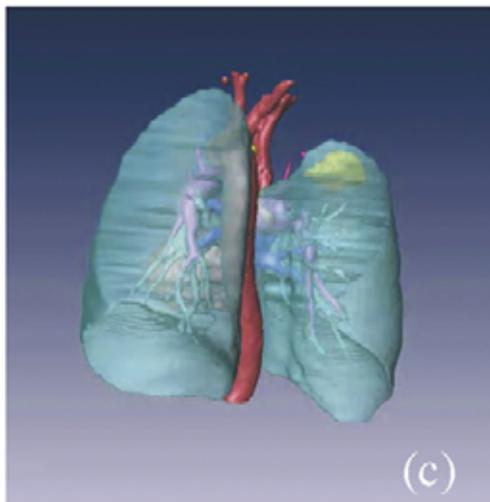
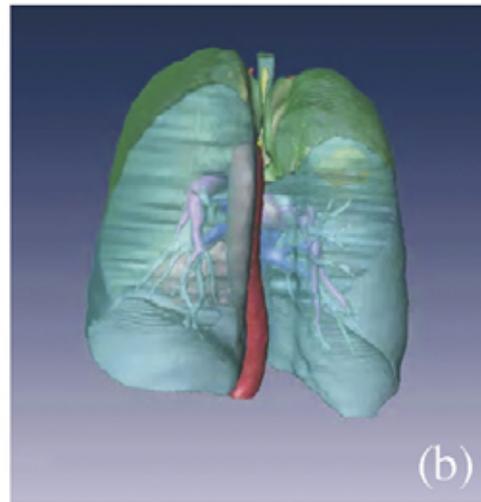
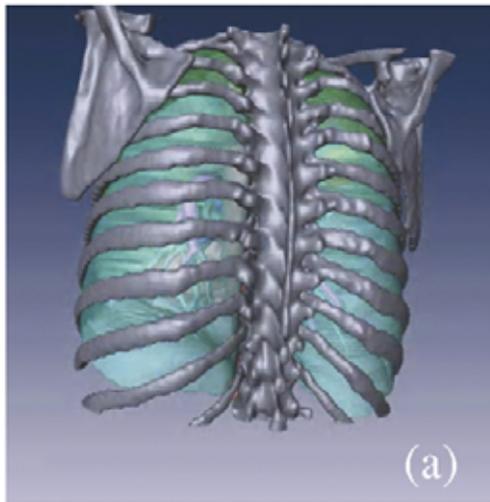


Sélection des patients

- Critères radiologiques?

CT Finding	Pathologic finding		Total
	Positive	Negative	
>90° of contact	Sensibilité=40% et VPP=56%		
Positive	10	8	18
Negative	15	752	767
Total	25	760	785
>180° of contact [†]	Sensibilité=28% et VPP=100%		
Positive	7	0	7
Negative	18	760	778
Total	25	760	785

Reconstruction 3D ? (TDM multi-barrettes)

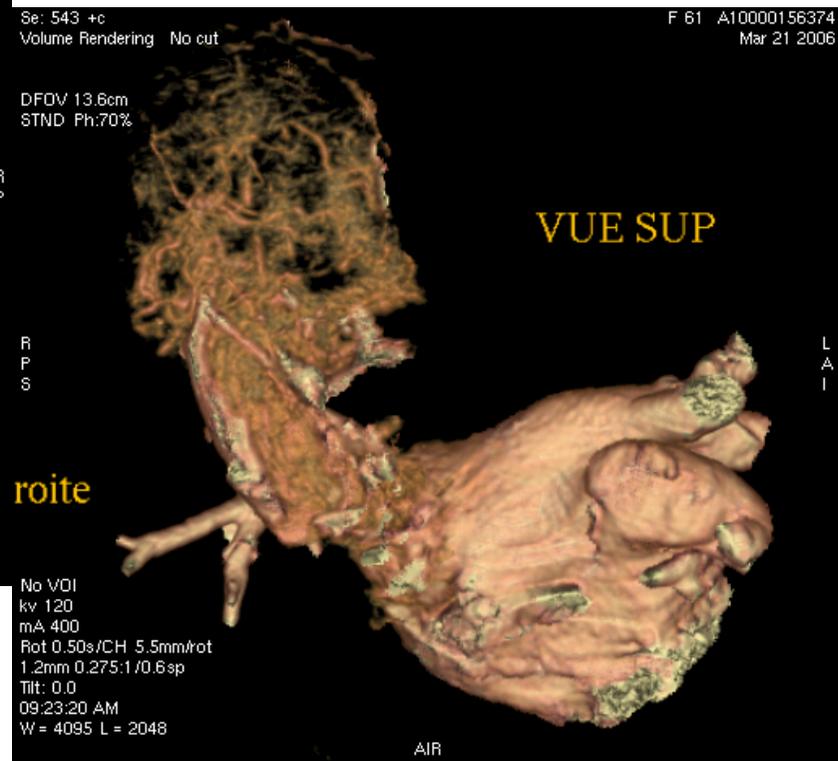
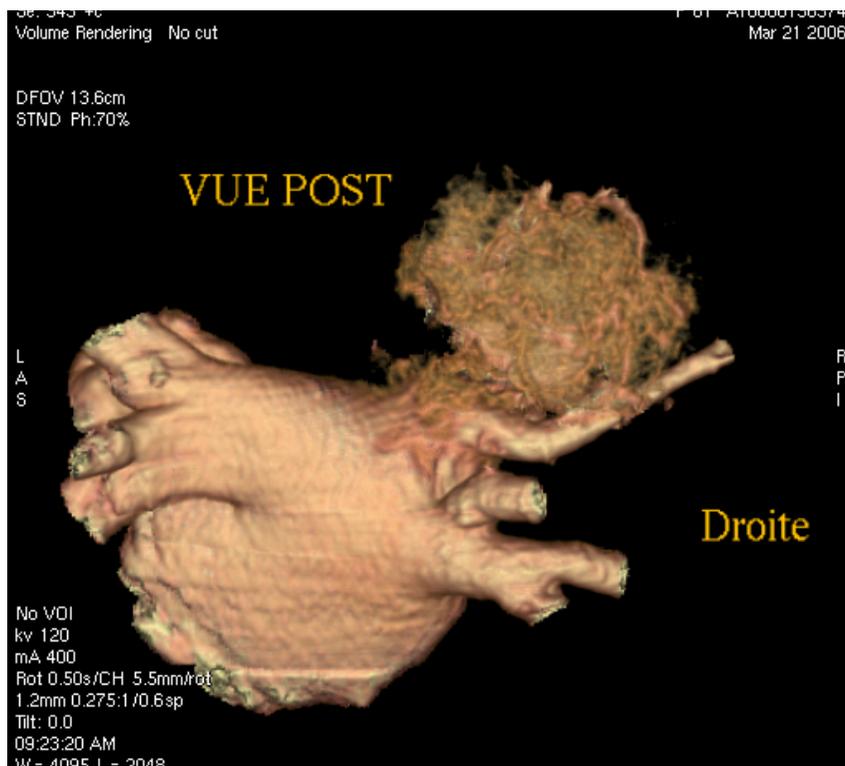


**Amélioration
précision 20%
par rapport au
2D**

Reconstruction planaire ? (TDM multi-barrettes)

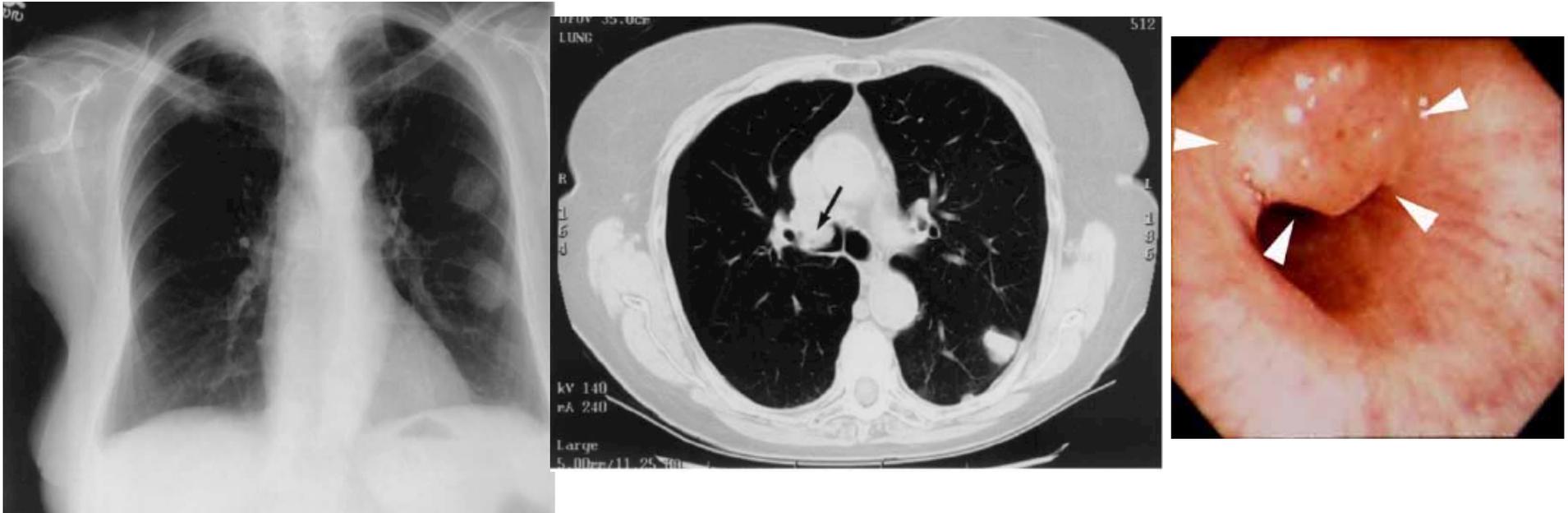


Reconstruction 3D ? (TDM multi-barrettes)

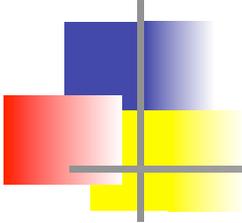


Hémoptysie... et métastase endobronchique aussi !

