

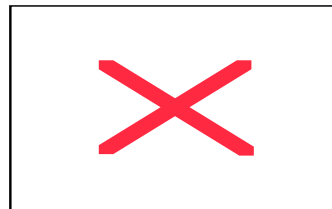
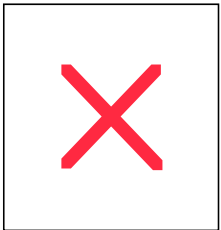
# Les particularités du traitement par bevacizumab

Cours du G.O.L.F.

Paris, 10 octobre 2018

---

**Laurent Greillier, MD, PhD**



## Liens d'intérêt

---

- Roche !



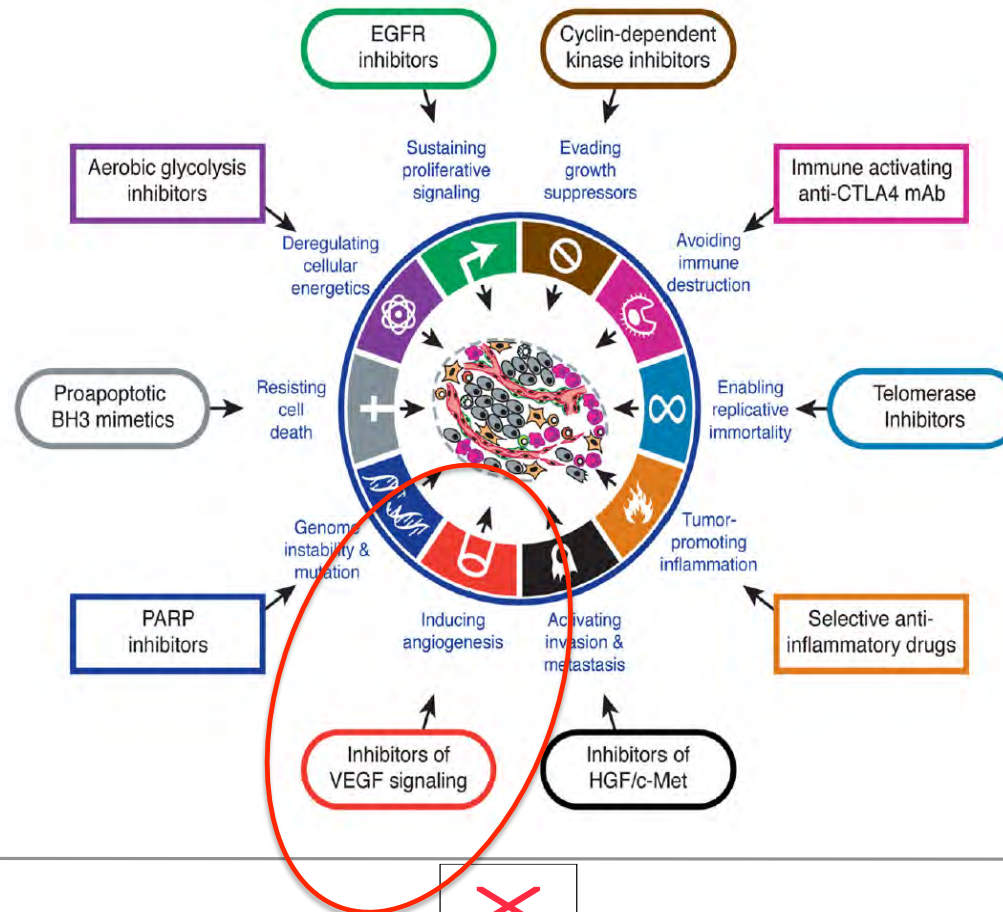
# Agenda

---

- **Rationnel du traitement anti-angiogénique**



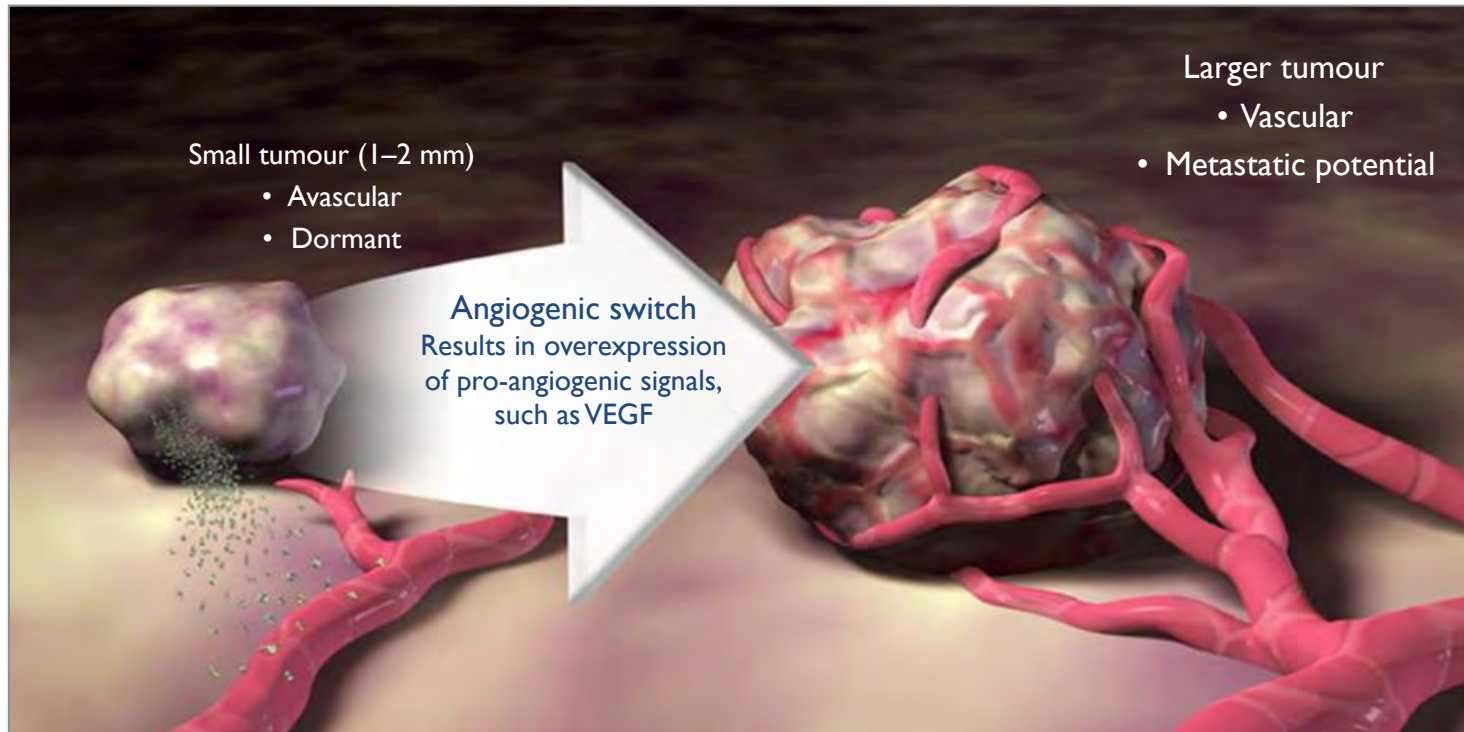
# Rationnel



Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011



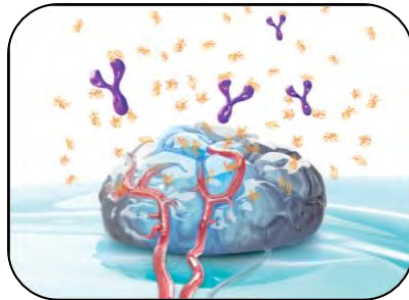
# Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)



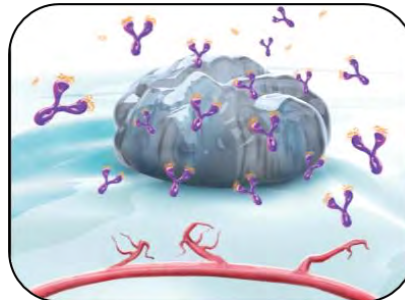
Adapted from Bergers G, et al. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401–410.



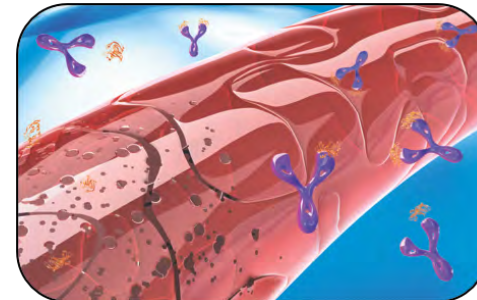
# Inhibition du VEGF



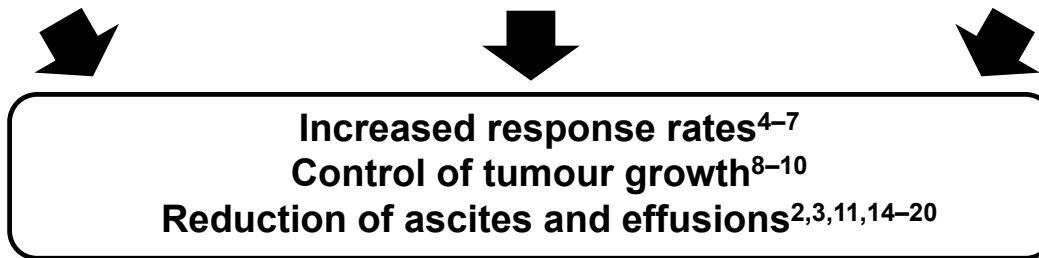
**Regression**  
of existing tumour vasculature<sup>1-3</sup>



**Inhibition**  
of new vessel growth<sup>1-3,8</sup>



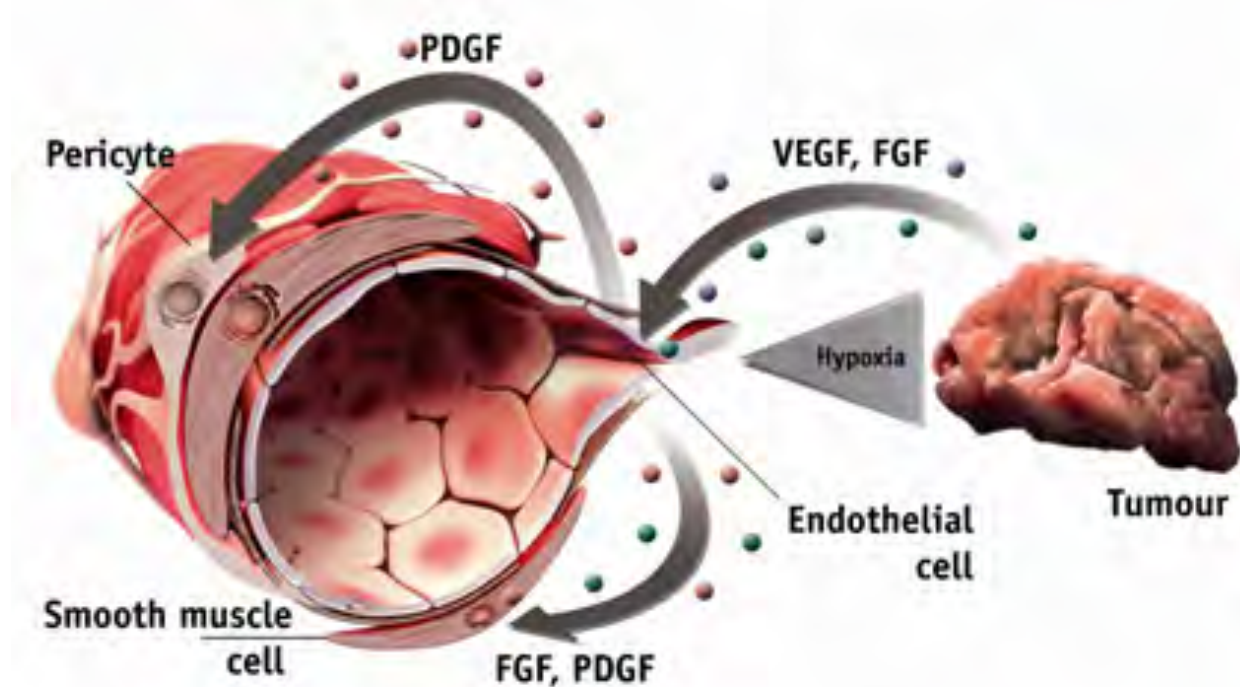
**Anti-permeability**  
of surviving vasculature<sup>11-13</sup>



1. Baluk, et al. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 2. Willett, et al. *Nat Med* 2004; 3. O'Connor, et al. *Clin Cancer Res* 2009; 4. Hurwitz, et al. *NEJM* 2004; 5. Sandler, et al. *NEJM* 2006 6. Escudier, et al. *Lancet* 2007; 7. Miller, et al. *NEJM* 2007; 8. Mabuchi, et al. *Clin Cancer Res* 2008; 9. Wild, et al. *Int J Cancer* 2004; 10. Gerber, Ferrara. *Cancer Res* 2005 11. Prager, et al. *Mol Oncol* 2010; 12. Yanagisawa, et al. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 13. Dickson, et al. *Clin Cancer Res* 2007; 14. Hu, et al. *Am J Pathol* 2002 15. Ribeiro, et al. *Respirology* 2009; 16. Watanabe, et al. *Hum Gene Ther* 2009; 17. Mesiano, et al. *Am J Pathol* 1998; 18. Bellati, et al. *Invest New Drugs* 2010 19. Huynh, et al. *J Hepatol* 2008; 20. Ninomiya, et al. *J Surg Res* 2009



# Au delà du VEGF



*Adapted from: Dudley AC and Claesson-Welsh L. Molecular mechanisms of angiogenesis. In: Markland FS et al., Eds. Tumour angiogenesis: from molecular mechanisms to targeted therapy. Weinheim, Germany: Wiley-VCH. 2010. p22.*



# Anti-angiogéniques

**TABLE 1. Antibodies and Other Constructs Targeting the VEGF Pathway**

Molécule	VEGF	VEGFR-1	VEGFR-2
Bevacizumab	+	-	-
Rh-Endostatin	-	-	+
VEGF Trap	+	-	-
Ramucirumab (IMC 1121B)	-	-	+
IMC18F1	-	+	-

VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

**TABLE 2. Small Molecule Inhibitors of VEGF Receptors**

Inhibitors	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	PDGFR	c-kit	EGFR	Other
AZD2171 (Cediranib)	+	++	+	+	-	-	
BAY43-9006 (Sorafenib)	+	+	+	+	+	-	raf, ret, FGFR
Sunitinib	+	+	+	+	+	-	ret, FGFR
AMG-706 (Motesanib)	+	+		+	+		ret
ZD6474 (Vandetanib)	-	+	+	+/-	-	+	ret
Axitinib	+	+	+	+	+	-	
PTK787 (Valatanib)	+	+	+	+	+	-	cFms
BIBF1120	+	+	+	+			FGFR
XL-647	+	+	+			+	Her-2
GW786034 (Pazopanib)	+	+	+			-	
ABT-869	+	+	+	+		-	

VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; EGFR, epithelial growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor.





# Agenda

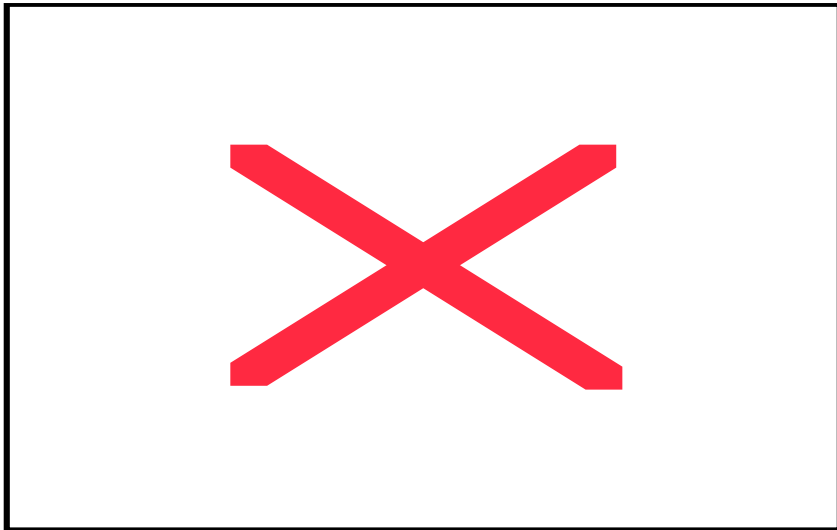
---

- Rationnel du traitement anti-angiogénique
- **Développement clinique du bevacizumab**