Méta endo-bronchique de **cancer du sein** (E. Blot, Ann. Oncol. 2008)

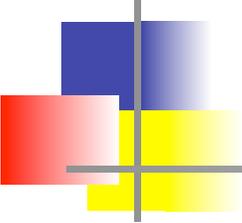


Extension endobronchique de **mésothéliome**
(GZ, donnée personnelle, hors AMM)



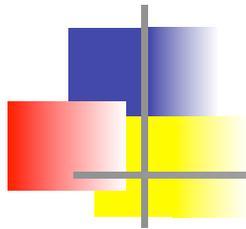
Saignements et Avastin (hors hémoptysie)

- **Epistaxis** fréquents : 46% (5mg/kg) vs. 53% (10mg/kg)
- Etude observationnelle First-BEAT (n=1914) (CCRM) :
 - 1,3% saignements grade 3–4
 - 8 décès par saignements (3 d'entre eux avec perforation GI)
- Etude observationnelle BRiTE (n=1953) (CCRM) :
 - 2,3% saignements grade 3–4
- Etude E3200 (Avastin 10mg/kg)
 - FOLFOX4 saignements grade 3–4 : 0,4%
 - FOLFOX4 + Avastin : 3,4%
 - Avastin seul : 2,1%
 - majorité des saignements : **origine GI**
 - **2 décès par hémorragie cérébrale avec Avastin**



Epistaxis et bévacizumab

- Rarement sévères !: grades I   II
- Effet-dose
- Lésions nasales muqueuses avec érosions (jusqu'à 30 % des patients)
- D'autant plus fréquentes que HTA
- Tt symptomatique
- 37,4% des patients dans MAPS (grades I et II)

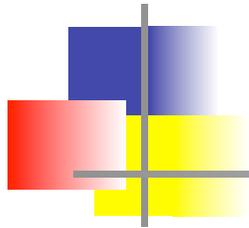


Saignements, anti-coagulants oraux et Avastin

- Hurwitz, et al. N Engl J Med 2004
- Cancers colo-rectaux métastatiques – 1ère ligne

	IFL + placebo (n=396)	IFL + Avastin (n=392)
Nbre de pts avec une thrombose et sous anticoagulants oraux	30	53
Saignements grade 3-4, n (%)	2 (6,7)	2 (3,8)

- Dans les CCRm, l' addition d'anti-coagulants oraux n'augmente pas le risque de saignement



Anticoagulants : CAT

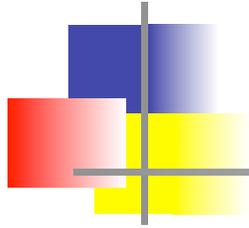
La RCP du bevacizumab et l'AMM contre-indiquent le produit chez les patients traités par anticoagulants: peu de données !

Seule l'analyse de sous-groupe de AVAIL est disponible: **86 patients** avec thrombose veineuse traités par anticoagulants

- bras placebo: 39,3% d' EI hémorragiques (0% G3-4)
 - bras bvz 7,5 mg/kg: 43,8% (0% G3-4)
 - bras bvz 15 mg/kg: 73,1% (0% G3-4)
- vs. 33-35% c/o les patients sous beva sans anticoagulants (**NS**)
vs. 18,7% c/o les patients sous placebo sans anticoagulants (**NS**)

AMM: thrombose veineuse G1 à 3: « *suspension Tt et reprise dès que anticoagulation efficace obtenue (HBPM)* »

EP mettant en jeu le pronostic vital (G4): « *arrêt définitif* »



Anti-agrégants : CAT

Méta-analyse de 3 essais « colorectal » (ASCO 2005) : pas d'augmentation du risque hémorragique c/o patients sous dose anti-agrégante d'Aspirine (≤ 325 mg/j)

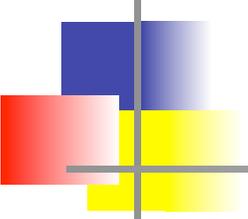
Hambleton J. et al. JCO 2005; 16s: Abtr#3554

Mais aucune donnée avec Clopidrogel (Plavix[®])

Si ATCD thrombose artérielle de moins de 6 mois: pas d'arrêt des anti-agrégants **et CI du bevacizumab.**

Si ATCD thrombose artérielle de plus de 6 mois: poursuite anti-agrégants **et bevacizumab possible**

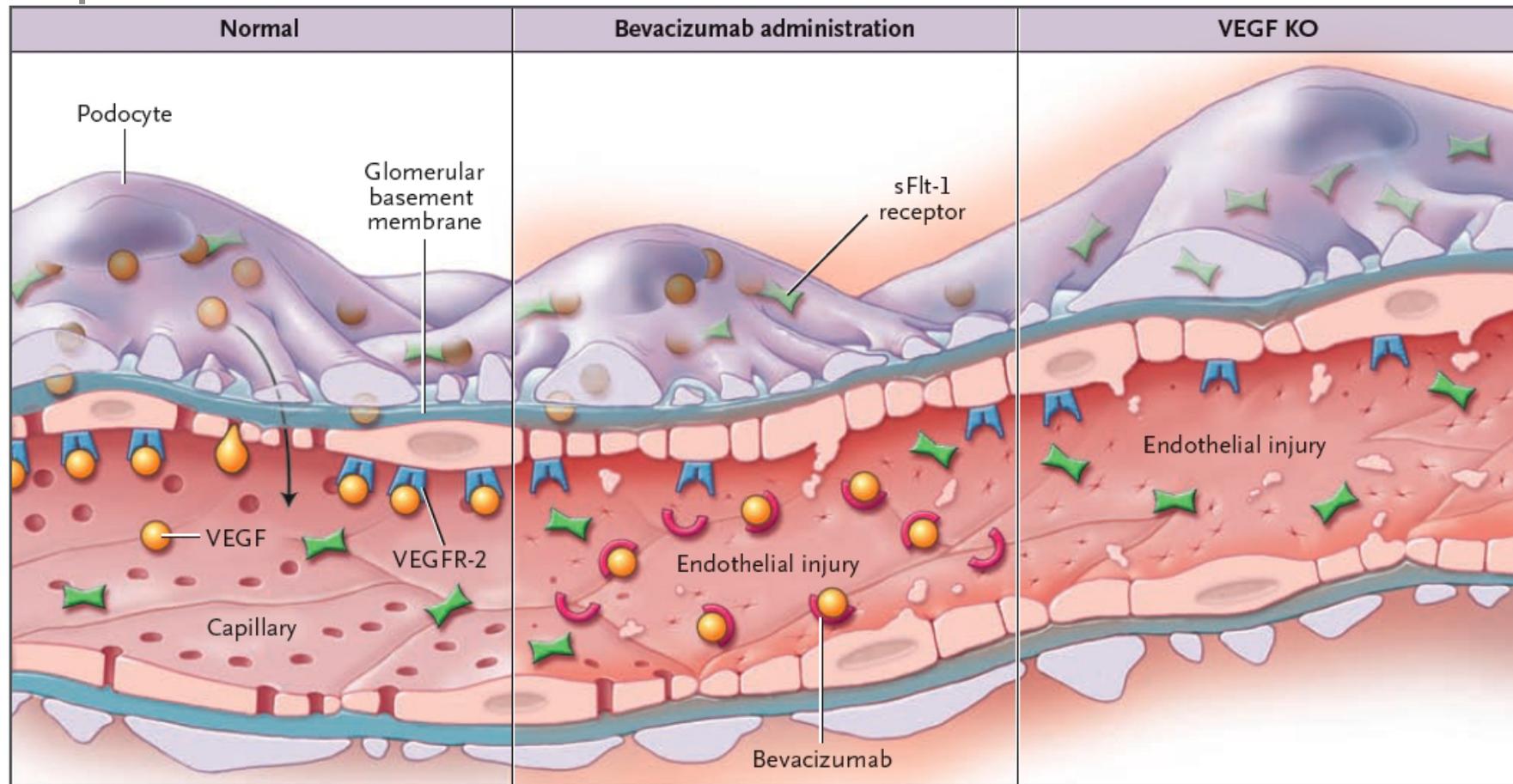
Pb: stent coronaires et artériel périphériques: discussion au cas par cas...avec le chirurgien vasculaire et le cardiologue



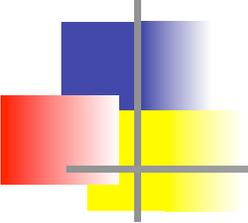
Méta-Analyse saignements et bévacicumab

- 22 essais randomisés
- 14 277 patients
- RR hémorragie grade 3/4 = 1,60 (IC 95% :1.19-2.15)
- RR hémorragie grade 3/4 = 1,27 (IC 95% : 0.95-1.71)
pour 2,5 mg/kg/semaine (7,5 mg/kg/3 semaines)
- RR hémorragie grade 3/4 = **3,02** (IC 95%: 1.85-4.95)
pour 5 mg/kg/semaine (15 mg/kg/ 3 semaines)
- RR hémorragie grade 3/4 = **3,41** (IC 95% : 1.68-6.91)
si cancer bronchique

Mécanisme de la protéinurie induite par les agents anti-VEGF



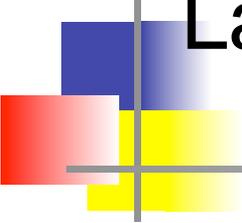
Le VEGF est sécrété par les podocytes. Les récepteurs au VEGF sont exprimés par les cellules endothéliales glomérulaires



HTA : protéinurie et Avastin

Méta-analyse sur données publiées
(7 études randomisées – 1850 patients)

- Groupe contrôle : incidence protéinurie grade 3 (3,5g/24h) : 1 / 872pts (0,1%)
- Avastin faible dose (3, 5 ou 7,5mg/kg/dose)
 - incidence protéinurie : 21% à 41%
 - incidence protéinurie **grade 3** ($\geq 3,5$ g/24 (h)) : 6/597 (1%)
 - augmentation du **RR** : 1.4 (p=0.003)
- Avastin forte dose (10 ou 15mg/kg/dose)
 - incidence protéinurie : 22% à 63%
 - incidence protéinurie **grade 3** : 7/381 (1,8%)
 - augmentation du **RR** : 2,2 (p<0.001)



La protéinurie doit être activement surveillée pendant le traitement par Avastin

- La surveillance de la protéinurie est recommandée avant la mise en route et pendant le traitement par Avastin (bandelette)
- En cas de bandelette positive à 2+ ou plus (3+ sur une seconde bandelette ou sur toute autre surveillance ultérieure), un dosage de la protéinurie des 24h est recommandé
- En pratique:
 - Interrompre l'Avastin si la protéinurie des 24h $\geq 2\text{g}$ voire 3g /24 h;
 - Reprendre dès que la protéinurie $< 1\text{g}/24$ hours

La surveillance de
la protéinurie
est aisée

CI des AINS +++

Tt par IEC ou AA2
(sartans)

Mécanismes par lesquels les agents anti-VEGF peuvent induire une hypertension artérielle systémique

	Molecular target	Incidence of hypertension (95% CI)	Relative risk of hypertension (95% CI)	Ref
Sorafenib	VEGFR-2 and VEGFR-3*; Raf; PDGFR; C-KIT; FLT-3; RET	23.4% (16.0–32.9)	6.1 (2.4–15.3)	This study
Sunitinib	VEGFR-1 and VEGFR-2*; PDGFR; C-KIT; FLT-3; RET	22.5% (19.5–25.9)	3.9 (2.6–5.9)	Zhu X, unpublished data
Bevacizumab	VEGF*	25.4% (21.3–30.1)†	7.5 (4.2–13.4)‡	19
AG013736	VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3*; PDGFR; C-KIT	57.7%	NA	24
VEGF Trap	VEGF*	31.6%	NA	25

VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor. PDGFR=platelet-derived growth-factor receptor. *Targets directly involved in angiogenesis. †Incidence is calculated from patients receiving high-dose bevacizumab (10 or 15 mg/kg per dose) by a meta-analysis using the fixed-effects model. ‡Relative risk is derived from patients receiving high-dose bevacizumab (10 or 15 mg/kg per dose) by use of fixed-effects model. NA=not available.

Table 2: Risk of hypertension with angiogenesis inhibitors

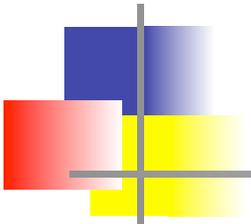
Wu S et al *Lancet oncol* 2008; 9:117-32

Hypertension artérielle et Avastin

- L'association d'Avastin à la chimiothérapie augmente la tension artérielle

Indication	Traitements	HTA Tt grade (%)	HTA G3-4 (%)
Sandler (E4599) poumon (1 ^{ère} ligne)	PC	–	0,7
	PC + Avastin 15mg/kg	–	7
Manegold (AVAiL) poumon (1 ^{ère} ligne)	GC	32 (9,8)	2
	GC + Avastin 7,5mg/kg	76 (23)	6
	GC + Avastin 15mg/kg	102 (31)	9
Hurwitz côlon (1 ^{ère} ligne)	IFL	8,3	2,3
	IFL + Avastin 5mg/kg	22,4	11
Giantonio (E3200) côlon (2 ^{ème} ligne)	FOLFOX4	–	1,8
	FOLFOX4 + Avastin 10mg/kg	–	6,2
	Avastin 10mg/kg	–	7,3
Miller (E2100) sein (1 ^{ère} ligne)	Paclitaxel hebdo		1,4
	Paclitaxel + Avastin 10mg/kg		15,5

Sandler A, et al. N Engl J Med 2006; Manegold C, et al. ASCO 2007; Hurwitz H, et al; NEJM 2004
Giantonio B, et al. JCO 2005; Miller, K et al. JCO 2005

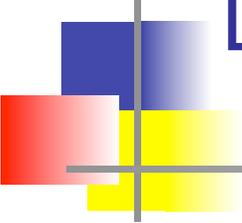


HTA et Avastin

Méta-analyse sur données publiées
(7 études randomisées – 1850 patients)

- Groupe contrôle : incidence HTA grade 3 : **1,7%**
- Avastin faible dose (3, 5 ou 7,5mg/kg/dose)
 - incidence HTA : 2,7% à 32%
 - incidence HTA **grade 3 : 8,7%**
 - augmentation du **RR : 3.0** (p<0.001)
- Avastin forte dose (10 ou 15mg/kg/dose)
 - incidence HTA : **17,6%** à 36%
 - incidence HTA **grade 3 : 16,0%**
 - augmentation du **RR : 7,5** (p<0.001)

Seulement 5 patients ont interrompu l' Avastin pour HTA



L'hypertension est généralement aisée à traiter par traitement anti-hypertenseur standard (monothérapie)

- Grade 1:

asymptomatique, transitoire < 24h, $\geq 15/10$

- Continuer le traitement par Avastin

- Grade 2

Persistente > 24h, symptomatique, $\geq 15/10$, monothérapie efficace

- **Débuter le traitement anti-hypertenseur**, et dès que la Pression Artérielle (PA) est $< 150/100$ mmHg continuer le traitement par Avastin

- Grade 3

Persistente > 24h, symptomatique, $\geq 15/10$, nécessitant bi-thérapie ou plus

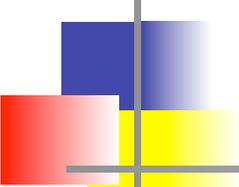
- Débuter le traitement anti-hypertenseur, avec deux ou trois anti-hypertenseurs, SANS Avastin tant que ce traitement est nécessaire

La PA doit être activement surveillée et l'HTA traitée

HAS: « Règle des 3 »:

3 mesures consécutives, matin et soir, 3 jours consécutifs

(auto-contrôle à domicile Au repos+++)



L'hypertension est généralement aisée à traiter par traitement anti-hypertenseur standard (monothérapie en 1^{ère} intention)

- Inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, à faible dose: lercanidipine 10 mg/j : **Lercan**, Znidip ...)
Effet vascul >> effet cardiaque
Mieux toléré mais CYP3A4 (comme TKI)
- IEC: perindopril = **Coversyl**[®] 2mg/j ,
lisonipril 10 mg/j = Prinivil[®], **Zestril**[®] ,
ramipril 5 mg/j = Ramipril[®] , **Triatec**[®] ...
- inhibiteurs de l'angiotensine (AA2)
valsartan 80 mg= **Tareg**[®]
candesartan 4 mg=**Atacand**[®] , **Kenzen**[®] ...)
- Béta-bloqueurs: nebivolol= **Temerit**[®] mais risque ↗QT
- Diurétique Thiazidique: hydrochlorothiazide **Esidrex**[®] , Indapamide (Fludex[®])