# Essai de phase II randomisé

---

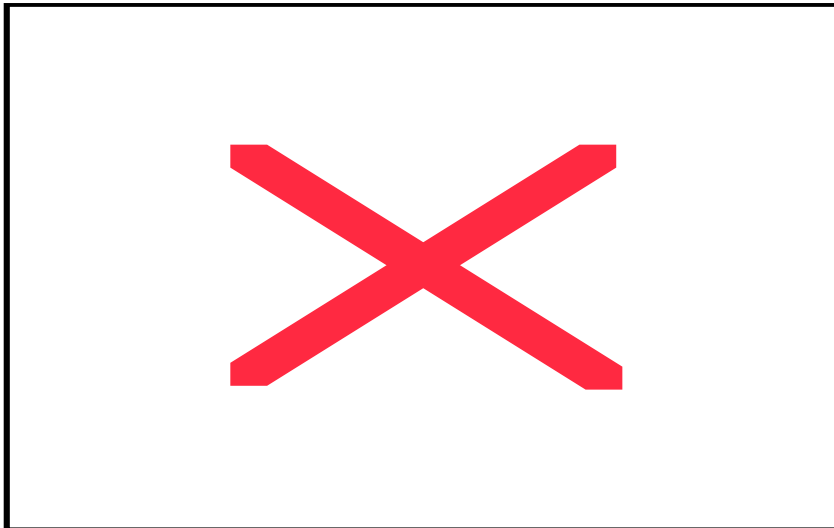


*Johnson DH et al, J Clin Oncol 2004*



## Essai de phase II randomisé

---

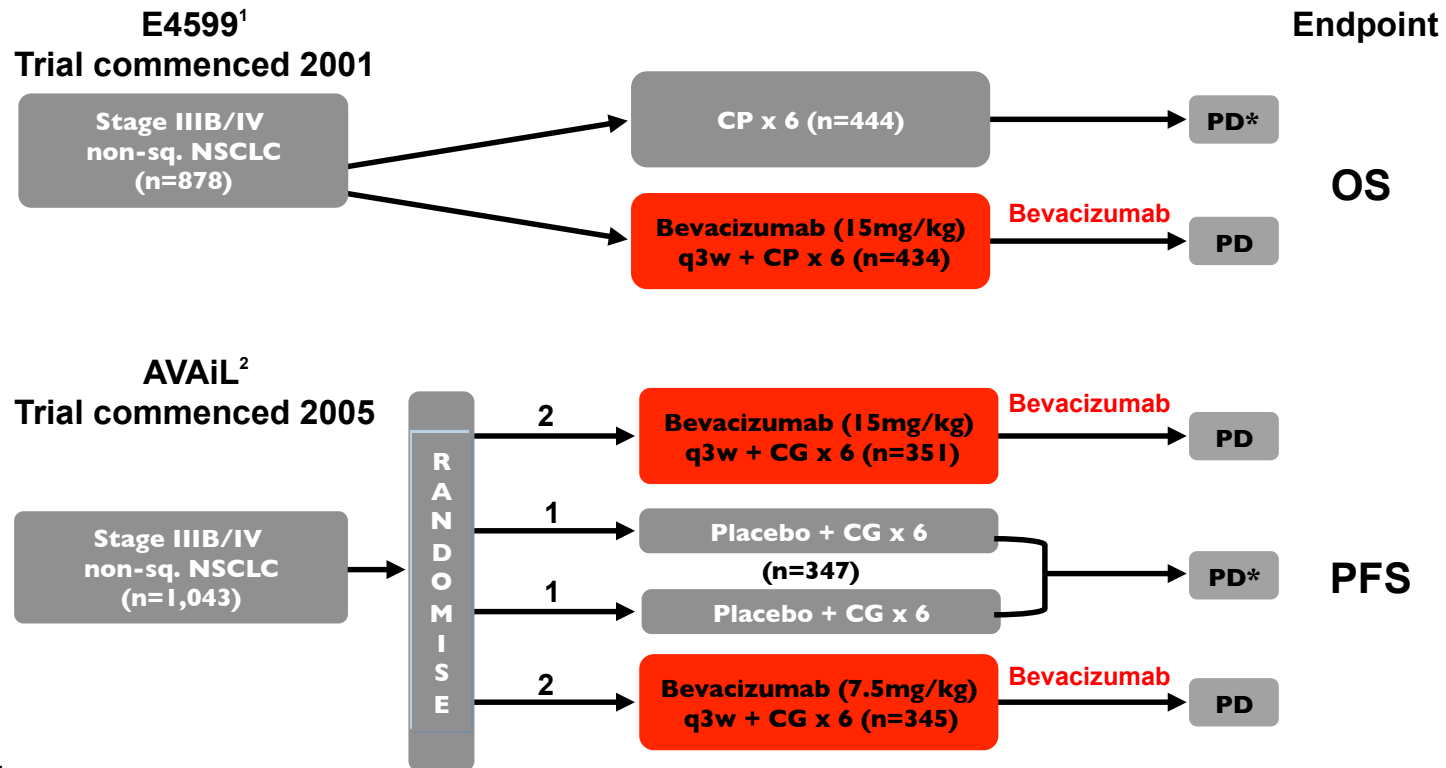


- **6 cas d'hémoptysie grade  $\geq 4$** 
  - Tumeurs centrales (n=6)
  - Tumeurs excavées (n=5)
  - Carcinomes épidermoïdes (n=4)

*Johnson DH et al, J Clin Oncol 2004*



# Essais de phase III

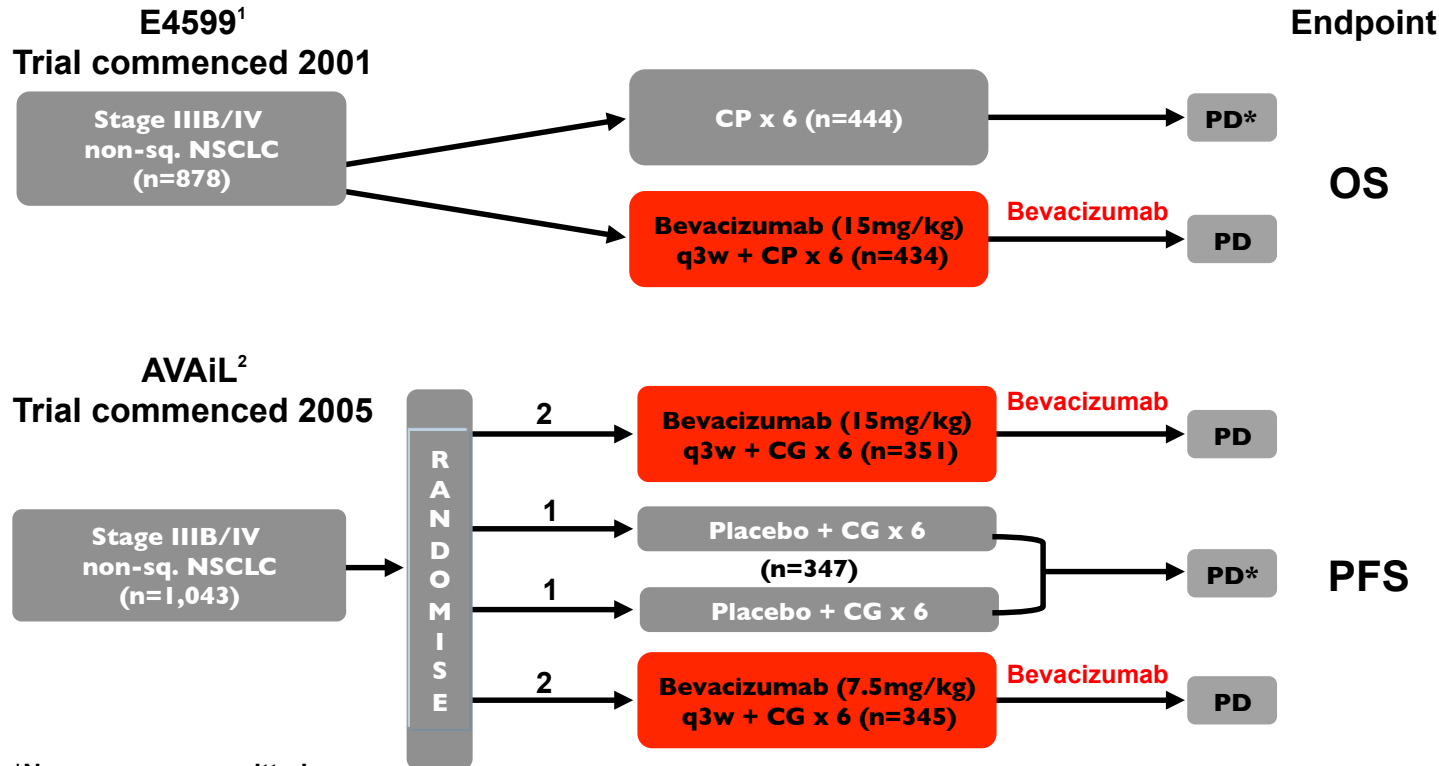


\*No crossover permitted  
 CP=carboplatin/paclitaxel; CG=cisplatin/gemcitabine  
 OS=overall survival; PFS=progression-free survival

1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. Ann Oncol 2010



# Essais de phase III



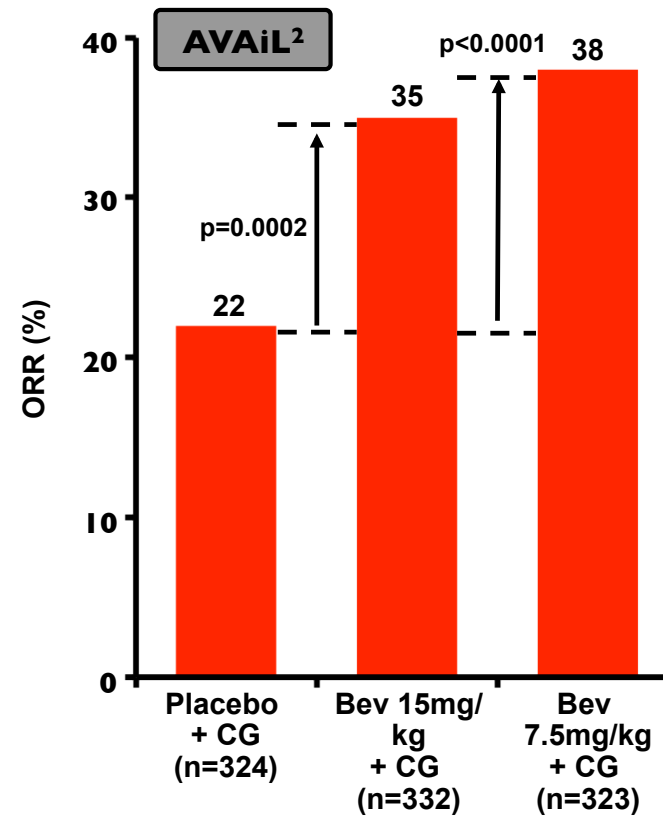
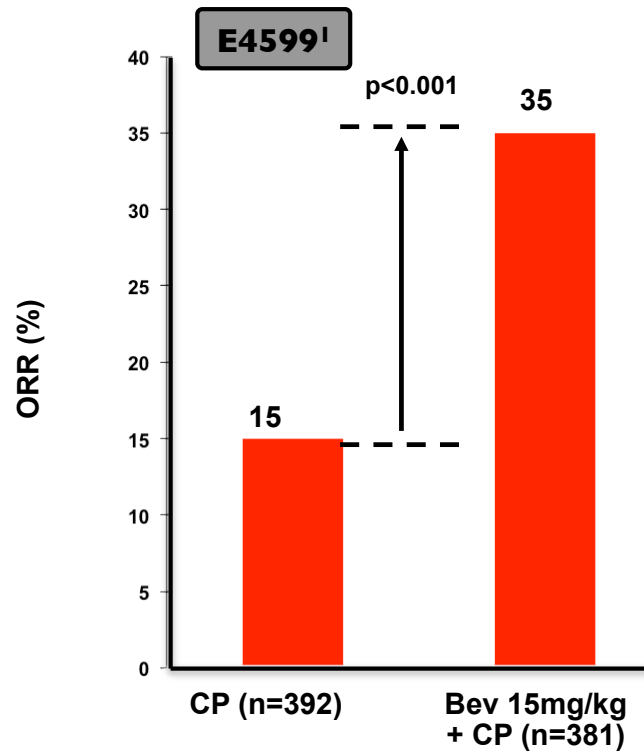
- Exclusion**
- C. Epidermoïde
  - Hémoptysie grade>1
  - Tumeurs au contact des gros vaisseaux
  - Métastases cérébrales
  - ATCD hémorragie
  - Anticoagulation curative
  - Aspirine > 325 mg/j
  - HTA non contrôlée
  - Chirurgie majeure < 28j

\*No crossover permitted  
CP=carboplatin/paclitaxel; CG=cisplatin/gemcitabine  
OS=overall survival; PFS=progression-free survival

1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009, Ann Oncol 2010



# Essais de phase III

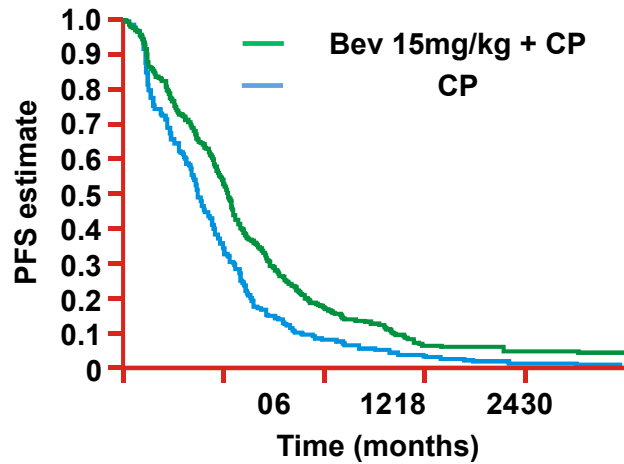


ORR=complete response (CR) + partial response (PR)  
(according to RECIST criteria)

1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009, Ann Oncol 2010



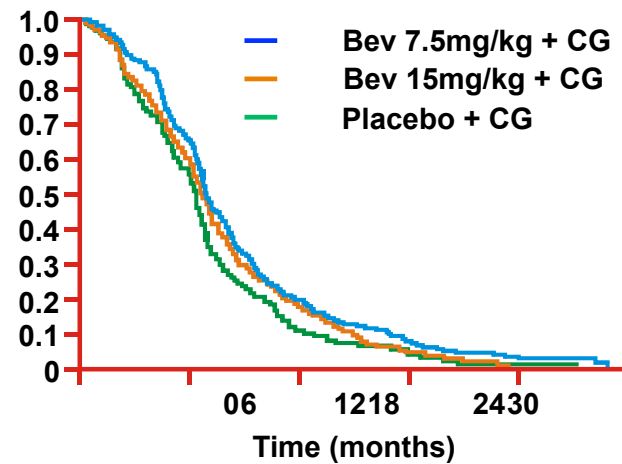
# Essais de phase III



Bevacizumab 15mg/kg

Median PFS

**6.2 vs 4.5 months**  
**HR=0.66; p<0.001**



Bevacizumab 7.5mg/kg

Bevacizumab 15mg/kg

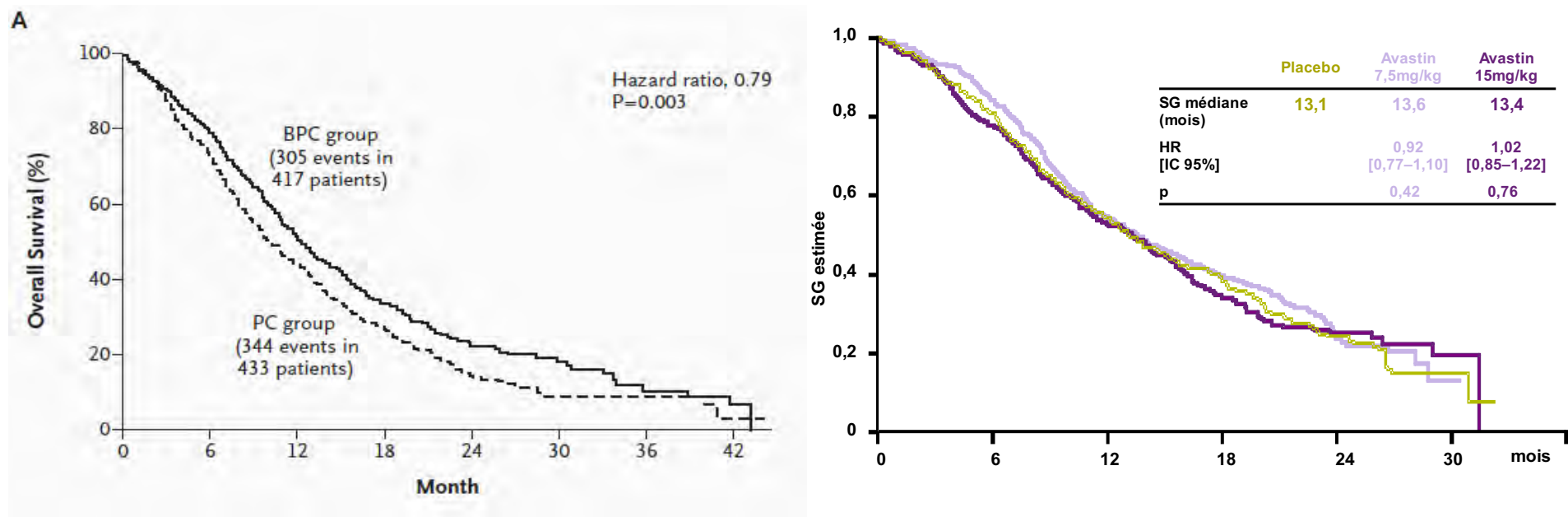
**6.7 vs 6.1 months**  
**HR=0.75; p=0.003**

**6.5 vs 6.1 months**  
**HR=0.82; p=0.03**

1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009, Ann Oncol 2010



# Essais de phase III



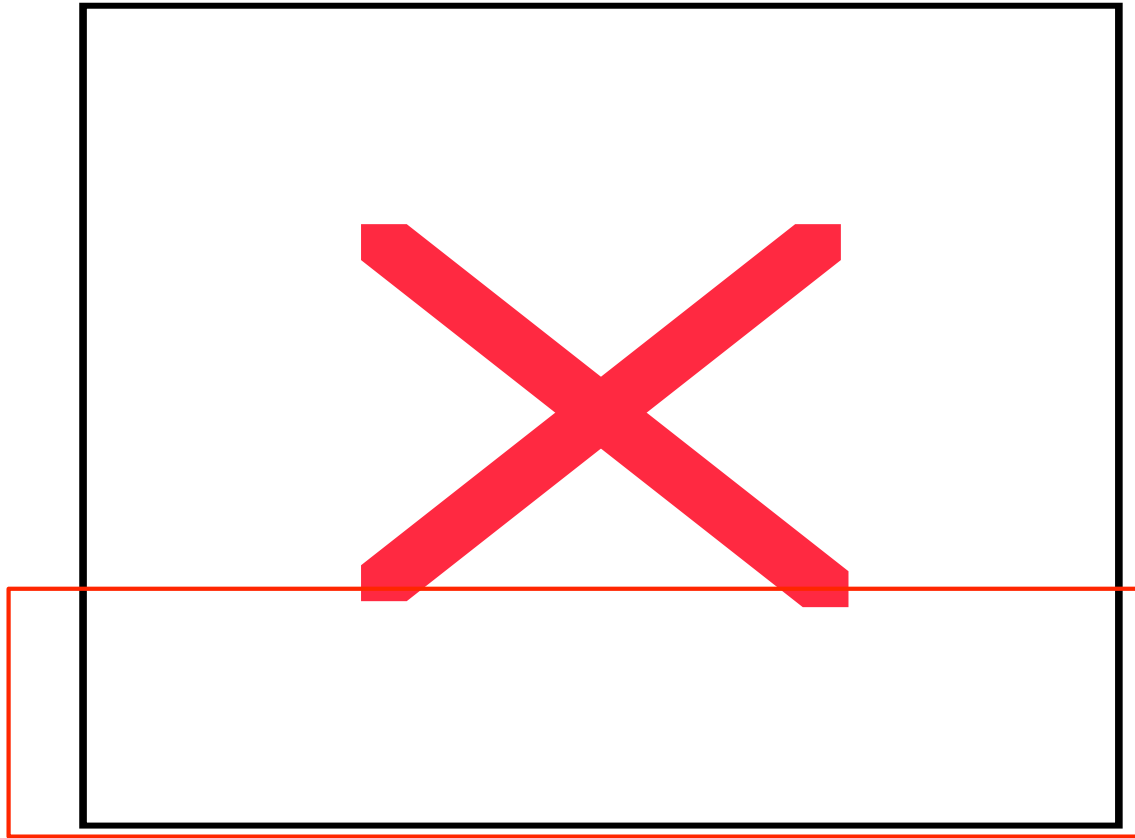
1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009, Ann Oncol 2010