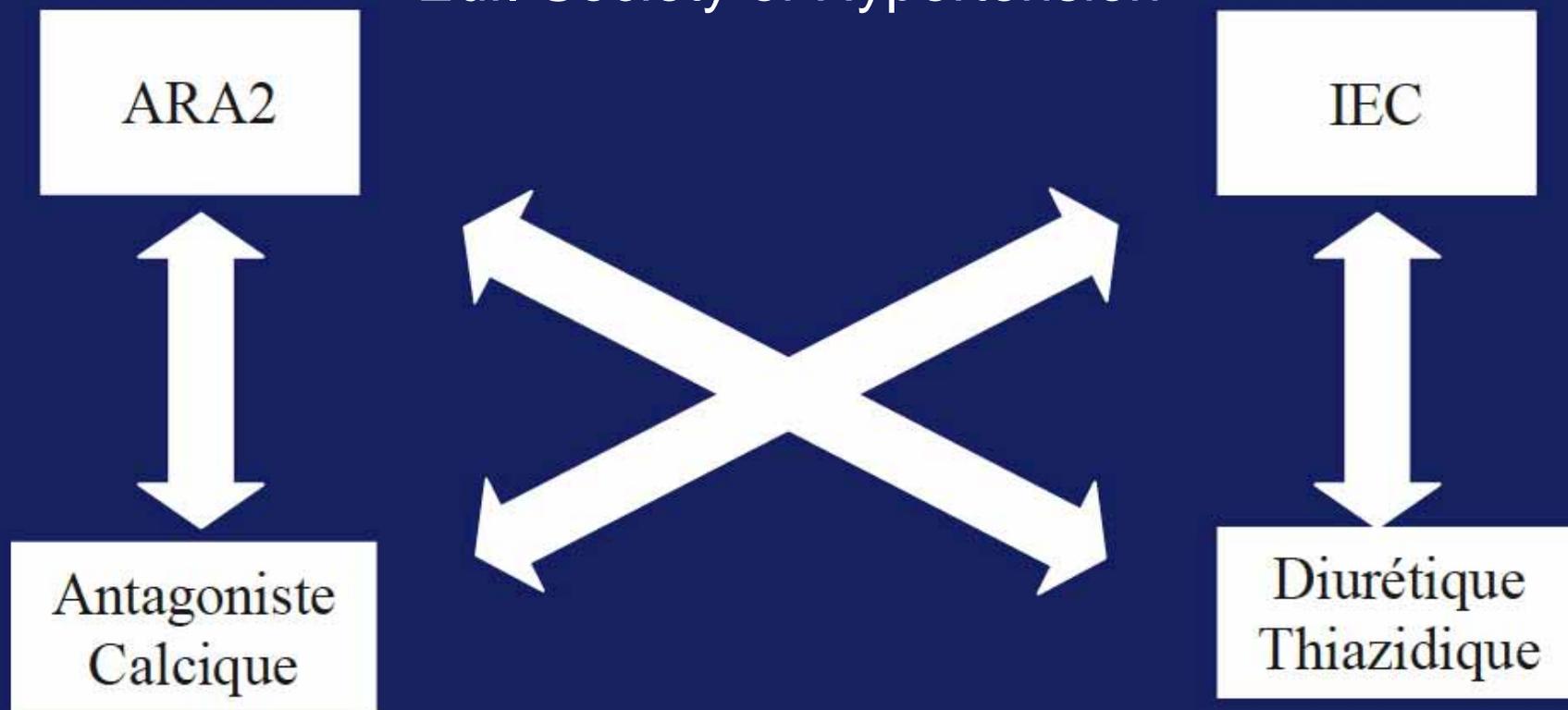
+++
en cas
protéinurie
associée

... et réduire dose bevacizumab en 2^{ème} intention

Le choix d'une bithérapie en 2010

Selon l'ESH

Eur. Society of Hypertension

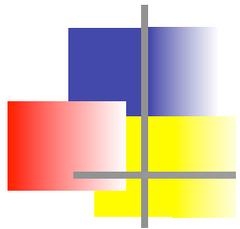


Cotareg[®] = valsartan + HCTZ

Co-renitec[®] = Enalapril+ HCTZ

Exforge[®] : valsartan+ amlodipine

Norvasc[®]= Enalapril+ amlodipine

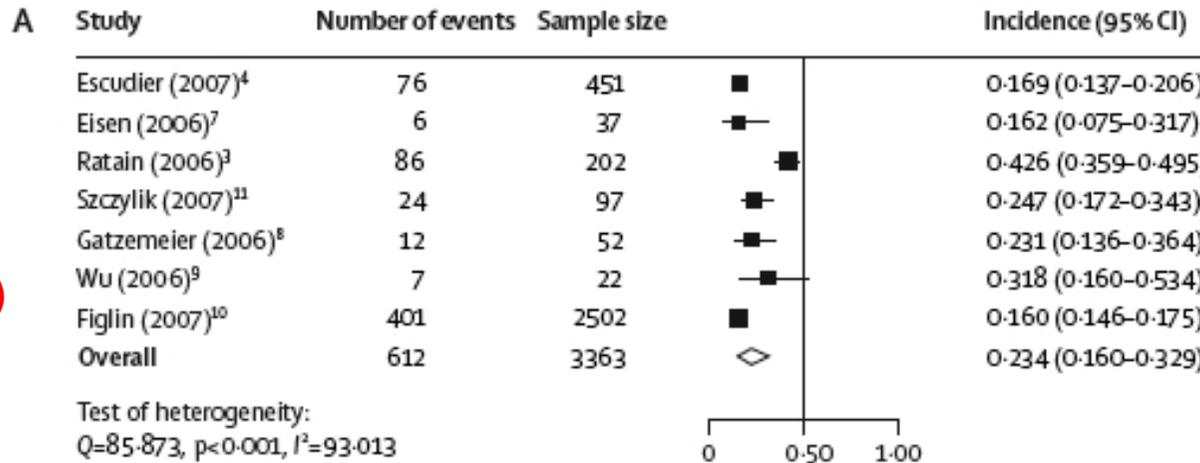


Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis

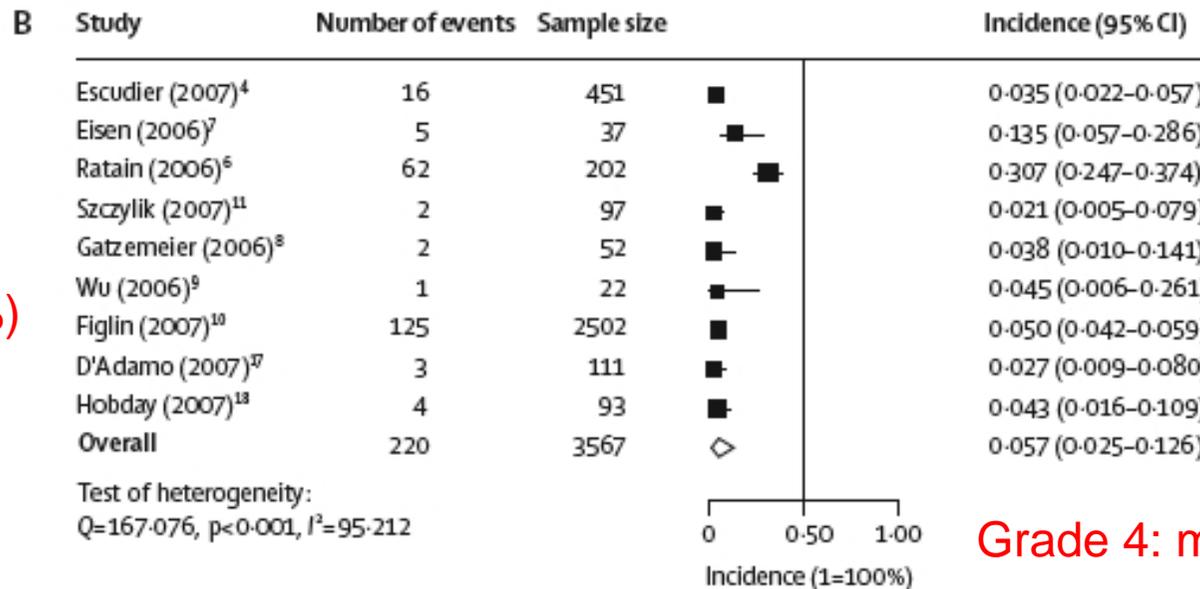
Shenhong Wu, John J Chen, Andrzej Kudelka, Janice Lu, Xiaolei Zhu

Lancet oncol 2008; 9:117-32

All grades
(16 à 42,6%)

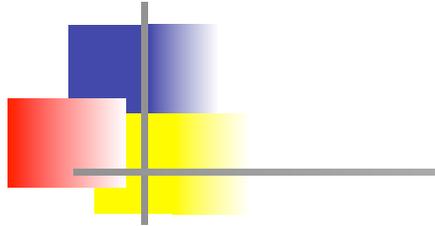


Grade 3-4
(2,1 à 30,7%)



Grade 4: menaçant la vie !

CORRESPONDENCE



A Preeclampsia-like Syndrome Characterized by Reversible Hypertension and Proteinuria Induced by the Multitargeted Kinase Inhibitors Sunitinib and Sorafenib ... In seven Patients

HTA grade 4

Insuff. Rénale
Schizocytes

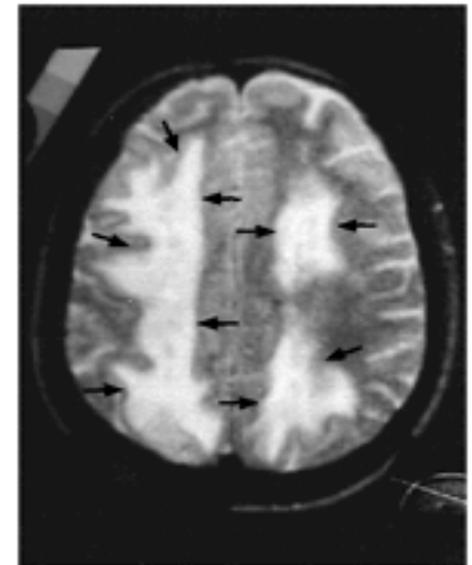
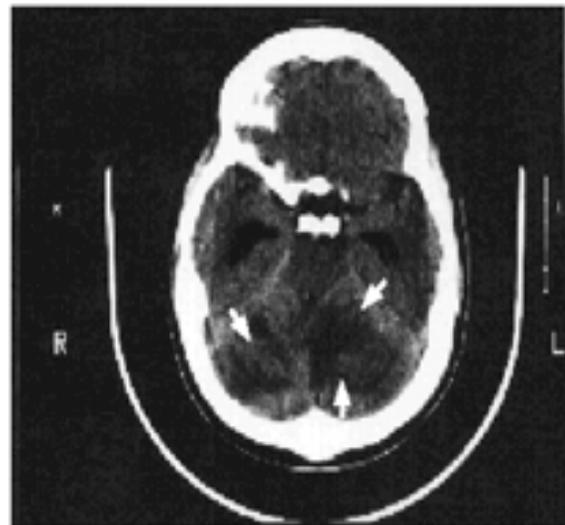
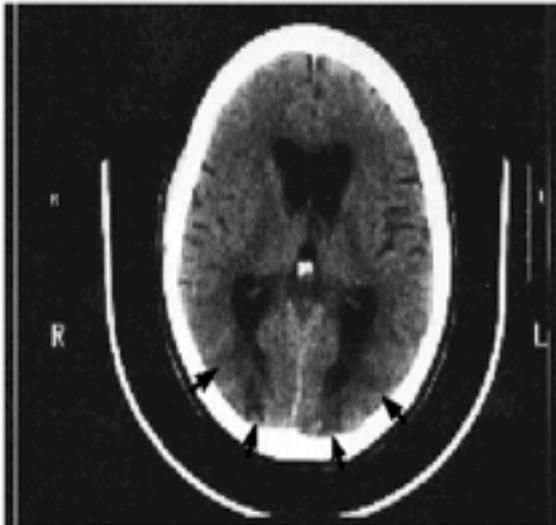
JNCI Vol. 100, Issue 4; February 20, 2008

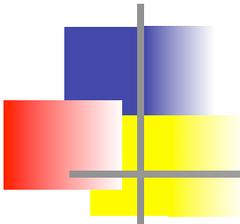
TEJAS V. PATEL
JEFFREY A. MORGAN
GEORGE D. DEMETRI
SUZANNE GEORGE
ROBERT G. MAKI
MICHAEL QUIGLEY
BENJAMIN D. HUMPHREYS

MSK, Boston

Syndrome de Leukoencéphalopathie Postérieure Réversible (PRLS)

- ✓ < 0.1% dans les essais et en post-AMM.
 - ✓ Syndrome associant céphalées, confusion, léthargie, comitialité, cécité, & signes neurologiques de localisation.
 - ✓ Généralement dans un contexte d'hypertension.
 - ✓ Mécanismes mal compris, possiblement associé à l'hypertension & la dysfonction endothéliale ("*fuite capillaire cérébrale*").
- (initialement décrit chez des patients transplantés avec HTA et dysfonction rénale sous immunosuppresseurs cyclosporine+/-sirolimus)*



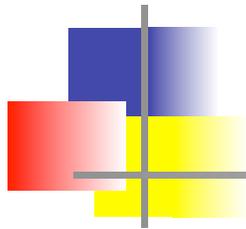


Accidents thrombo-emboliques et Avastin

Méta-analyse sur données publiées

(5 études randomisées – 1745 patients)

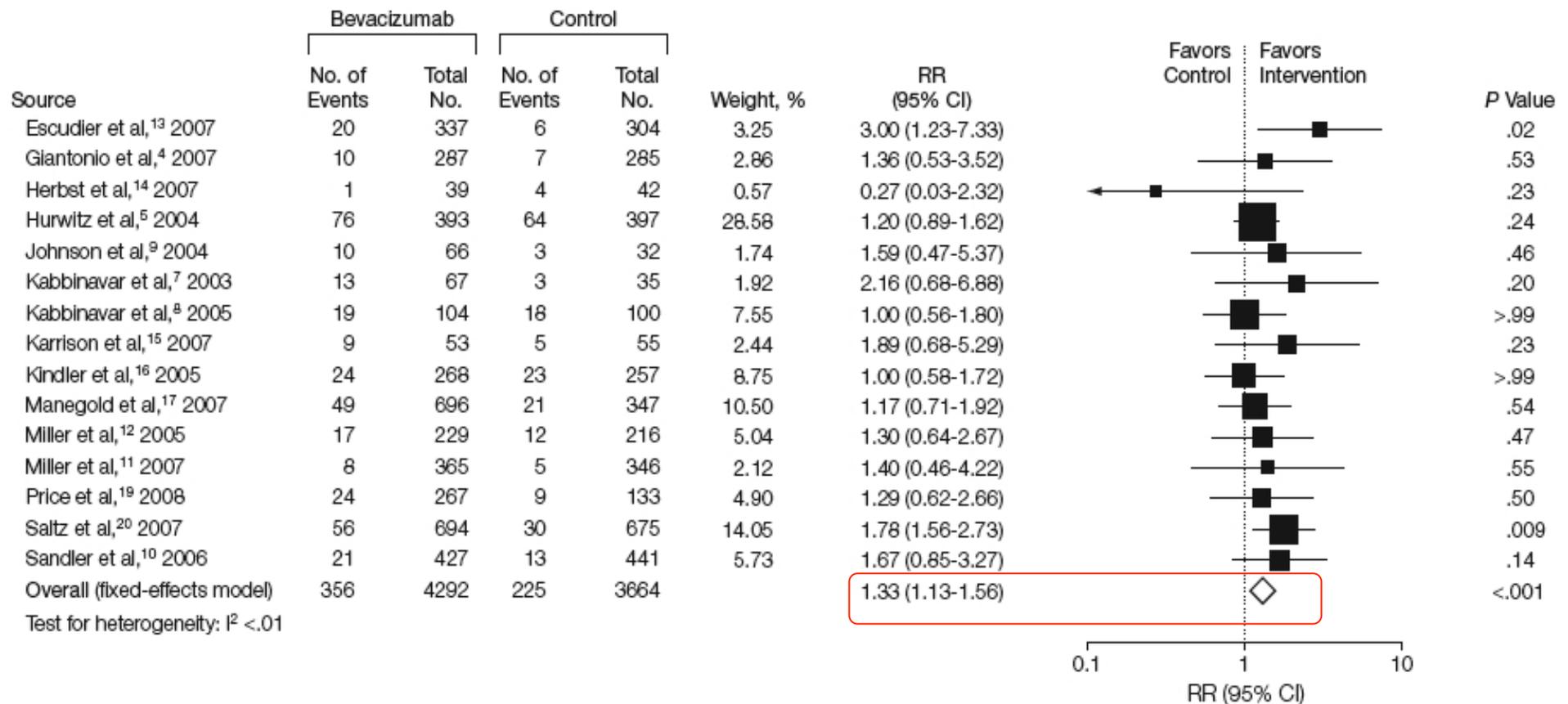
- Cancers du côlon, du sein, et du poumon
- Thromboses artérielles (IDM, AVC le plus souvent)
 - groupe chimiothérapie : 1,7% de thromboses artérielles
 - groupe chimiothérapie + Avastin : **3,8% de thromboses artérielles**
 - décès (30 jours) par accident thrombotique artériel
 - groupe chimiothérapie : 0,26%
 - groupe chimiothérapie + Avastin : 0,62%
- **Thromboses veineuses : pas de différence significative !?**
- Facteurs de risque de développement d' un thrombose artérielle
 - ATCD de thromboses artérielles ($p < 0,001$)
 - age 65 ans et plus ($p = 0,01$)



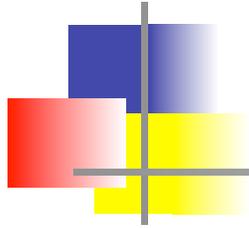
Méta-analyse de Nalluri SR, JAMA 2008; 30: 2277-85

6 essais: 3CCR, 1 sein, 1 poumon, 1 rein: 2279 pts

Relative Risk (RR) of Venous Thromboembolism Associated With Bevacizumab vs Control



2279 patients randomisés



3^{ème} méta-analyse

10 essais randomisés: 4 CCR, 2 sein, 2 CBNPC, 1 rein,
1 pancréas

6055 patients

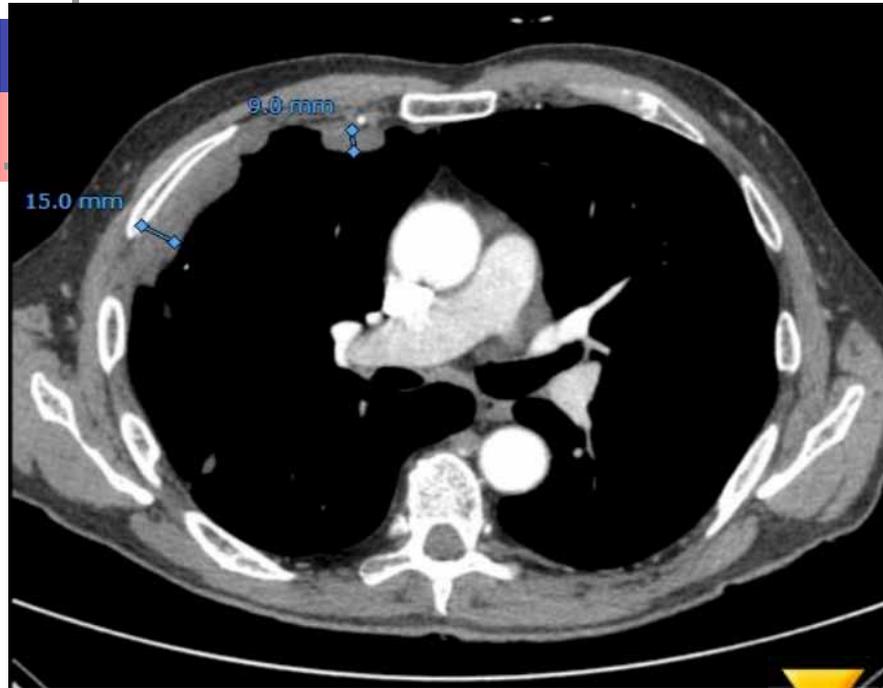
Pas de sur-risque significatif de TVE:

OR= 1,14; (95% CI, 0.96 to 1.35; p=0.13)

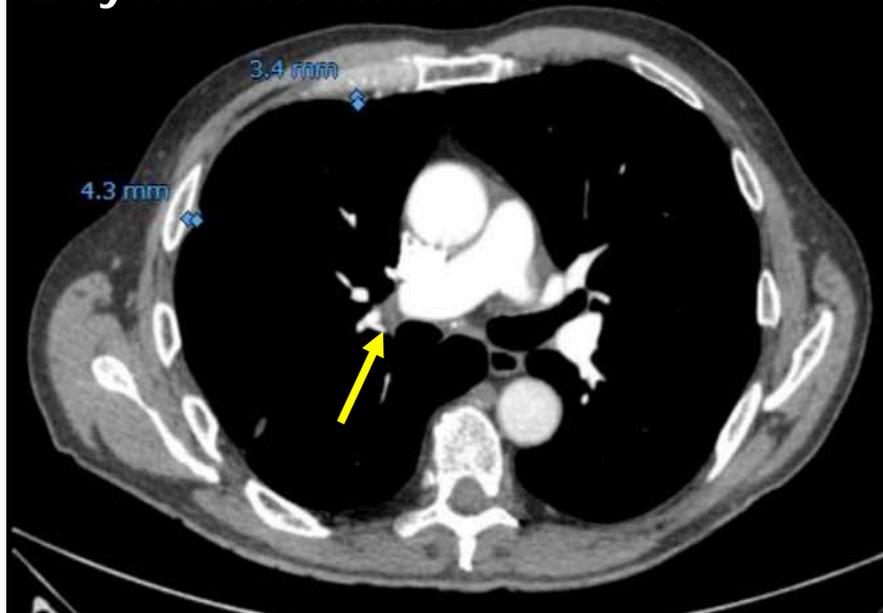
Même ajusté sur la durée de traitement....

Sous-représentation du poumon ?