# Méta-analyse

---



*Soria JC et al. Ann Oncol 2013*



# Agenda

---

- Rationnel du traitement anti-angiogénique
- Développement clinique du bevacizumab
- **Indication et contre-indications**



# Indication en oncologie thoracique

## MENTIONS LEGALES LONGUES

AVASTIN® 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION :** Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab\*. Chaque flacon 4 ml contient 100 mg de bevacizumab. Chaque flacon 16 ml contient 400 mg de bevacizumab. Pour la dilution et autres recommandations de manipulation, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation\*Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Excipients : dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, eau pour préparation injectable. Avastin est une solution liquide limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** • Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique. • Bevacizumab en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique Propriétés Pharmacodynamiques. • Bevacizumab en association à la capecitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capecitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique Propriétés pharmacodynamiques. • Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Bevacizumab, en association à l'érlotinib est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)(Propriété pharmacodynamique). Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. • Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes. • Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, ou en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. • Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la docosombicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). • Bevacizumab, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un

1/55

**Avastin®** en association à une **chimiothérapie** à base de **sels de platine**, est indiqué en traitement de **première ligne**, chez les patients adultes atteints de cancer bronchique **non** à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie **n'est pas à prédominance épidermoïde**

Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



# Contre-indications

## MENTIONS LEGALES LONGUES

AVASTIN® 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION :** Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab\*. Chaque flacon 4 ml contient 100 mg de bevacizumab. Chaque flacon 16 ml contient 400 mg de bevacizumab. Pour la dilution et autres recommandations de manipulation, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation\*Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Excipients : dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, eau pour préparation injectable. Avastin est une solution liquide limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** • Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique. • Bevacizumab en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique Propriétés Pharmacodynamiques. • Bevacizumab en association à la capecitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capecitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique Propriétés pharmacodynamiques. • Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Bevacizumab, en association à l'érlotinib est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)(Propriété pharmacodynamique). Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. • Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. • Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la docosombicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). • Bevacizumab, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un

1/55

- **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients
- **Hypersensibilité** aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés
- **Grossesse**

Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



## Recommandation de l'HAS

---

L'association d'Avastin® à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (**en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5 mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire**) chez les patients ayant un indice de performance **0-1**.

Avant toute instauration d'Avastin®, le choix de ce traitement dans la population des patients **de plus de 70 ans**, devrait être discuté en consultation d'oncogériatrie

*HAS - Avis de la Commission de Transparence - 25 mai 2016*



# Agenda

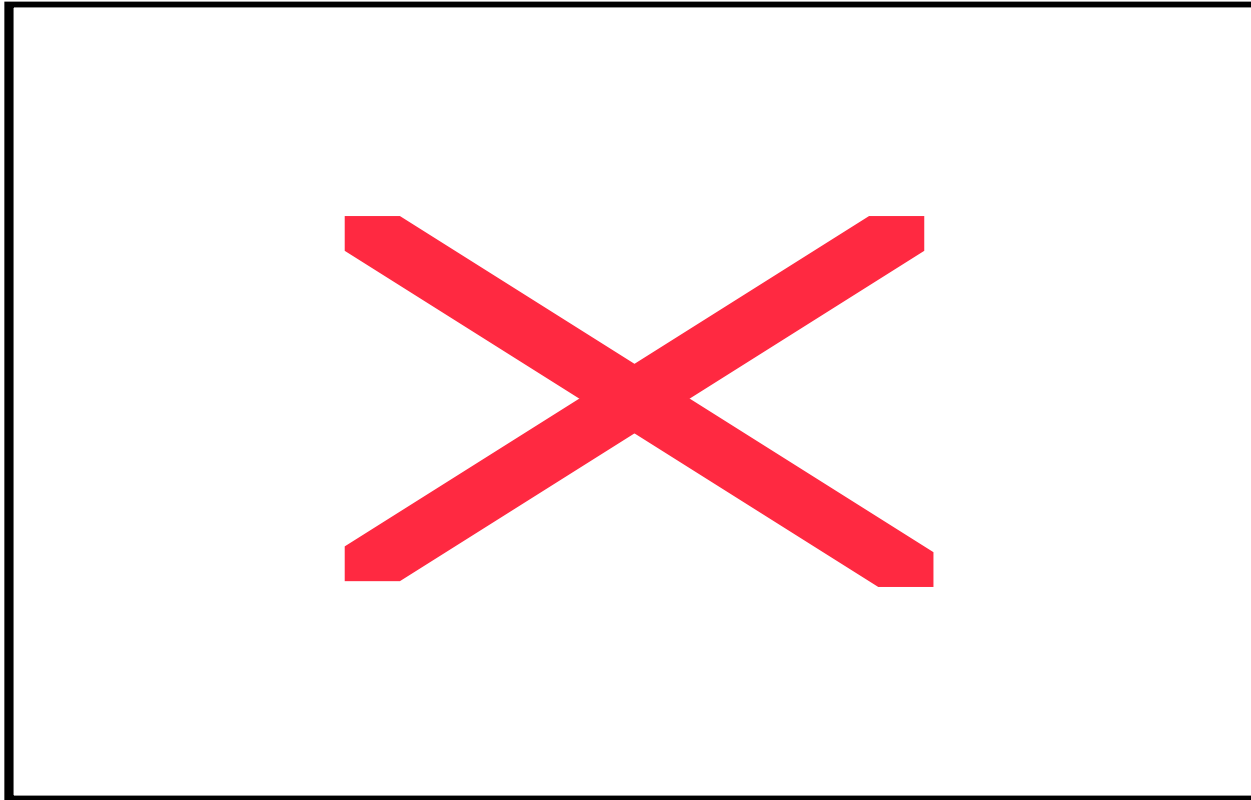
---

- Rationnel du traitement anti-angiogénique
- Développement clinique du bevacizumab
- Indication et contre-indications
- **Précautions d'emploi**



# Profil de tolérance

---

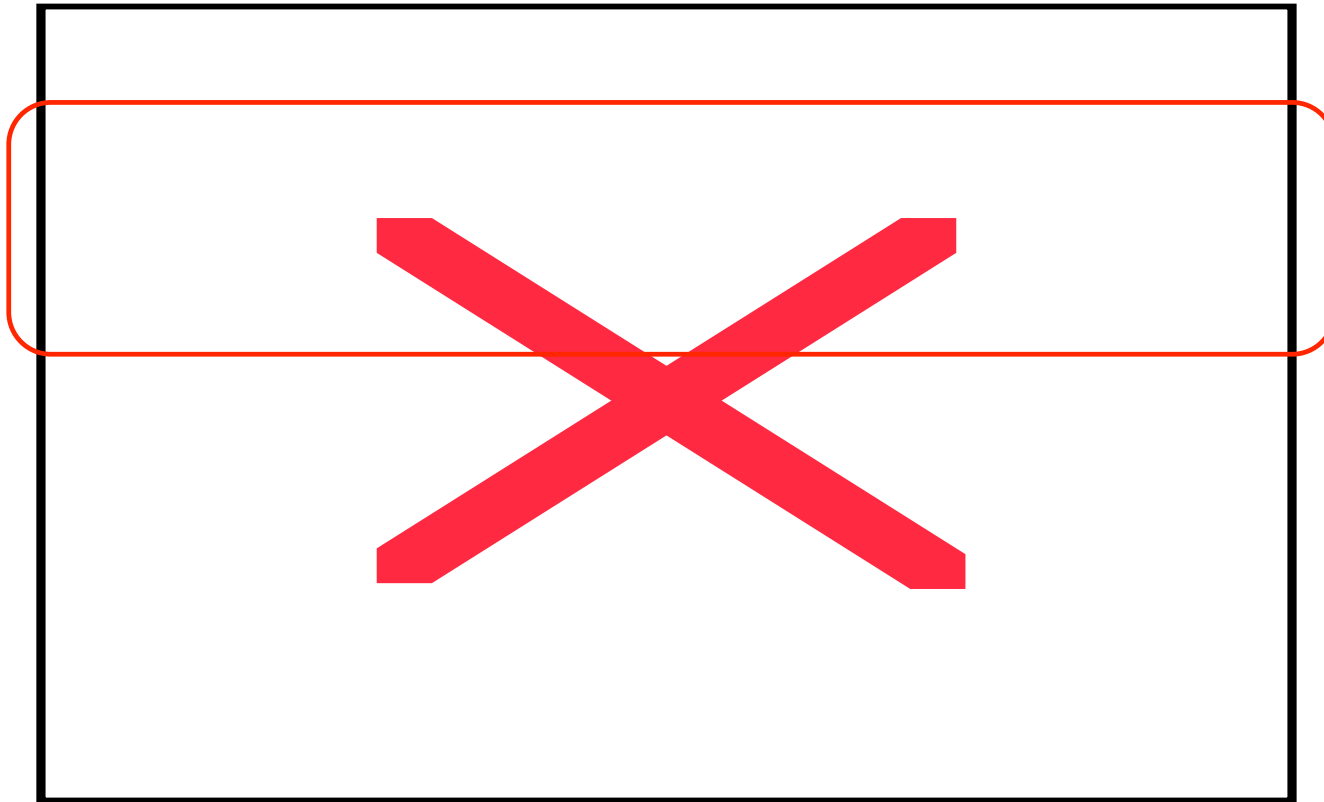


*Soria JC et al. Ann Oncol 2013*



# Profil de tolérance

---



*Soria JC et al. Ann Oncol 2013*



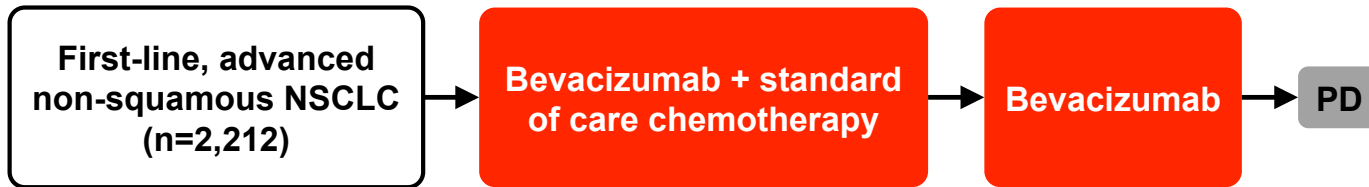


# Profil de tolérance



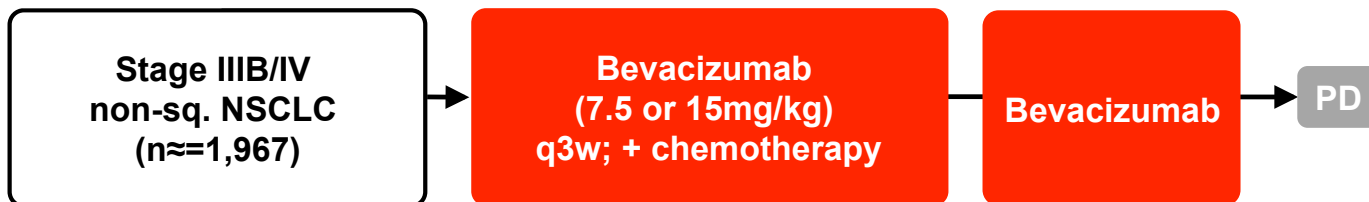
**SAiL (Phase IV study: Safety of Avastin in Lung)**

Primary endpoint: safety



**ARIES (Avastin Registry: Investigation of Effectiveness and Safety)**

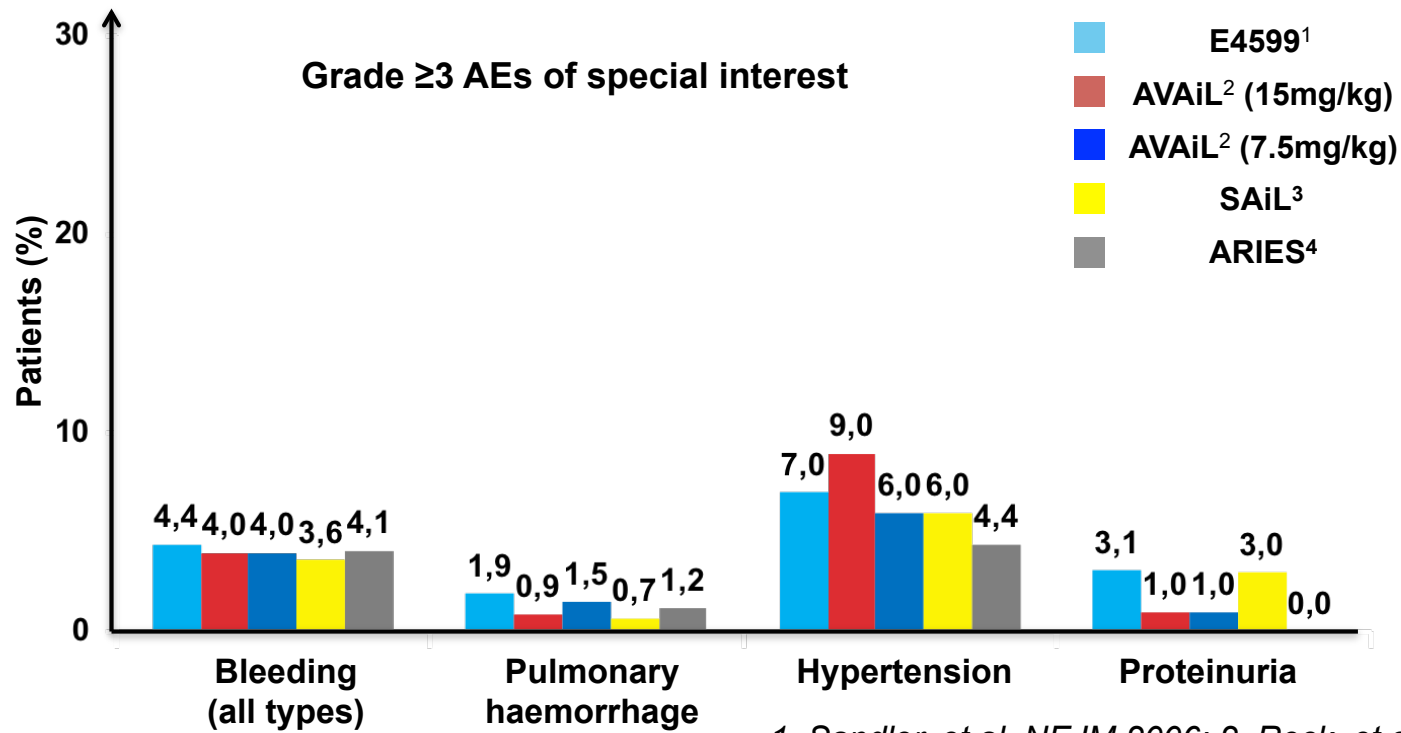
Primary endpoints: safety and efficacy



*Crinò, et al. Lancet Oncol 2010; Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014*



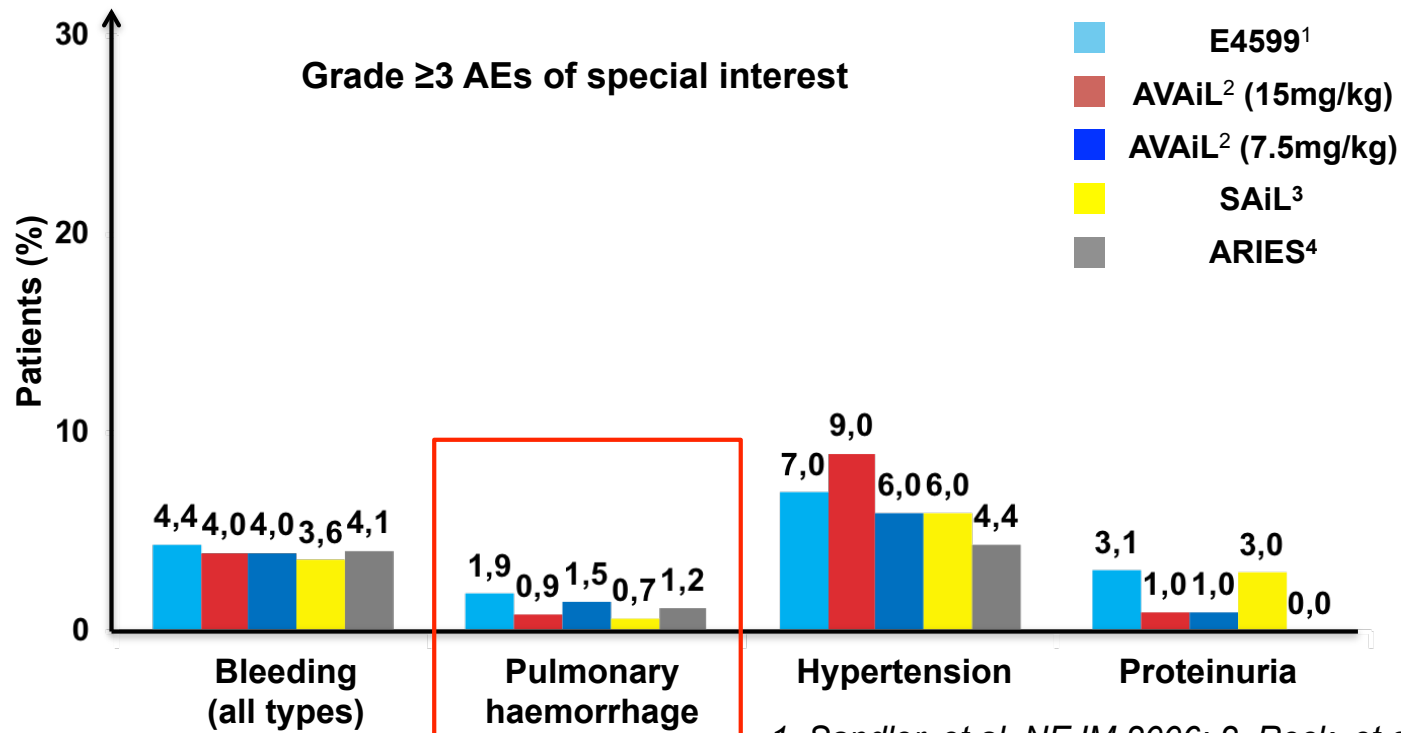
# Profil de tolérance



1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009  
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



# Profil de tolérance

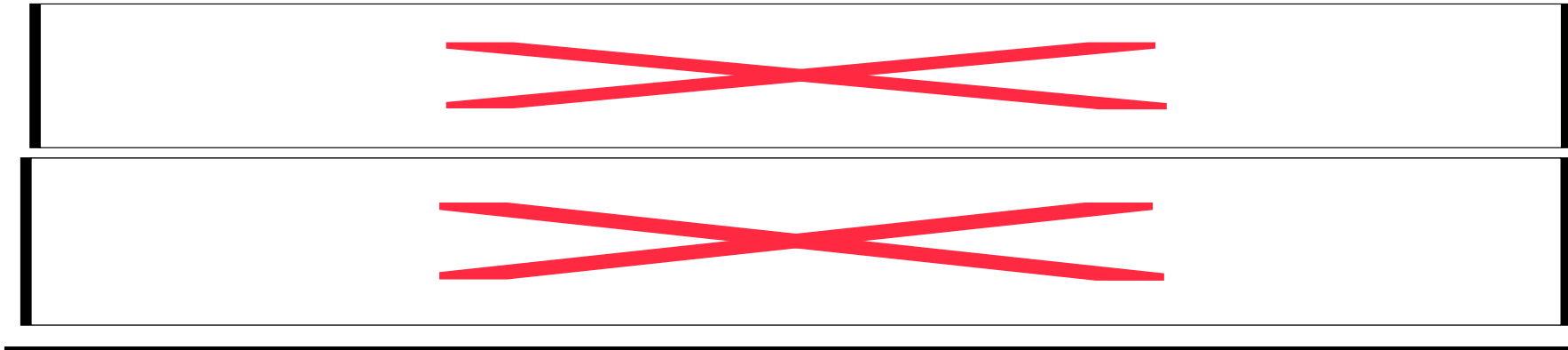


1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009  
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



# Hémoptysies

---

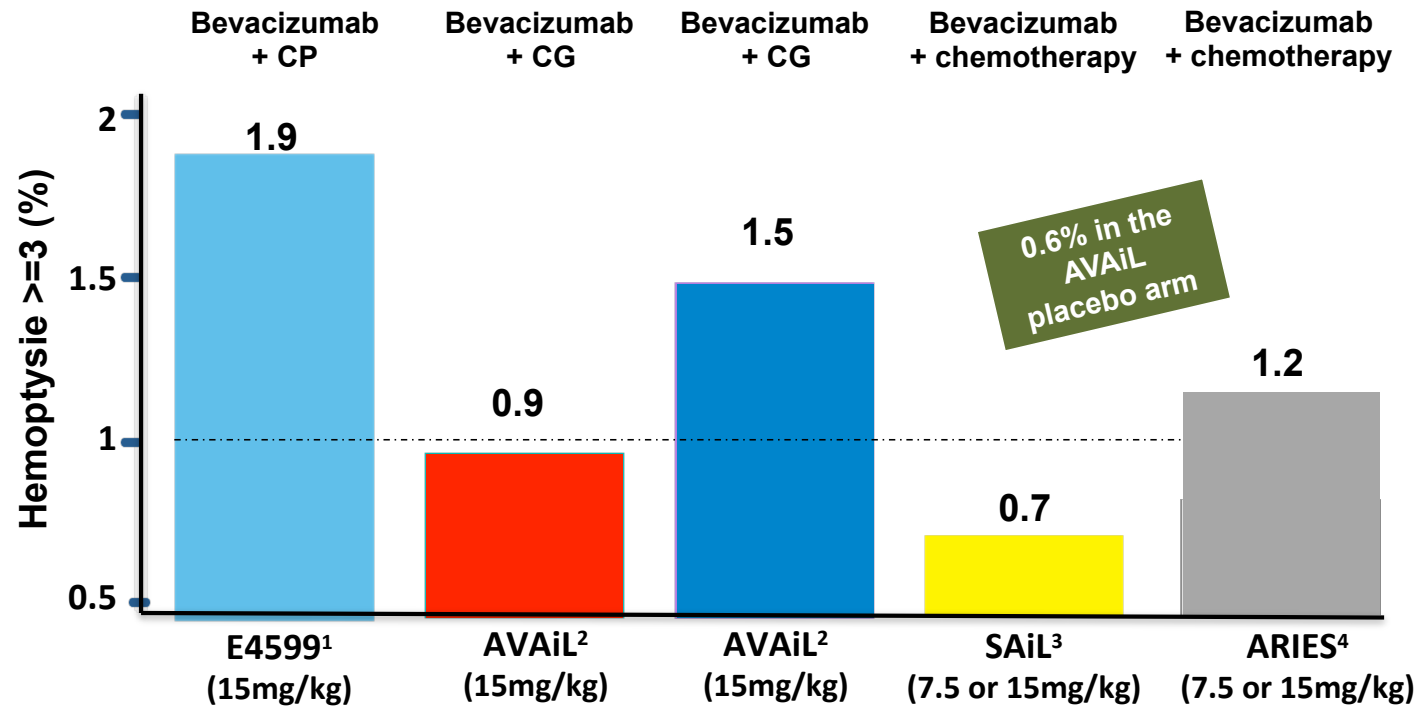


---

*Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0*



# Hémoptysies graves

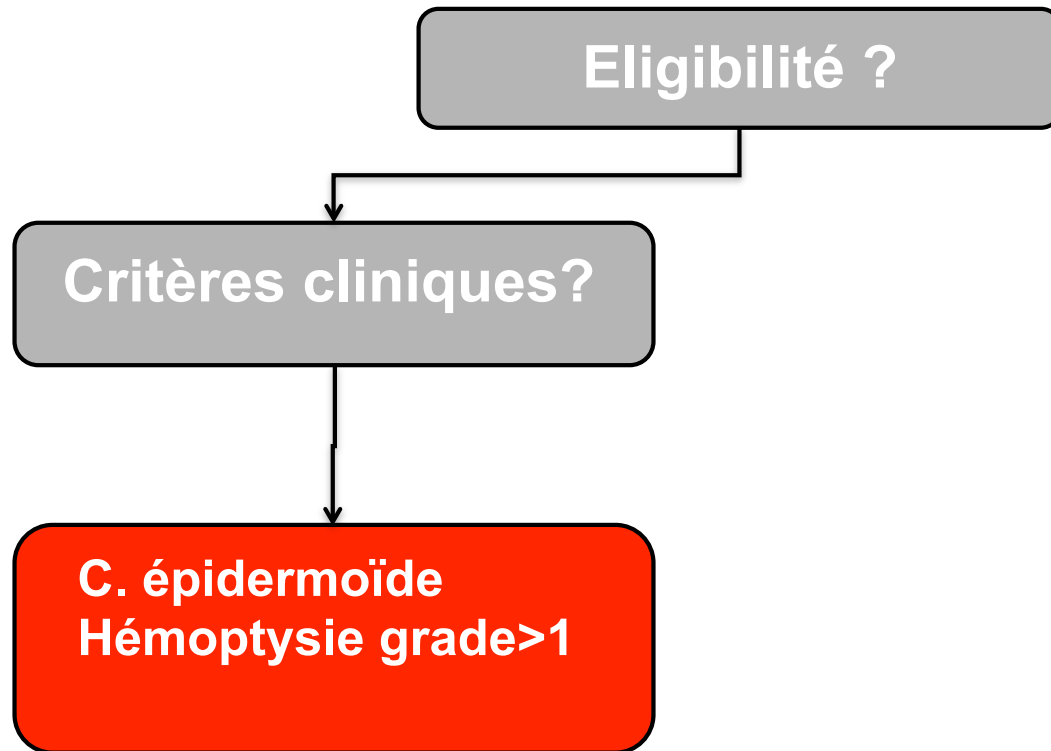


1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. Ann Oncol 2010  
3. Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014

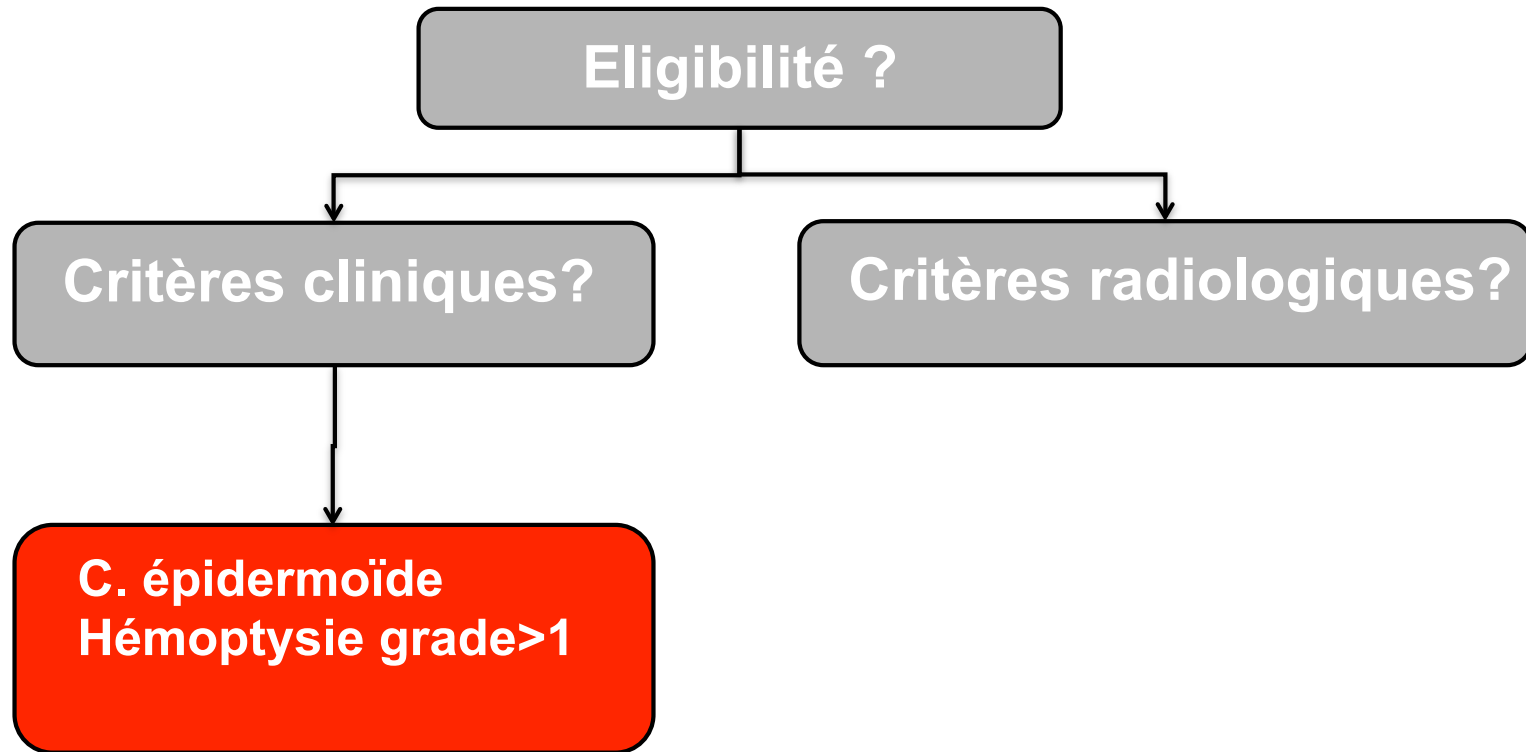


# Eligibilité au bevacizumab ?

---



# Eligibilité au bevacizumab ?



# Eligibilité au bevacizumab ?

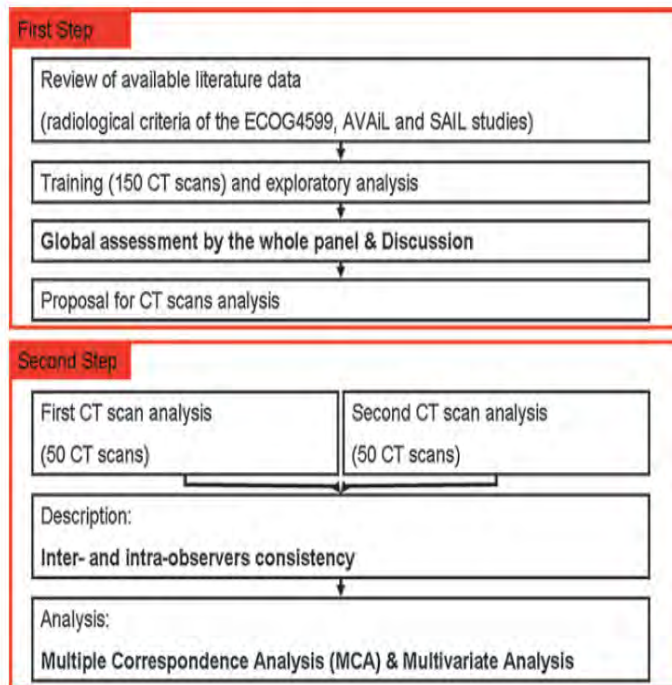


Figure 1. Study design. CT, computed tomography.

**Table 2.** Intraobserver consistency in assessing bevacizumab eligibility of non-small-cell lung cancer patients with centrally located tumors on CT scan during two different assessments

	Observed agreement (%)	95% CI	Kappa value	95% CI
O1	80	65.9–89.5	0.60	0.39–0.82
O2	86	72.6–93.7	0.55	0.25–0.84
O3	92	79.9–97.4	0.81	0.63–0.99
R1	90	77.4–96.3	0.74	0.52–0.95
R2	90	77.4–96.3	0.78	0.60–0.96
R3	98	88.0–99.9	0.96	0.87–1.00
Average kappa			0.74	

CT, computed tomography; CI, confidence interval; O, oncologist; R, radiologist.





# Eligibilité au bevacizumab ?

**Table 1.** Interobserver consistency in assessing bevacizumab eligibility of non-small-cell lung cancer patients with centrally located tumors on CT scan during two different assessments

Observers	First assessment			Second assessment		
	Observed agreement (%)	95% CI	Kappa value	Observed agreement (%)	95% CI	Kappa value
O1 and O2	58	43.3–71.5	0.18	76	61.5–86.5	0.41
O1 and R1	60	45.2–73.2	0.21	66	51.1–78.4	0.19
O1 and R2	64	49.1–76.7	0.29	34	6.9–61.3	0.34
O1 and R3	60	45.2–73.3	0.21	70	55.2–81.7	0.36
O1 and O3	72	57.3–83.3	0.45	72	57.3–83.3	0.36
O2 and R1	74	59.4–84.9	0.31	78	63.7–88.0	0.29
O2 and R2	70	55.2–81.7	0.29	66	51.1–78.4	0.13
O2 and R3	78	63.7–88.0	0.48	66	51.1–78.4	0.19
O2 and O3	78	63.7–88.0	0.45	80	65.9–89.5	0.43
R1 and R2	84	70.3–92.4	0.64	76	61.5–86.5	0.42
R1 and R3	88	75.0–95.0	0.73	76	61.5–86.5	0.45
R1 and O3	72	57.3–83.3	0.34	74	59.4–84.9	0.31
R2 and R3	80	65.9–89.5	0.57	84	70.3–92.4	0.65
R2 and O3	76	61.5–86.5	0.47	74	59.4–84.9	0.40
Average kappa			0.40			0.35

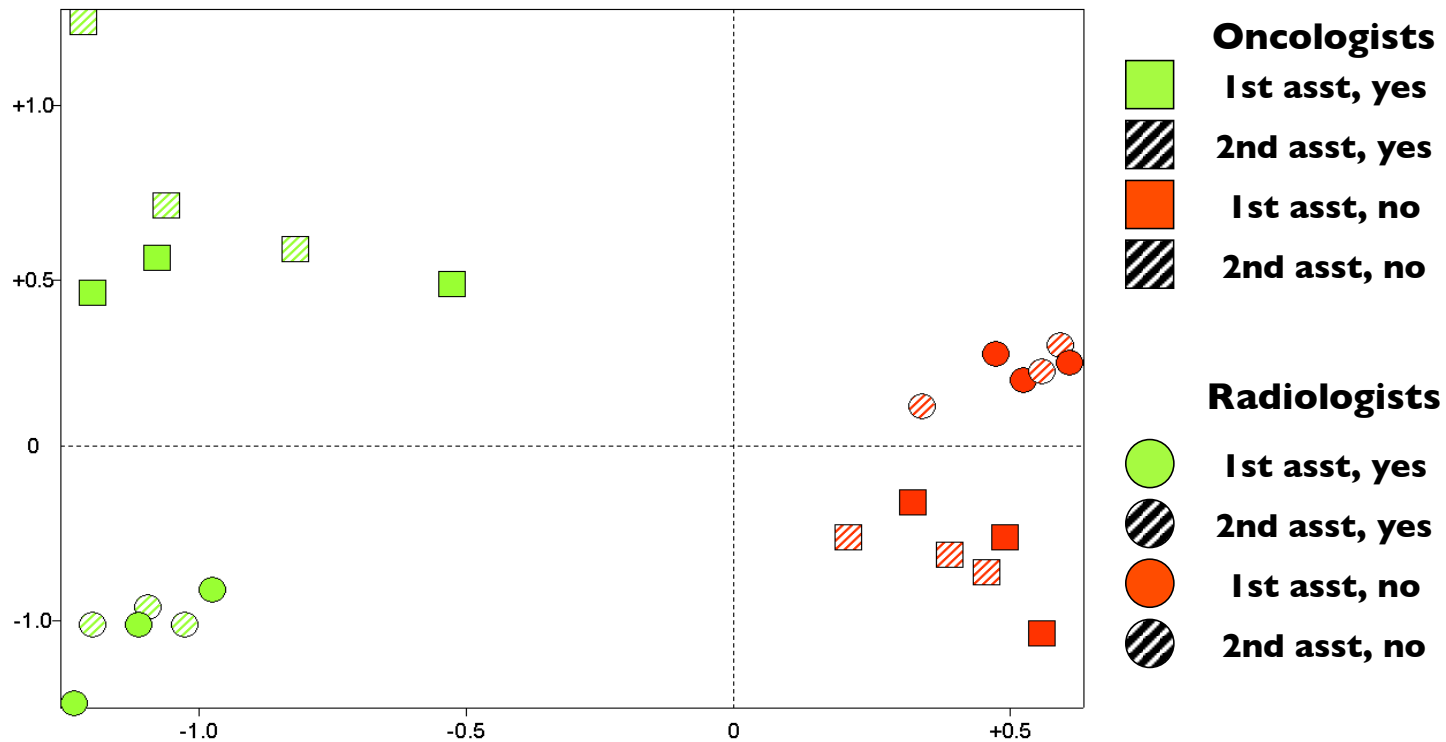
CT, computed tomography; CI, confidence interval; O, oncologist; R, radiologist.