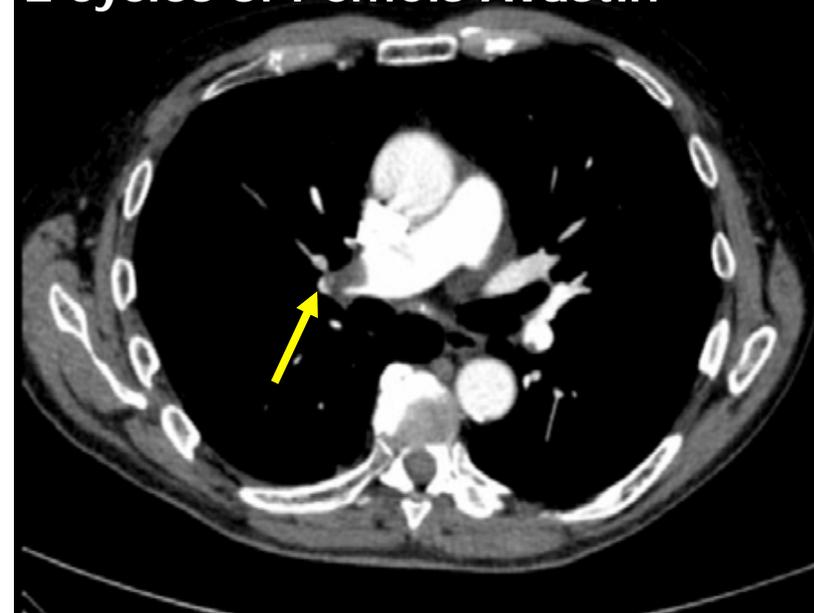
EP souvent de découverte fortuite ..asymptomatique



2 cycles of PemCis Avastin

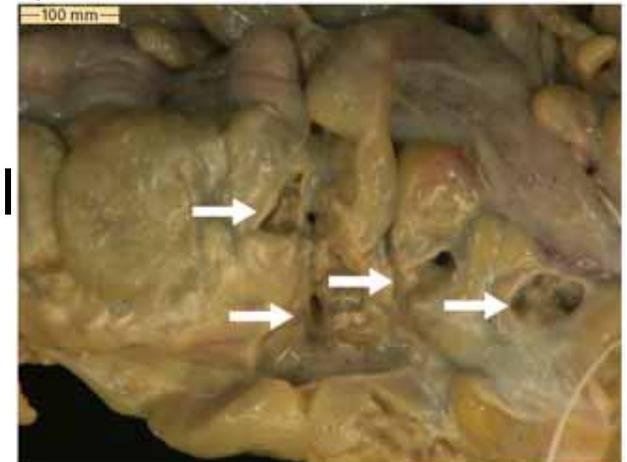


2 cycles of PemCis Avastin



Perforations gastro-intestinales et Avastin

- Un événement rare mais sévère
- Etude observationnelle BRiTE (n=1953) dans les CCRm
 - taux de perforation GI : 1,7%
- Etude observationnelle First-BEAT (n=1914) dans les CCRm
 - taux de perforation GI : 1,7%
- Etude d' Hurwitz et al. et Giantonio BJ et al.
 - bras CT : pas de perforation GI
 - bras CT + Avastin : 6 pts dans chaque étude
- **FDA**
 - taux de perforation GI dans les CCR avec Avastin : 2,4%
 - **0,9% dans les CPNPC**



»» Recherche ATCD colo-rectaux (sigmoïdite, CCRm...)

Managing elderly patients

Ramalingam S, et al, ASCO 2007

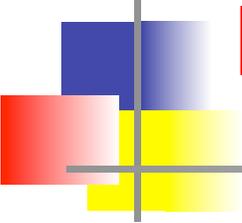
Phase III trial of Avastin in NSCLC (E4599): outcomes for NSCLC patients aged ≥ 70 years of age

	CP Patients aged ≥ 70 (n=113)	CP + Avastin Patients aged ≥ 70 (n=111)	p value
Treatment-related death (%)	1.8	6.3	0.10
Grade 3–5 toxicities (%)	61	87	<0.001
Neutropenia	22	34	0.06
Febrile neutropenia (%)	0.9	6.2	0.03
Thrombocytopenia (%)	0	3.5	0.06
Hypertension (%)	0.9	6.2	0.03
Proteinuria (%)	0	7.9	0.002
Haemorrhage (%)	1.7	7.9	0.03
Nausea (%)	0	4.4	0.03
Anorexia (%)	0.9	7.9	0.01
Fatigue (%)	12.9	20.2	0.16
Response rate (%)	17	29	0.067
Median PFS (months)	4.9	5.9	0.063
OS (months)	12.1	11.3	0.4

Phase III trial of Avastin in NSCLC (E4599): toxicity for elderly vs non-elderly NSCLC patients receiving Avastin

Ramalingam S et al, ASCO 2007

	CP + Avastin Patients aged ≥70 (n=111)	CP + Avastin Patients aged <70 (n=306)	p value
Neutropenia (grade 4) (%)	34	22	0.02
Melaena/GI bleed (%)	3.5	0.9	0.005
Proteinuria (%)	7.9	1.3	0.001
Muscle weakness (%)	7.8	2.2	0.02
Motor neuropathy (%)	3.5	0.6	0.05
Dizziness (%)	7.9	1.6	0.003
Grade 3–5 toxicities (%)	87	70	<0.001
Treatment-related deaths (%)	6.3	2.6	0.08



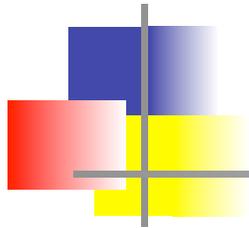
Managing elderly patients

Sur-toxicité liée au type tumoral ? (NSCLC ?)

=> Pas retrouvée c/o 623 patients âgés de plus de 65 ans avec cancer colorectal identifiés dans la base de données SEER

=> Pas retrouvée c/o plus de 6000 patients d'âge médian= 73 ans avec cancer colorectal

=> Mais sélection drastique des patients +++++



Risque décès toxique sous Avastin

Méta-analyse 34 essais: 13 656 patients

Table 3. Fatal adverse events by specific type.

Fatal adverse event	Events on bevacizumab arms	Events on control arms
Hemorrhage	32	1
Pulmonary hemorrhage	17	1
Gastrointestinal hemorrhage	11	0
Pulmonary embolism	9	4
Neutropenia	7	2
Gastrointestinal tract perforation	8	2
Cerebrovascular accident	7	2
sepsis	3	6
Cardiac ischemia/infarction	1	3
sudden death	2	0
Other	20	14
Not specified	152	115
Total	241	149

IFCT-GFPC-0701 trial: MAPS

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study

Phase 2-3

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

- Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)
- Histologically proven
- PS= 0-2
- No cardiovascular comorbidity
- Chemo-naive



- Supplementation with daily folic acid orally (400µg) and IM vitamin B12 (1,000 µg once every 3 cycles) in both arms
- CT-scan Q 3 cycles in both arms.
- Response assessed with modified RECIST criteria for mesothelioma

Non-Hematological Toxicity



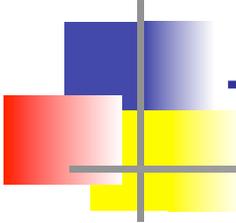
Non Hematological toxicity	Arm A (n=224)		Arm B (n=222)		p-value	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Asthenia/Fatigue	152 (67.9%)	28 (12.5%)	155 (69.8%)	30 (13.5%)	0.65	0.75
Weight loss	22 (9.8%)	0 (0.0%)	22 (9.9%)	0 (0.0%)	0.97	1
Anorexia	75 (33.5%)	9 (4.0%)	75 (33.8%)	5 (2.3%)	0.95	0.28
Constipation	44 (19.6%)	1 (0.4%)	47 (21.2%)	2 (0.9%)	0.69	0.62
Diarrhea	26 (11.6%)	2 (0.9%)	37 (16.7%)	1 (0.5%)	0.12	1
Oral Mucositis	33 (14.7%)	1 (0.4%)	37 (16.7%)	2 (0.9%)	0.57	0.62
Nausea/Vomiting	172 (76.8%)	18 (8.0%)	174 (78.4%)	18 (8.1%)	0.69	0.98
Creatinin Increase	63 (28.1%)	4 (1.8%)	86 (38.7%)	8 (3.6%)	0.02	0.23
Hypertension	3 (1.3%)	0 (0.0%)	125 (56.3%)	51 (23.0%)	<0.0001	<0.0001
Arterial & venous thrombo-embolic events	3 (1.3%)	2 (0.9%)	16 (7.2%)	13 (5.8%)	0.002	0.004
Hemorrhage	16 (7.1%)	0 (0.0%)	91 (41.0%)	2* (0.9%)	<0.0001	0.25
Sepsis	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	3**(1.4%)	1	1
Hepatic Enzymes	3 (1.3%)	1 (0.4%)	5 (2.3%)	0 (0.0%)	0.50	1

*1 brain hemorrhage leading to death (grade 5), 10 days later ; ** 2 toxic deaths

Focus on bevacizumab-related toxicities

	Arm A (n=224)	Arm B (n=222)	p-value
Pulmonary Embolism & venous Thrombosis	3 (1.3%)	12 (5.4%)	0.02
Grade 2	0	3 (1.4%)	0.12
Grade 3	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0.37
Grade 4	1 (0.4%)	6 (2.7%)	0.07
Arterial Thrombosis	0	5 (2.3%)	0.03
Grade 3	0	3 (1.4%)	0.12
Grade 4	0	2 (0.9%)	0.25
Epistaxis	14 (6.3%)	83 (37.4%)	<0.0001
Grade 1	14 (6.3%)	79 (35.6%)	<0.0001
Grade 2	0 (0.0%)	4 (1.8%)	0.06
Hypertension	3 (1.3%)	125 (56.3%)	<0.0001
Grade 1	2 (0.9%)	21 (9.4%)	<0.0001
Grade 2	1 (0.4%)	53 (23.9%)	<0.0001
Grade 3	0	51 (23.0%)	<0.0001
Proteinuria	1 (0.4%)	37 (16.7%)	<0.0001
Grade 1	0	11 (5.0%)	0.0007
Grade 2	1 (0.4%)	19 (8.6%)	<0.0001
Grade 3	0	7 (3.2%)	0.007
Gastrointestinal perforation	0	0	--
Hemorrhage (without epistaxis)			
Grade 1/2	2 (0.9%)	20 (9.9%)	<0.0001
Grade 3/4	0	2*(0.9%)	0.25