- < 0,20 poor agreement
- 0,21-0,40 fair agreement
- 0,41-0,60 moderate agreement
- 0,61-0,80 good agreement
- > 0,80 very good agreement

*Barlesi F et al. Ann Oncol 2010*



# Eligibilité au bevacizumab ?



**Multiple Correspondence Analysis (MCA)**

*Barlesi F et al. Ann Oncol 2010*



# Eligibilité au bevacizumab ?

review Annals of Oncology  
doi:10.1093/annonc/mdr492

**Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts**

M. Reck<sup>1\*</sup>, F. Barlesi<sup>2</sup>, L. Ornd<sup>3</sup>, C. J. Henschke<sup>4,5</sup>, D. Isla<sup>6</sup>, S. Stiebeler<sup>1</sup> & D. R. Spigel<sup>7</sup>

<b>Phase II</b> AVF0757g	<b>Phase III</b> ECOG 4599 AvaIL	<b>Phase IV</b> SAiL ARIES
-----------------------------	--	----------------------------------

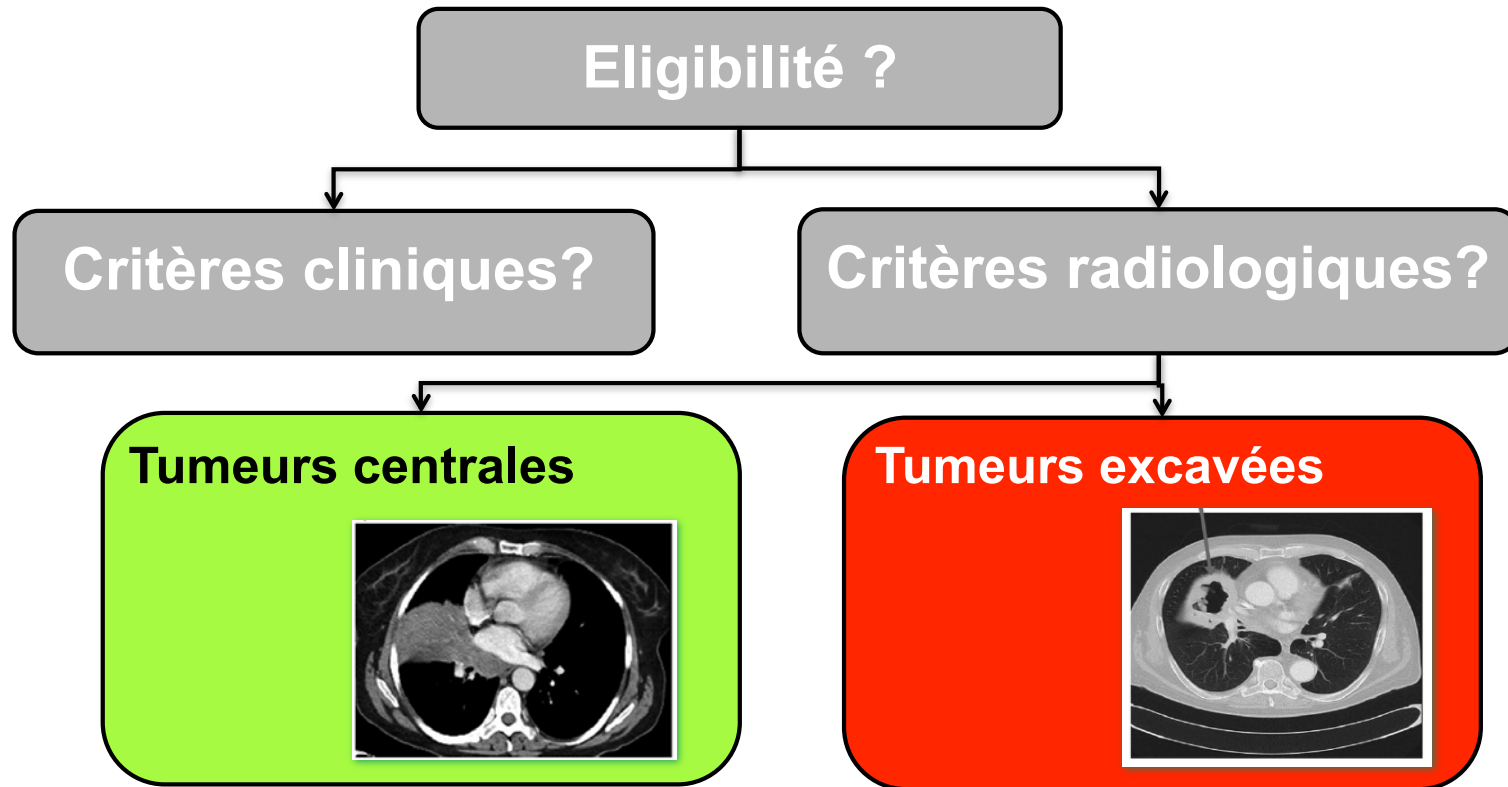
Major vessel invasion = individual assessment

***“No clinical or radiological features (including cavitation and central tumour location) have been shown to be reliable predictive factors for severe PH in bevacizumab-treated patients. Major blood vessel infiltration and bronchial vessel infiltration, encasement and abutting, may predict PH. However, standardized radiological criteria for defining infiltration have not been established.”***

Reck, et al. Ann Oncol 2011



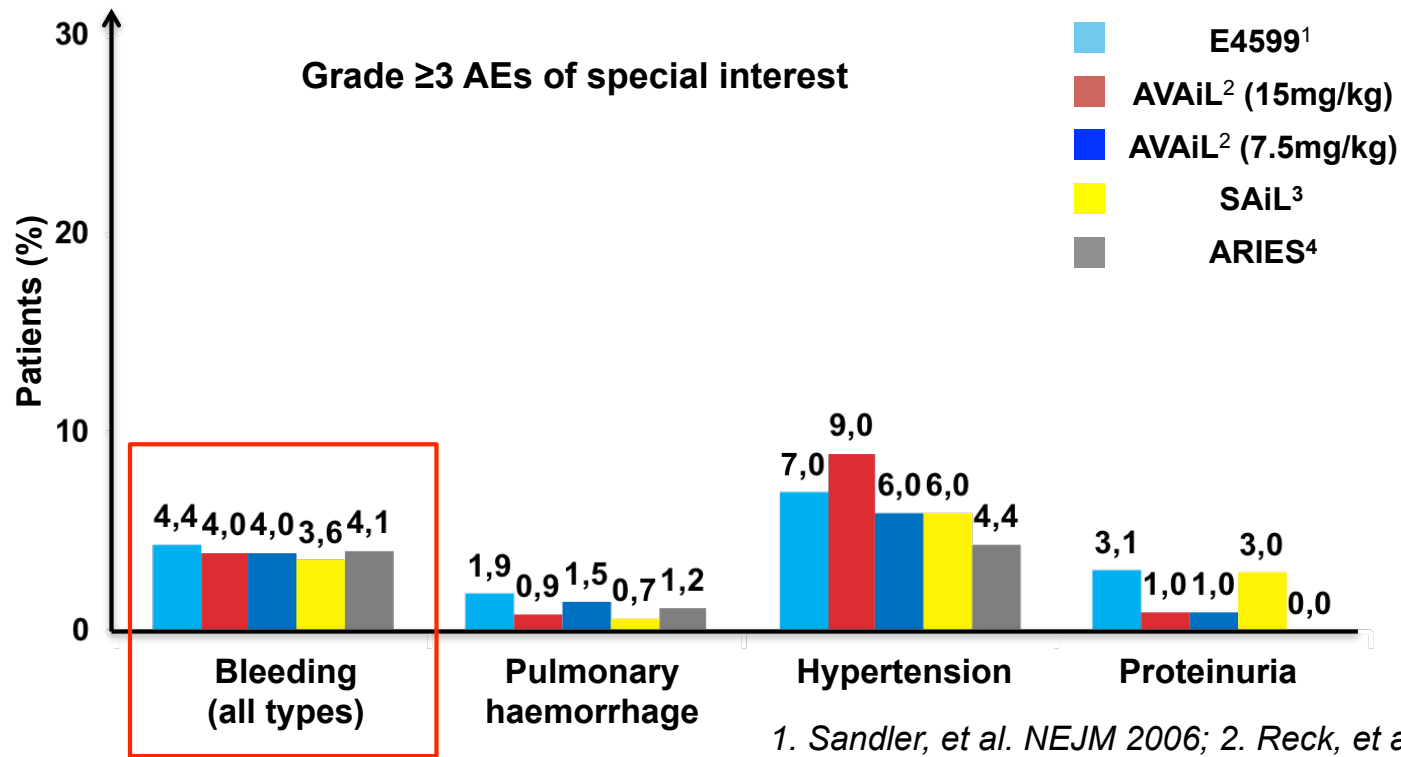
# Eligibilité au bevacizumab ?



Sandler et al, JCO 2009; Barlesi et al, Ann Oncol 2010; Reck et al, Ann Oncol 2011



# Profil de tolérance

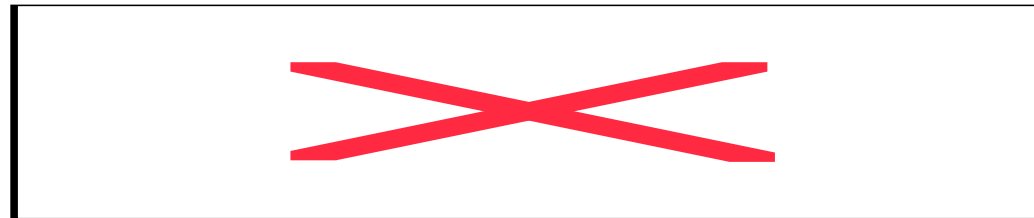
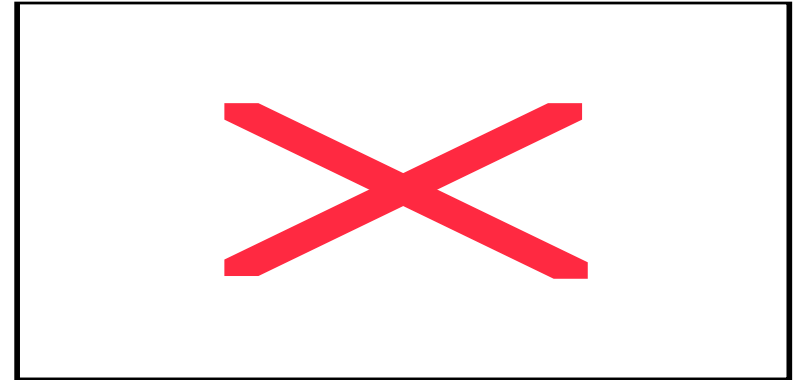
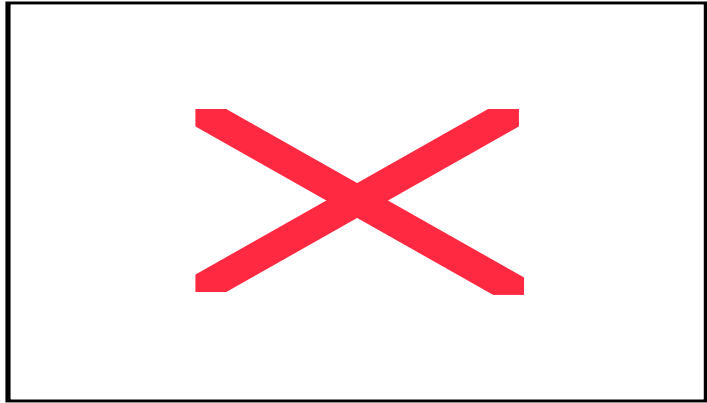


1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009  
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