* 1 brain hemorrhage leading to death (grade 5), 10 days later



Toxicité dermato des TKI anti-VEGFR...et multi-cibles

Dermatologic toxicities associated with multikinase inhibitor therapy

Adverse event	Description	Overall incidence
Alopecia	Diffuse hair loss; patients receiving sorafenib often have curly regrowth	27%–53%
Dyschromia	Hair discoloration corresponding to therapy intervals with sunitinib c-kit	14% (sunitinib) pazopanib
Erythema	Redness of skin; occurs within 1–2 weeks of therapy onset	16%
Hand–foot skin reaction	Erythema with or without blisters, followed by hyperkeratotic lesions on the palms and soles with paresthesia and dysesthesia; occurs within 45 days of therapy onset in >95% of patients	9%–62%
Pruritus	Intense itchiness, especially on scalp	19%–38%
Rash	Seborrheic dermatitis-like or papulopustular; occurs within 1–2 months of therapy onset	19%–66%
Stomatitis	Inflammation of the mucous membranes in the mouth	21%–45%
Subungual splinter hemorrhages	Nonpainful, rust-colored lines in nail bed; not associated with thromboembolic events; occurs within 2–4 weeks of therapy onset	25%
Xerosis	Abnormal dryness of the skin and mucous membranes	16%–31%

Teint jaunâtre peri-orbitaire du sunitinib

The Oncologist, 2008; 13: 1001-11



Hand-Foot Skin Reactions (HSFR) Observed are Consistent with Class

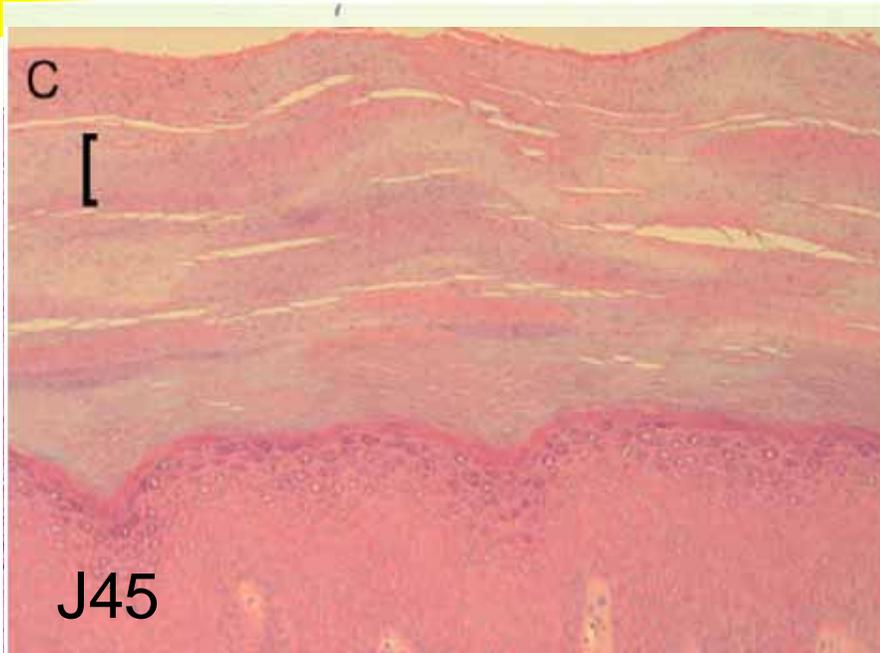
NCI-CTCAE version 3.0 grading of HFSR	
Grade	Description
1	Minimal skin changes or dermatitis with no pain
2	Skin changes (e.g., blisters, peeling, bleeding, edema) or pain; no interference with patient's ADL
3	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain; interferes with patient's ADL

Abbreviations: ADL, activities of daily living; HFSR, hand-foot skin reaction; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

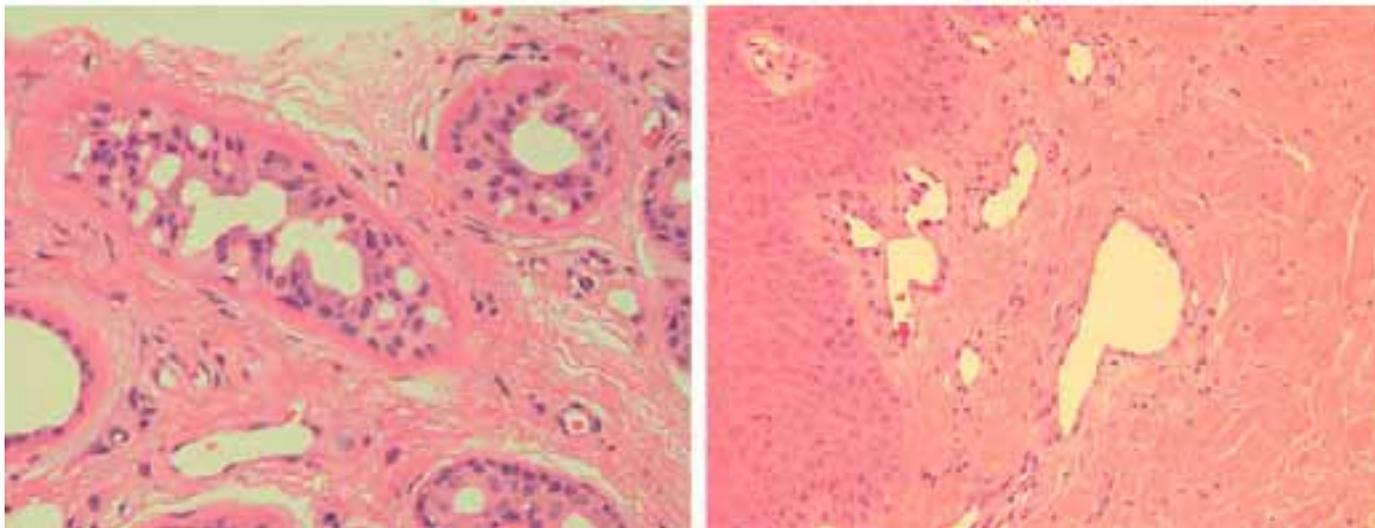


La majorité des patients développent ces lésions dans les 2 à 4 premières semaines de Tt...qui sont dose-dépendantes

**Syndrome mains/pieds des TKI: zones de friction,
atteinte des glandes écrines (PDGF-R, c-Kit + VEGFR)**

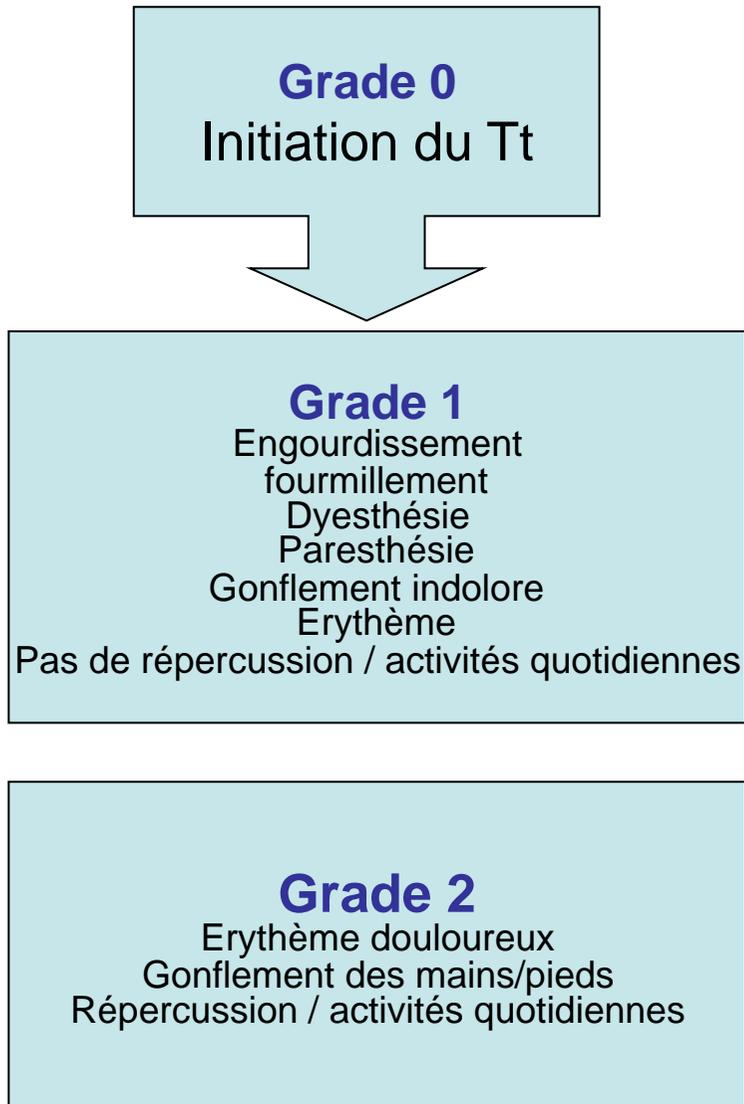


Dégénérescence kystique
des glandes écrines avec
nécrose kératinocytaire,
décollement bulleux
puis hyperkaratose

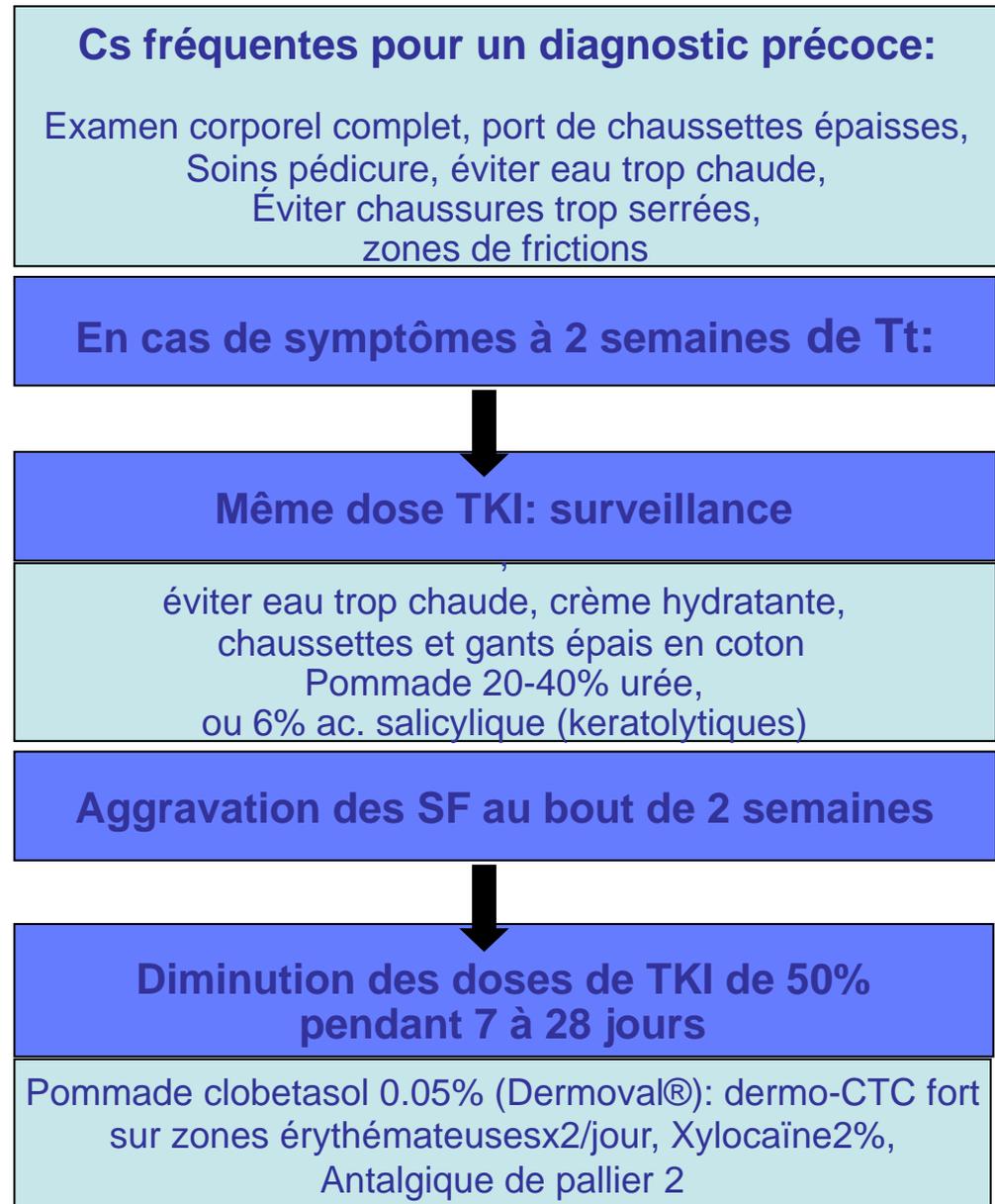


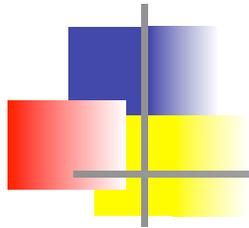
Propositions de prises en charge dermatologique

Syndrome pied-mains



Intervention





Propositions de prises en charge dermatologique

Syndrome pied-mains

Grade 3

Macération/ Desquamation
Ulcération
Détachement/bulles
Douleurs sévères pied/mains
Répercussion majeure/ activités quotidiennes

Intervention

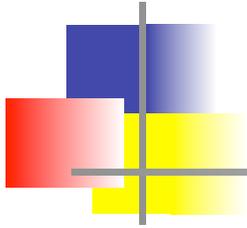
Aggravation des SF au bout de 2 semaines



Interrompre TKI pendant 7 jours
jusqu' à retour à grade 0 ou 1

Sur les zones épaissement corné SANS ulcération:
utiliser kératolytiques

(pommade Urée 40%, crème tazorotène 0,1%, crème 5% 5 FU
≠ des syndromes mains/pied des chimio (5FU, capécitabine...))



Atteinte des muqueuses ?

✓ Stomatite (sunitinib++)

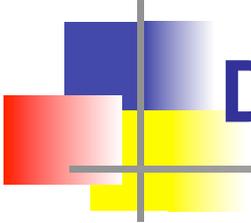
Van der Veldt A et al. 2008; 99:259-65

✓ Diarrhée (sunitinib, sorafenib)

✓ Rhinite atrophique

Prulière-Escabasse V et al. Invest new Drugs 2008

DOI10.1007/s10637-008-9168-6



Divers (rares EI) des anti-angiogéniques

Ostéonécrose mandibulaire (sans diphosphonates)

HTAP (thalidomide): effet anti-NO ?

Dysfonction VG réversible (Sunitinib): 15% (K rein) ?

Echo cardiaque tous les 2 mois si ATCD cardio-vasc

Telli ML et al. Ann Oncol. 2008; 19:1613-18

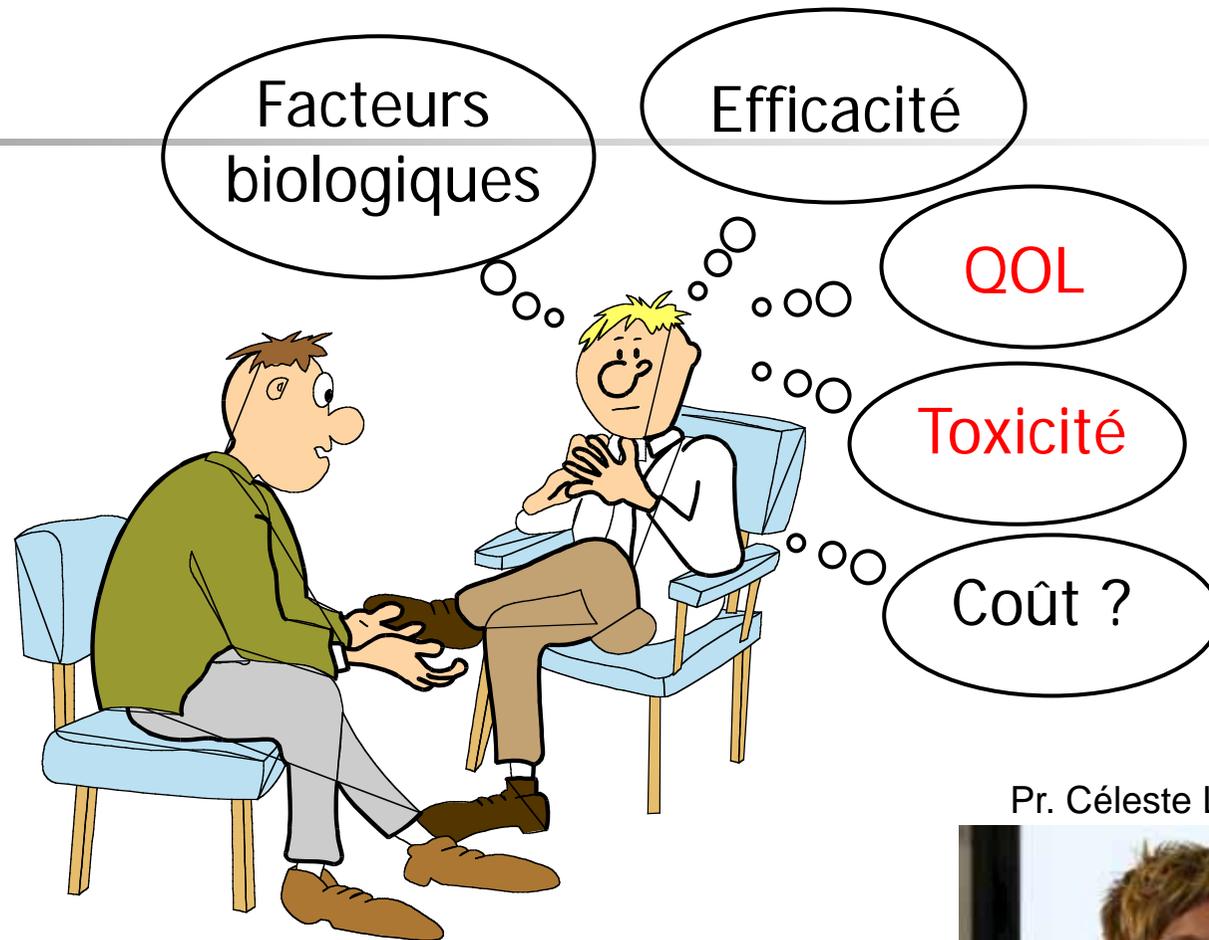
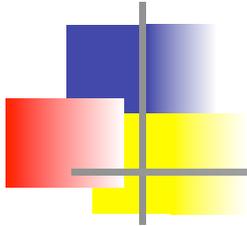
Schmidinger et al. JCO 2008;26:5204-12.

Exacerbation RCH (sunitinib, sorafenib)

Loriot Y et al. Ann Oncol. 2008;19: 1975

Normalisation glycémie c/o patients diabétiques (sunitinib)

(Billemont B et al. , BJC 2008; 99:1380-2)



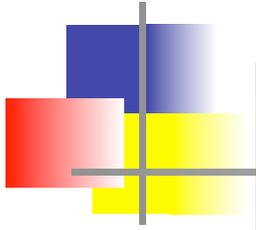
Dr. Véronique Diéras



Pr. Céleste Lebbé



Merci !



Merci !