# Essai BRAIN

---

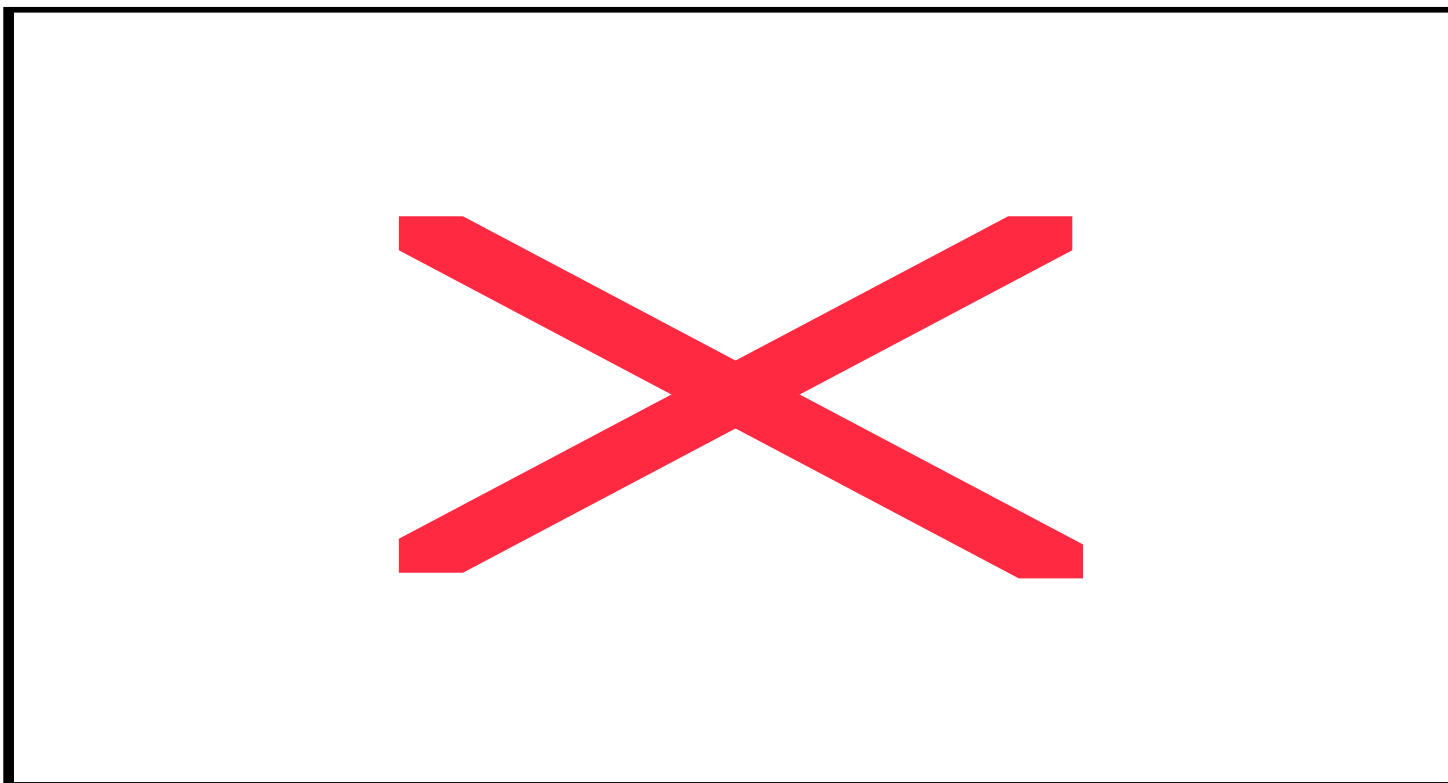


*Besse B et al. Clin Cancer Res 2015*



# Complications hémorragiques

---

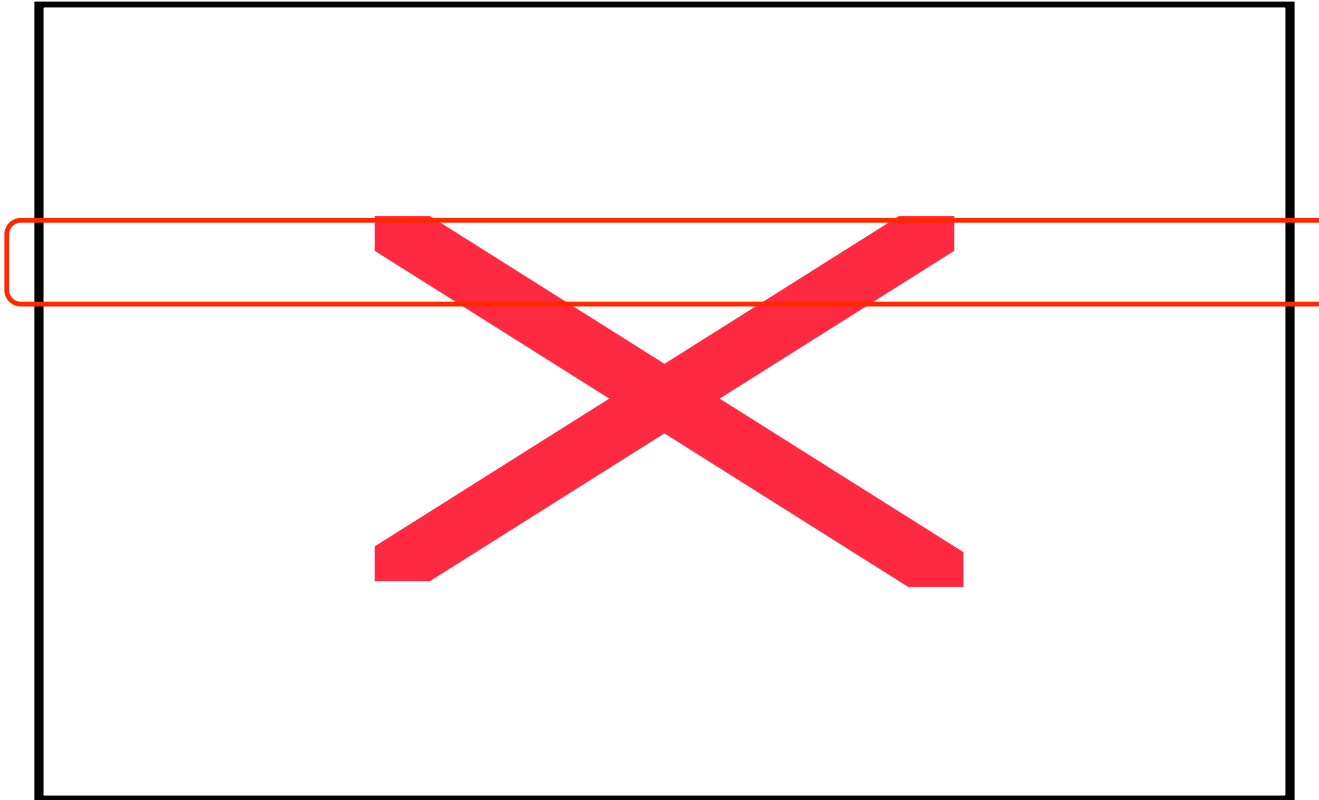


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Profil de tolérance

---



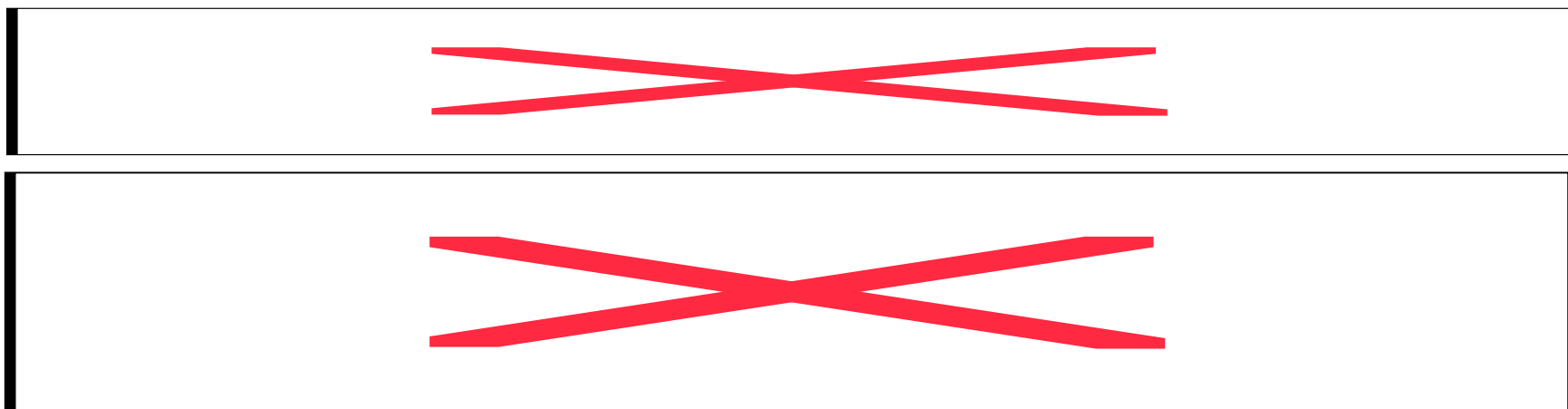
Soria JC et al. Ann Oncol 2013





# Complications thrombo-emboliques

---

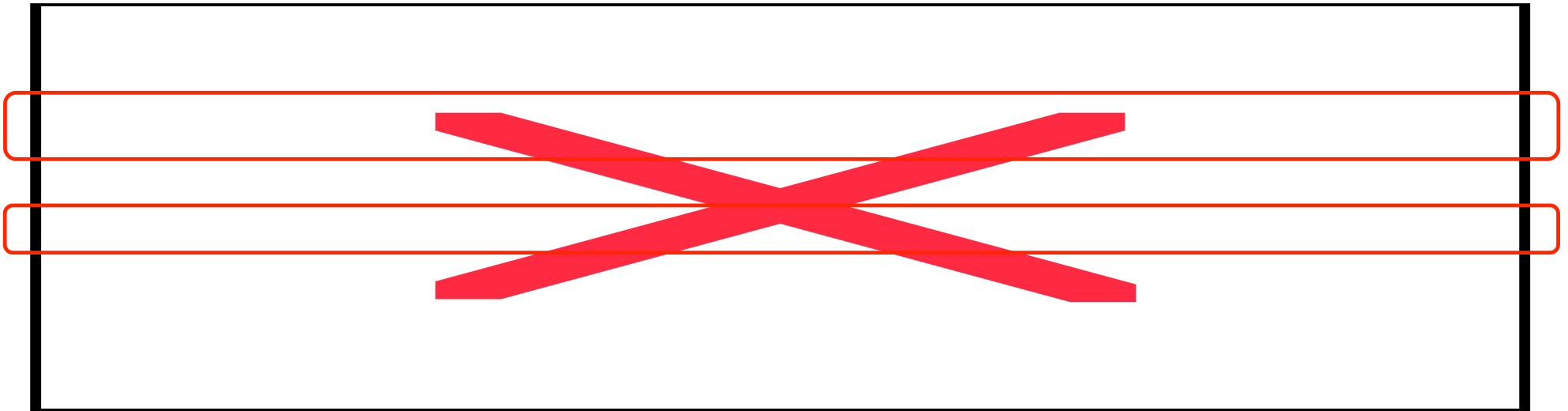


*Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0*



# Thromboses artérielles

---

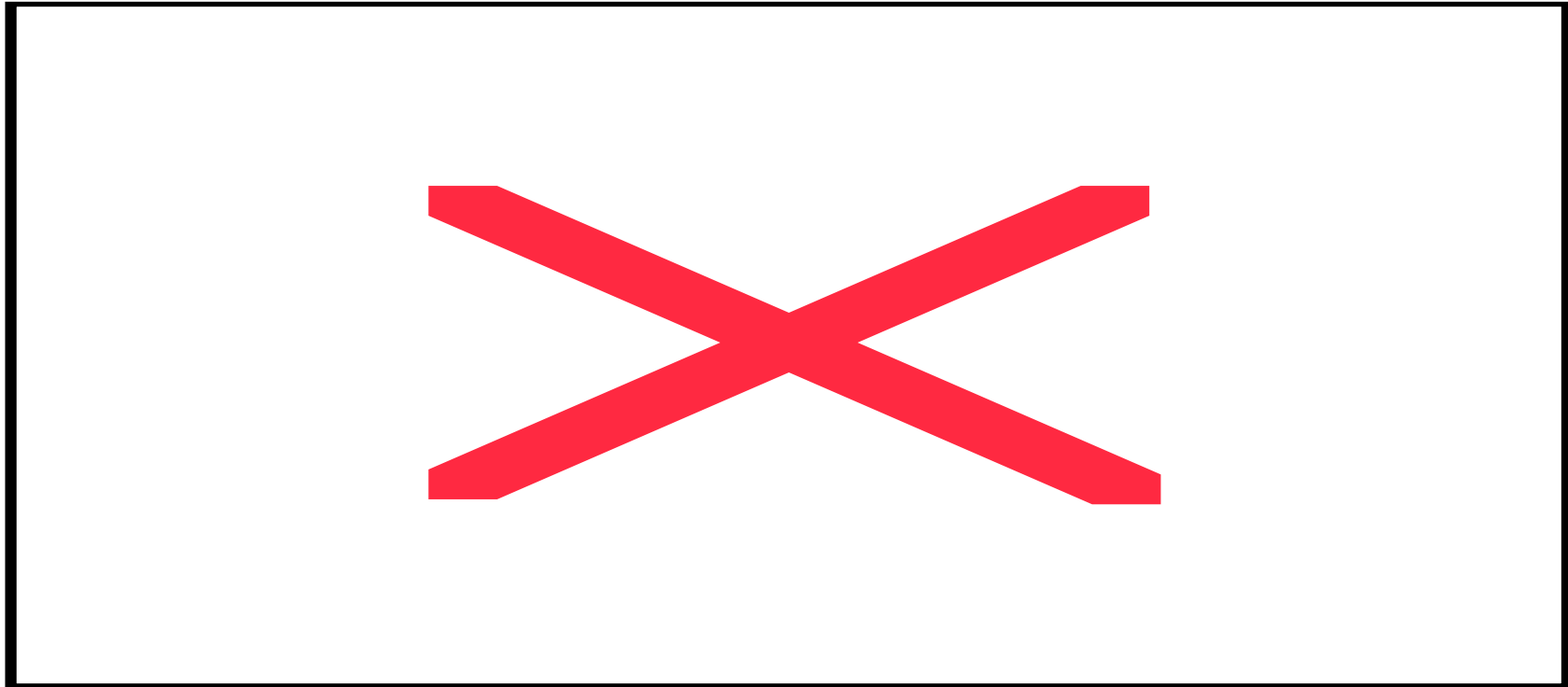


Scappaticci FA et al. JNCI 2007



# Complications thrombo-emboliques

---

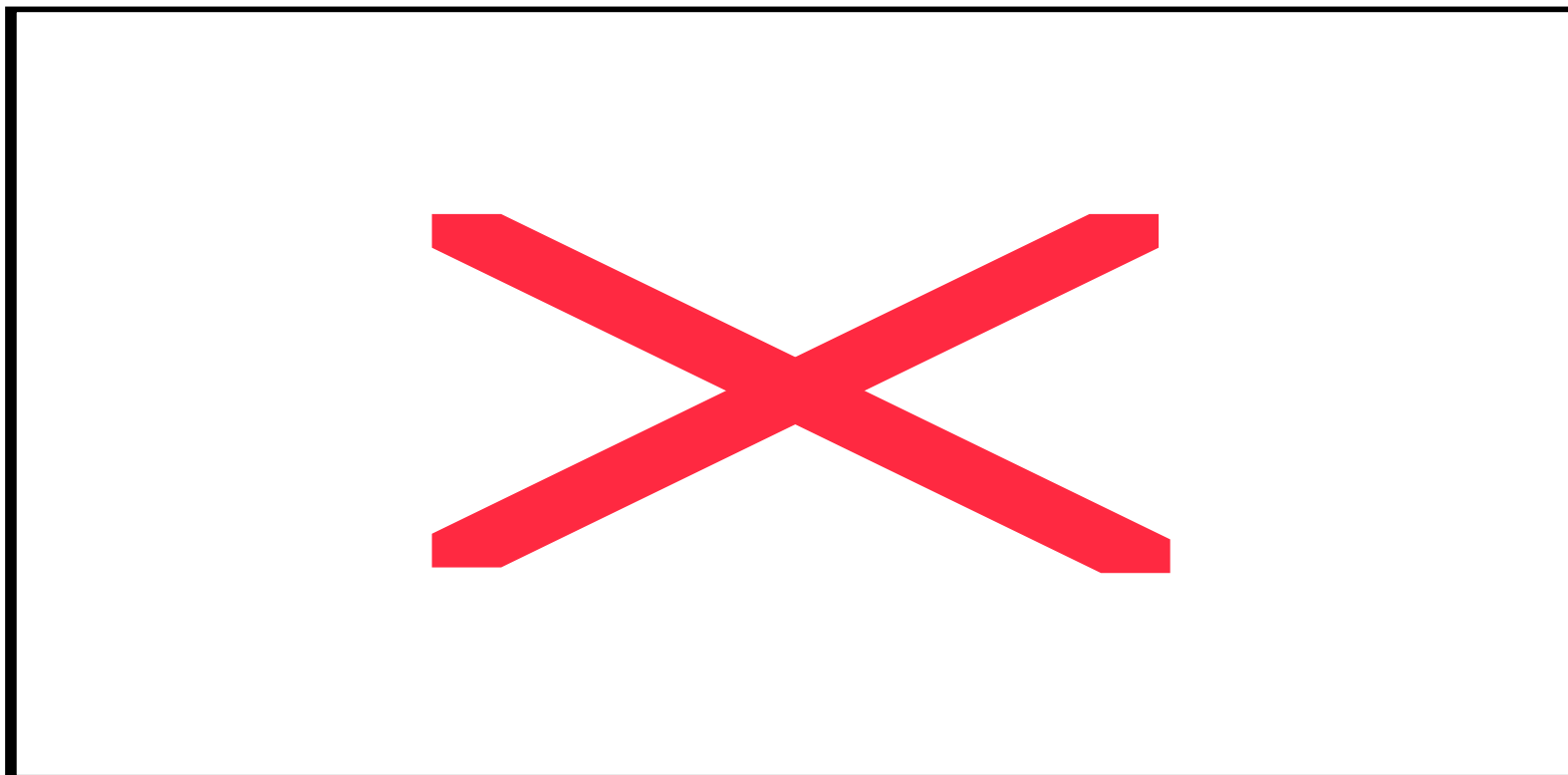


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Complications thrombo-emboliques

---

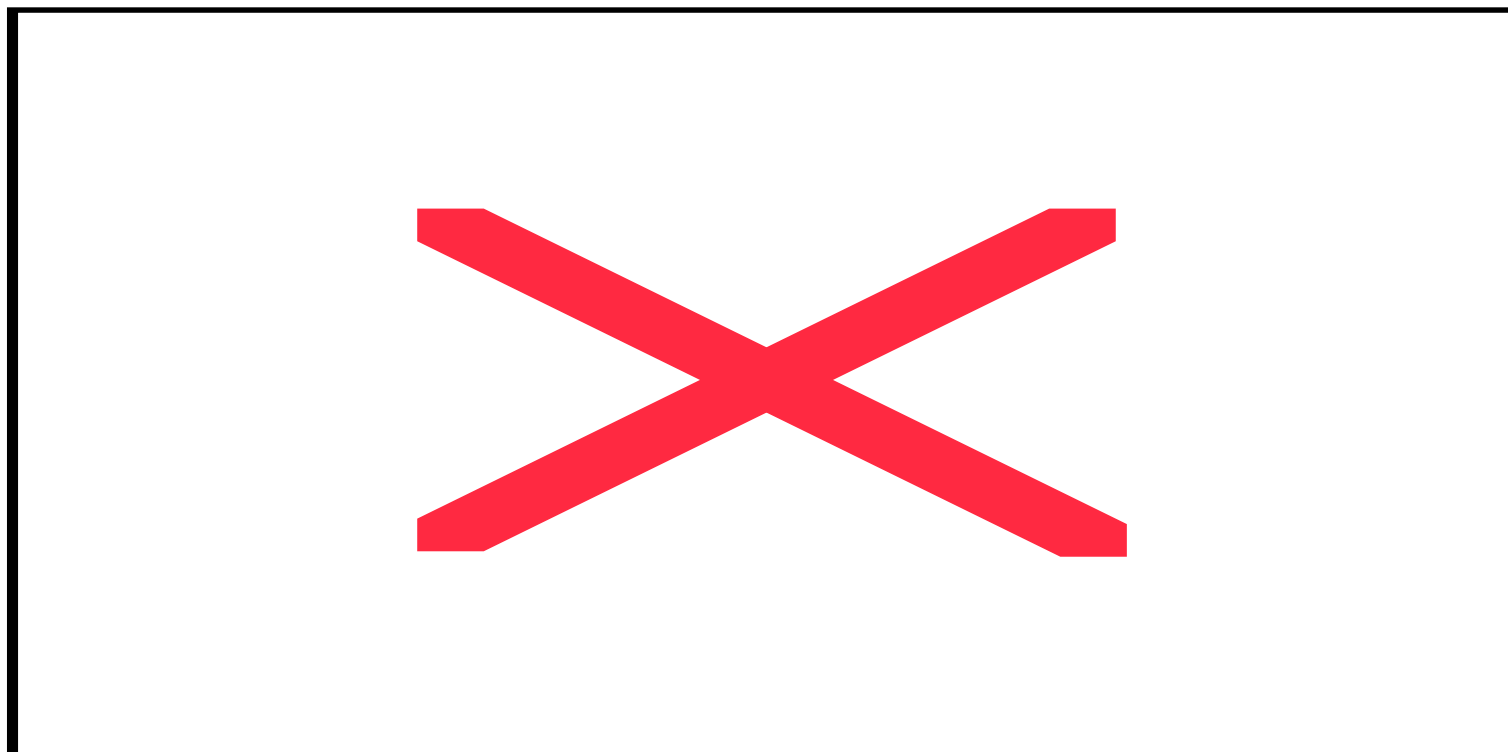


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Complications thrombo-emboliques

---

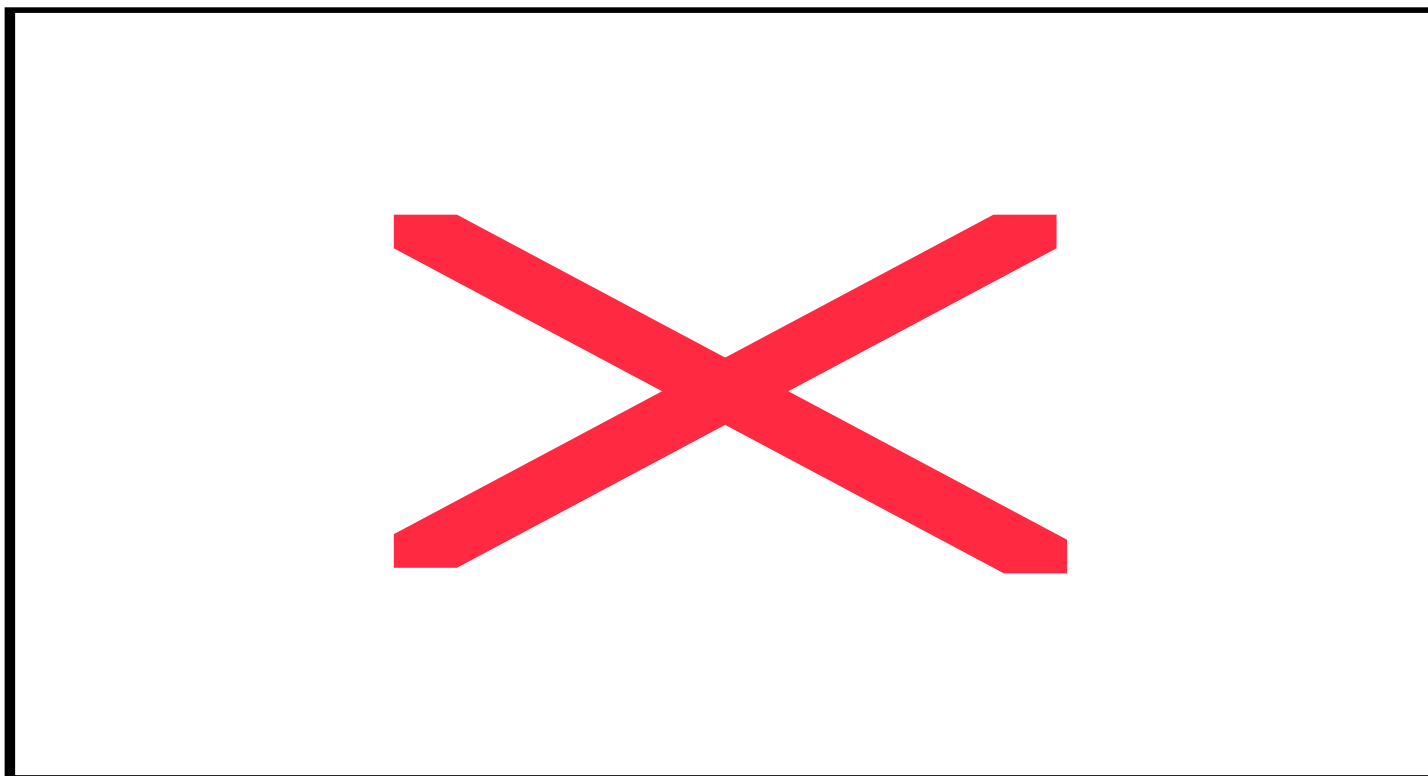


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Complications thrombo-emboliques

---

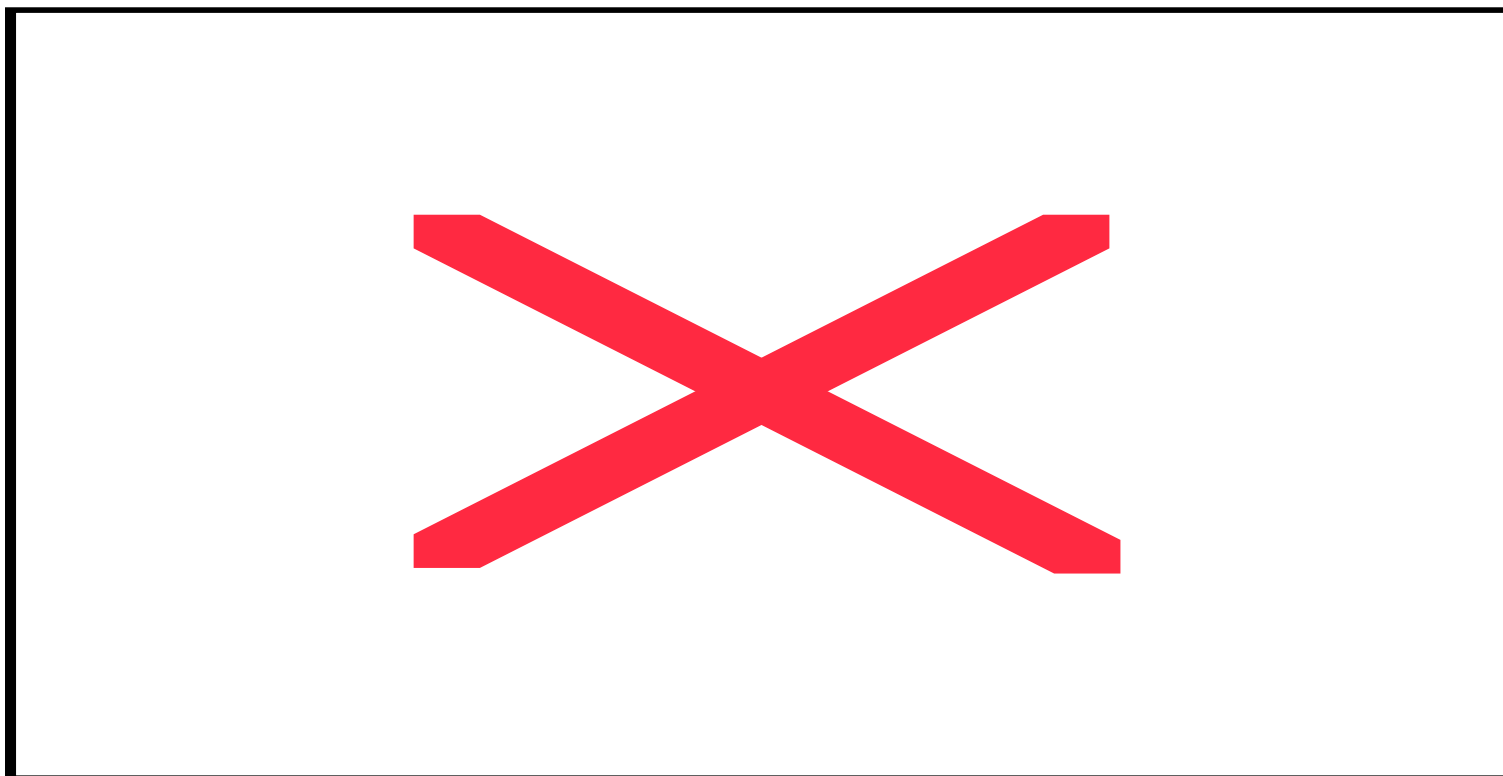


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Complications thrombo-emboliques

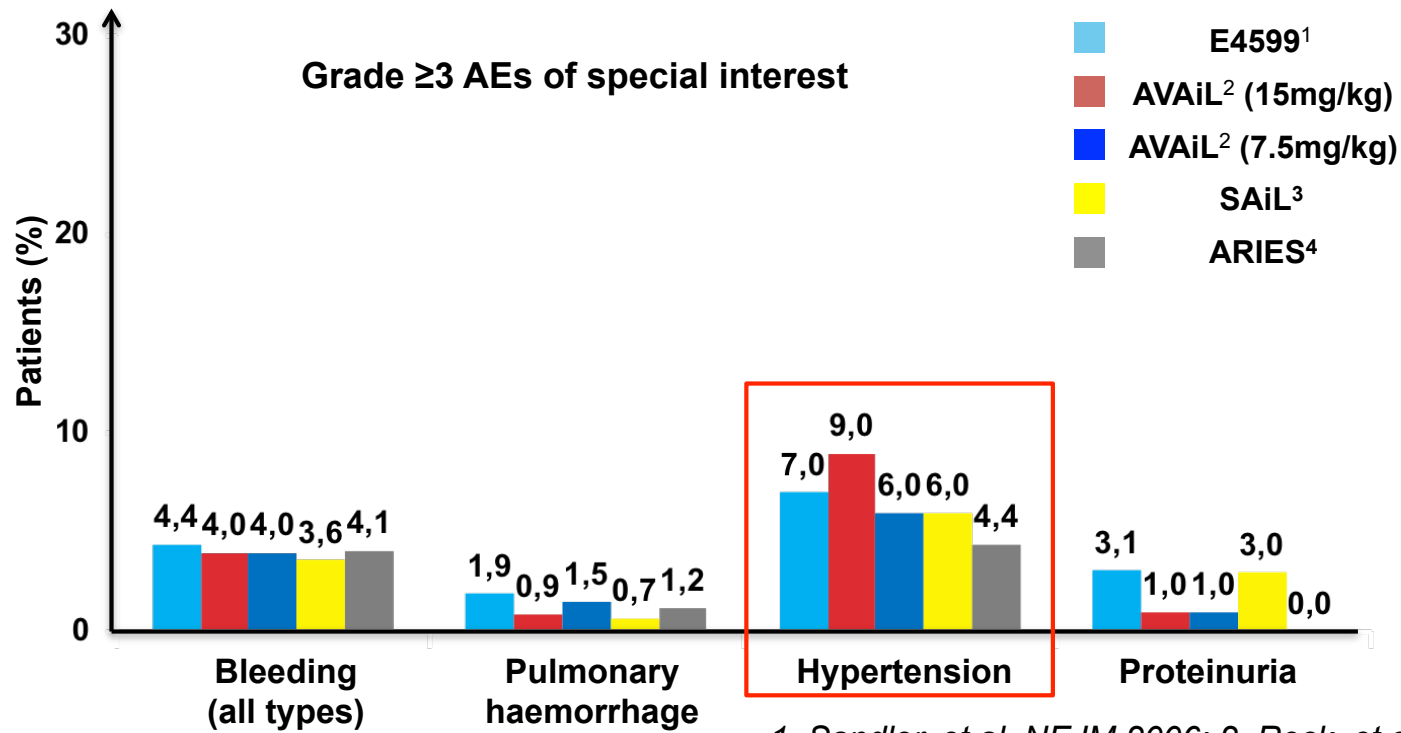
---



*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Profil de tolérance



1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009  
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014

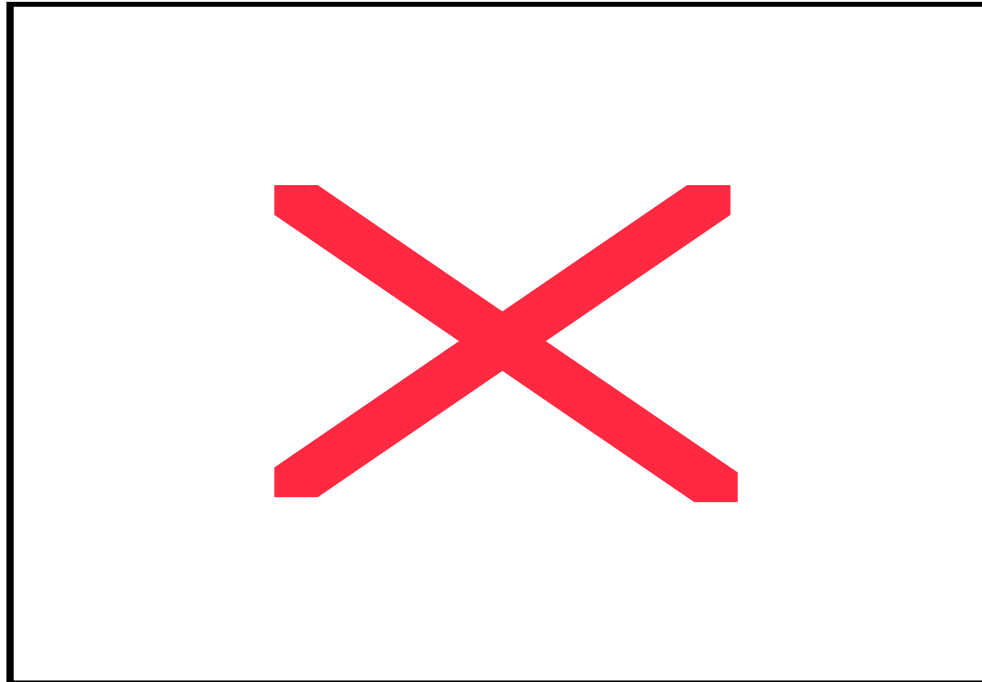




# Hypertension artérielle

---

- **Incidence:** ≈25% (≈ 7% grade 3-4)
- **Physiopathologie:**

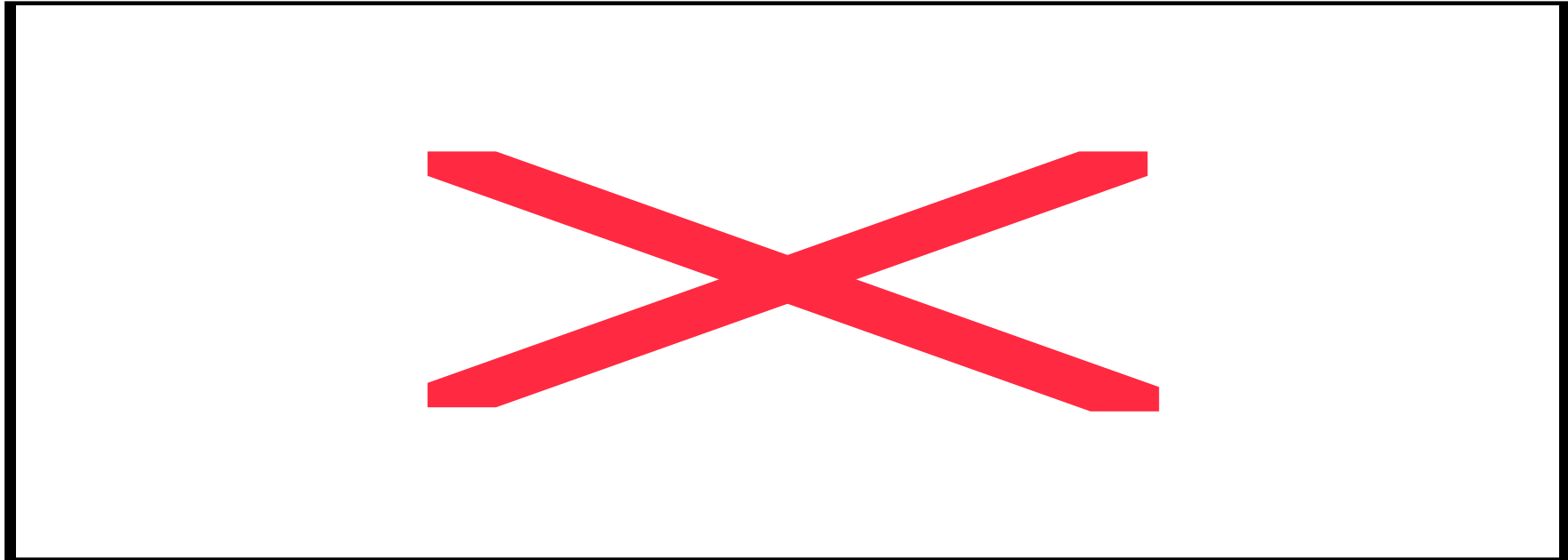


*Brosseau S et al, Rev Mal Respir 2015. Caletti S et al. Curr Hypertension Rep 2018*



# Hypertension artérielle

---

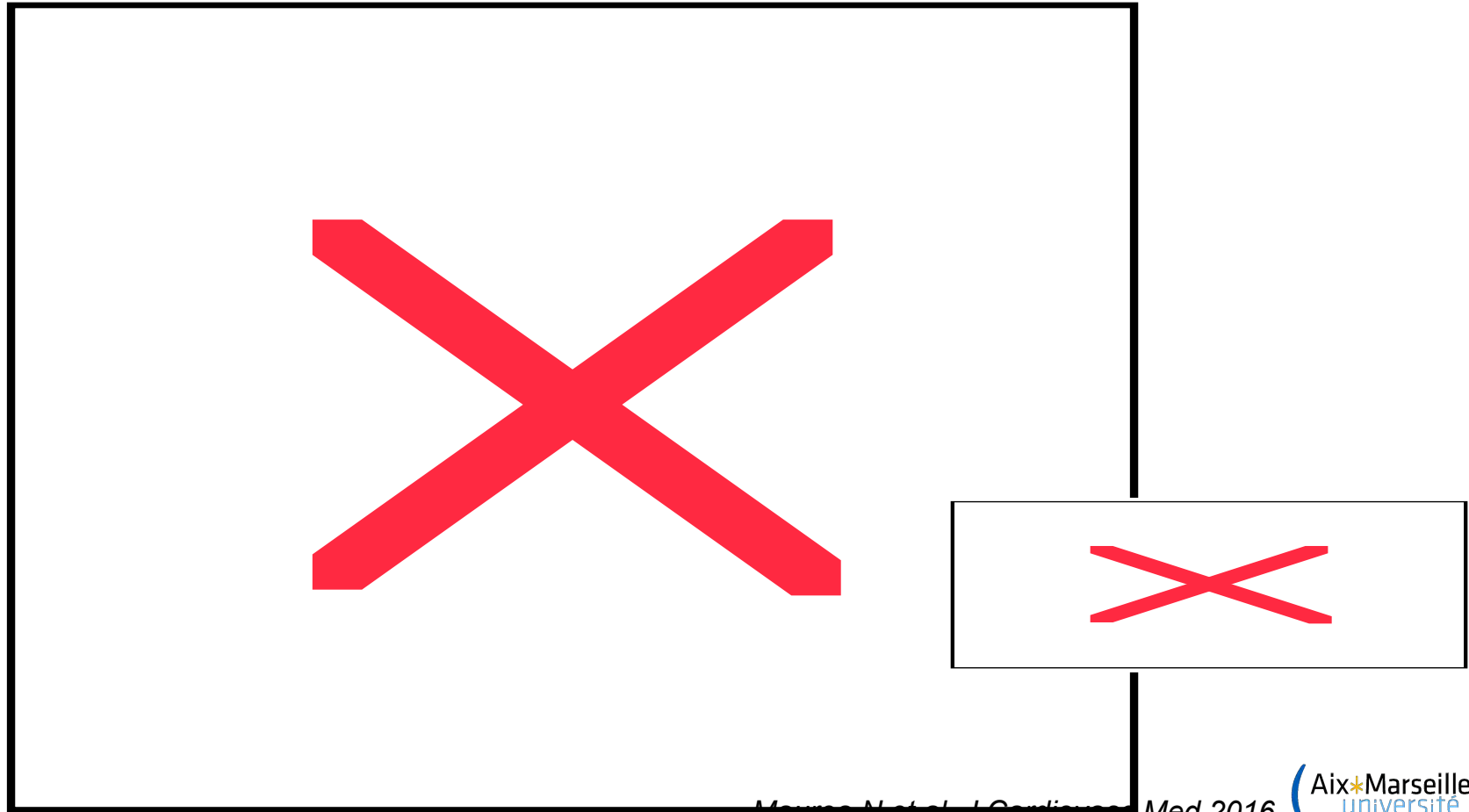


*Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0*



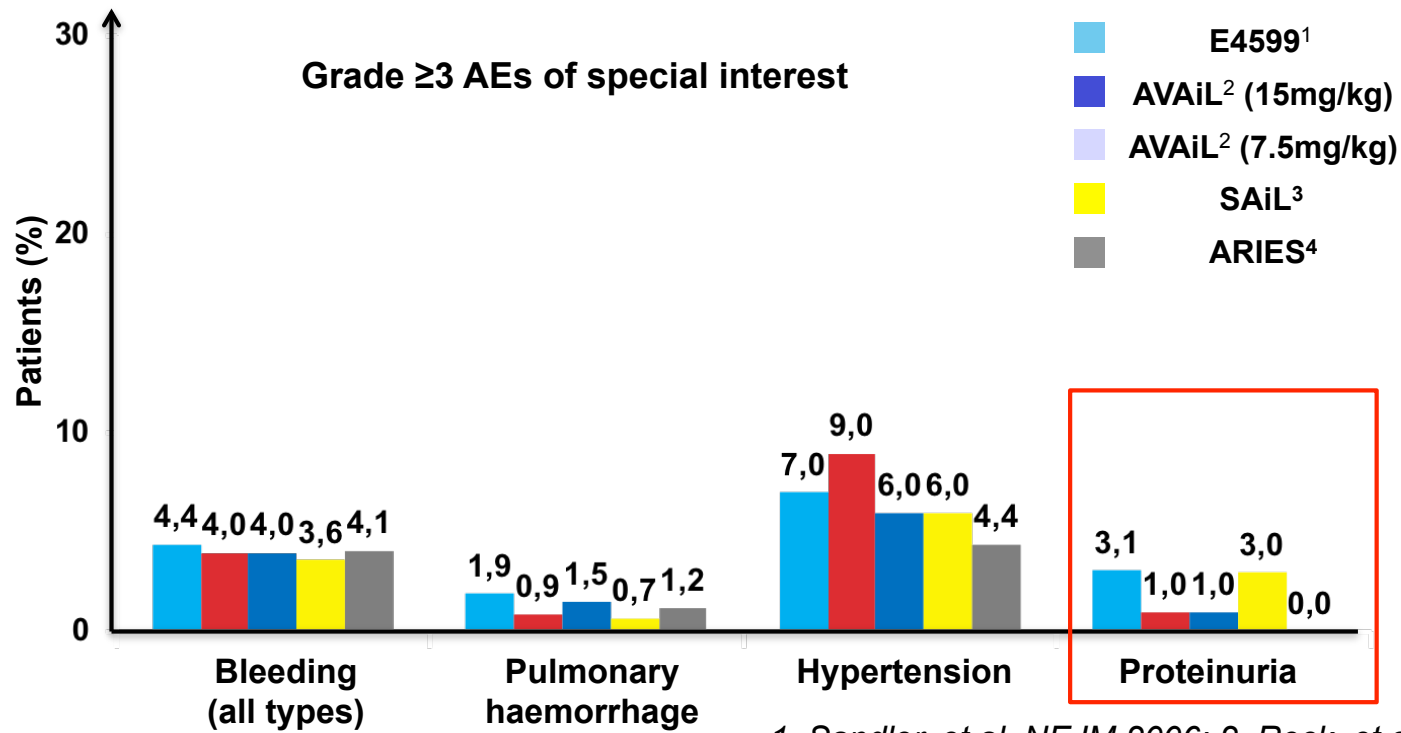
# Hypertension artérielle

---



Maurea N et al. J Cardiovasc Med 2016

# Profil de tolérance



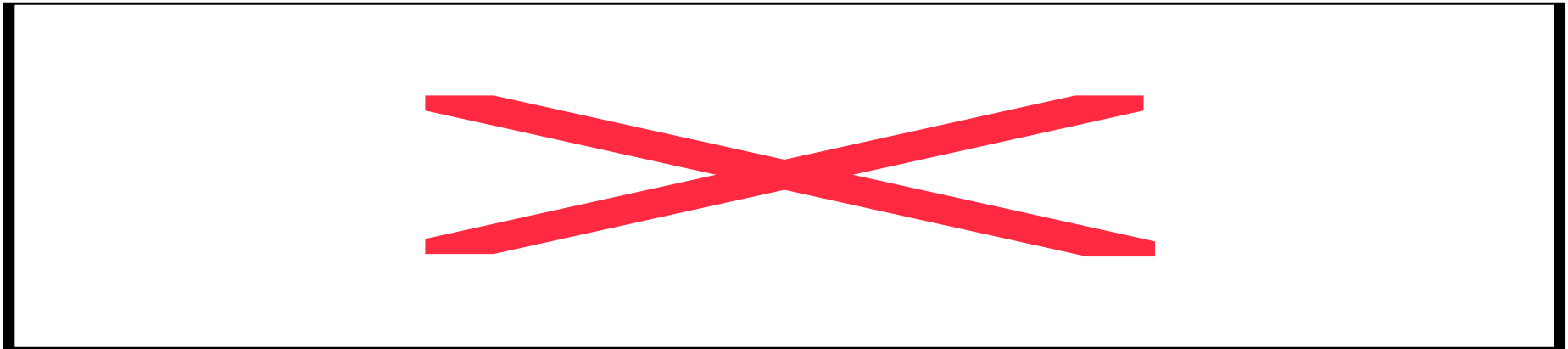
1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009  
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



# Protéinurie

---

- Incidence: 20-60% ( $\approx$  3% grade 3+)
- Physiopathologie
- Sévérité:

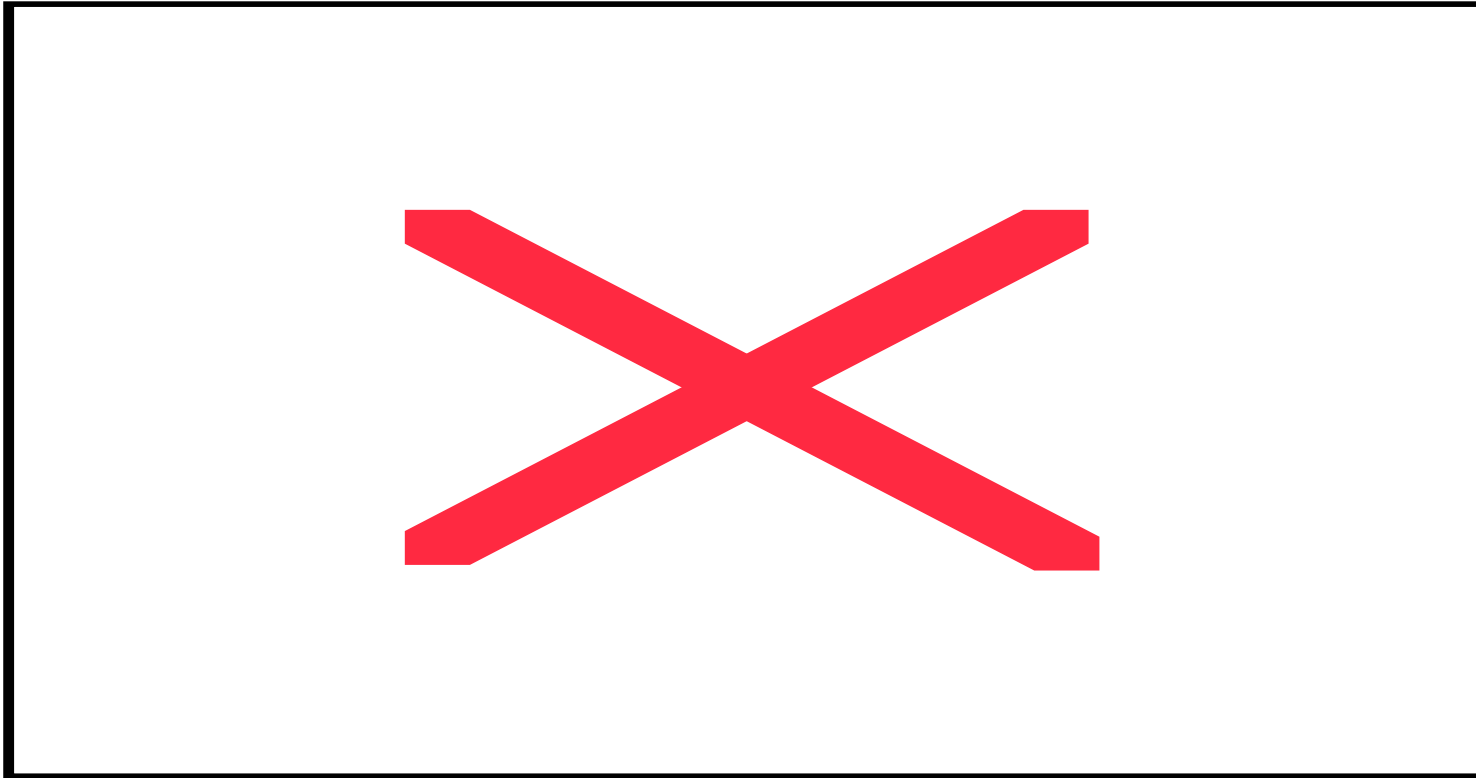


*Brosseau S et al, Rev Mal Respir 2015. Caletti S et al. Curr Hypertension Rep 2018*



# Protéinurie

---

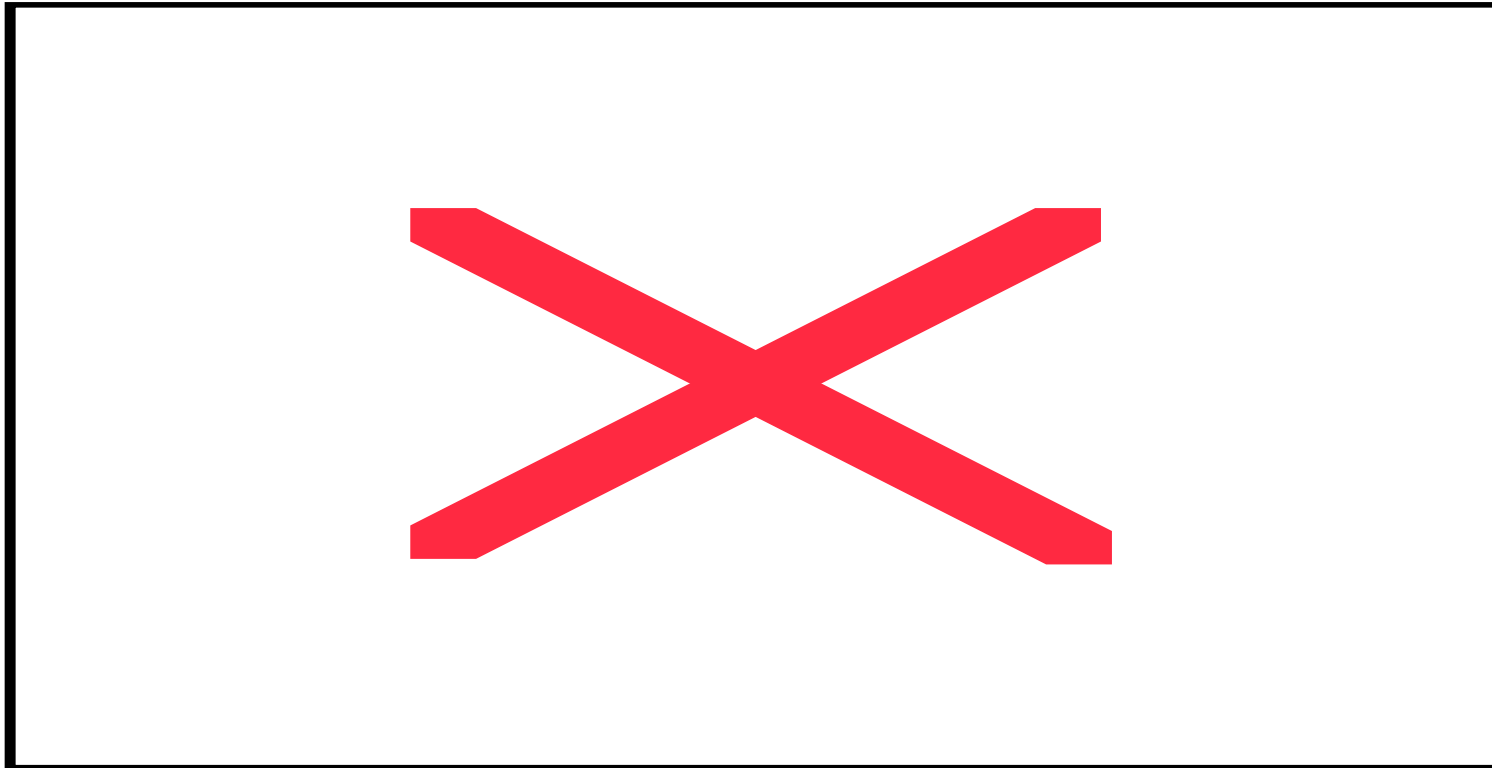


*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Protéinurie

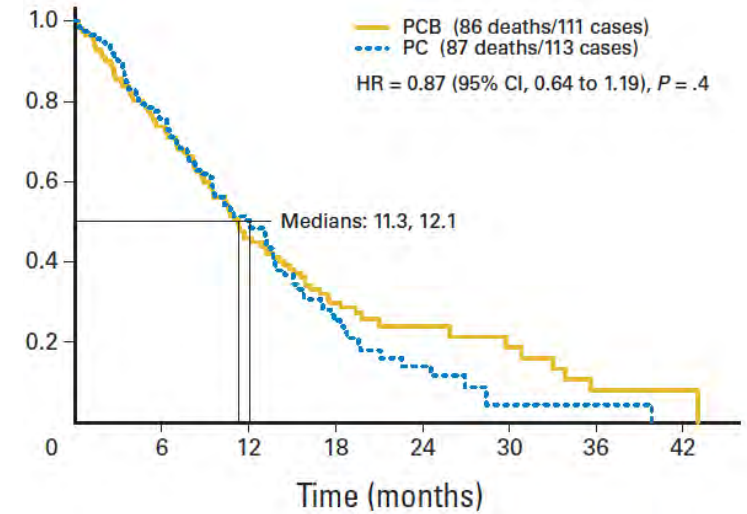
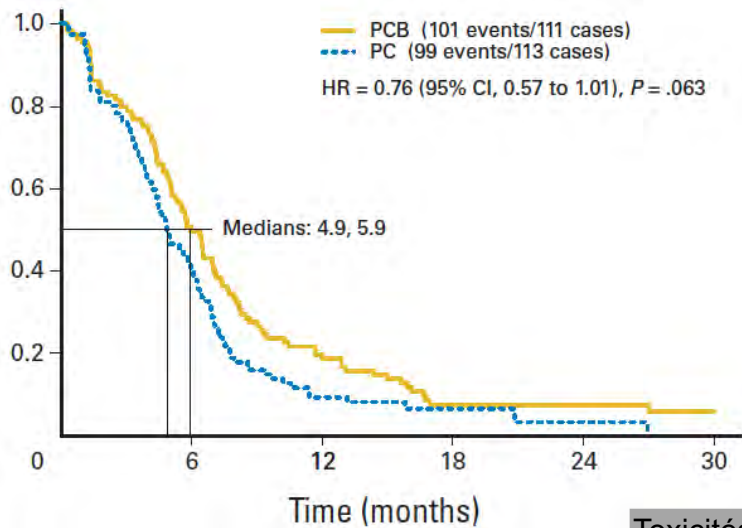
---



*Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Sujets âgés



N=224 (âge > 70 ans)

Toxicités	≥70 ans	<70 ans	p
Neutropénie grade 4	34 %	22 %	0.02
Saignements digestifs	3.5 %	0 %	0.005
Protéinurie	7.9 %	1.3 %	0.001
Neuropathie	3.5 %	0.6 %	0.05
Grade 3-4	87 %	70 %	< 0.001

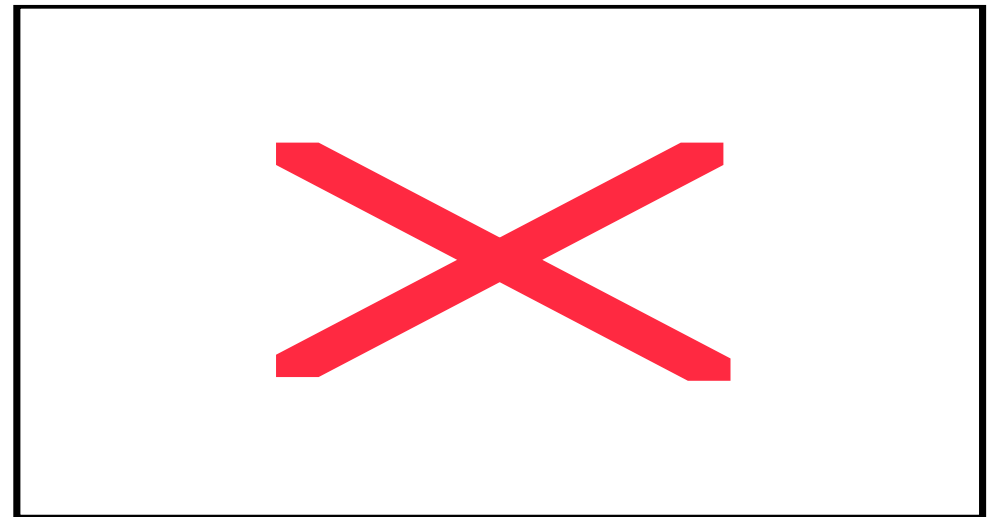
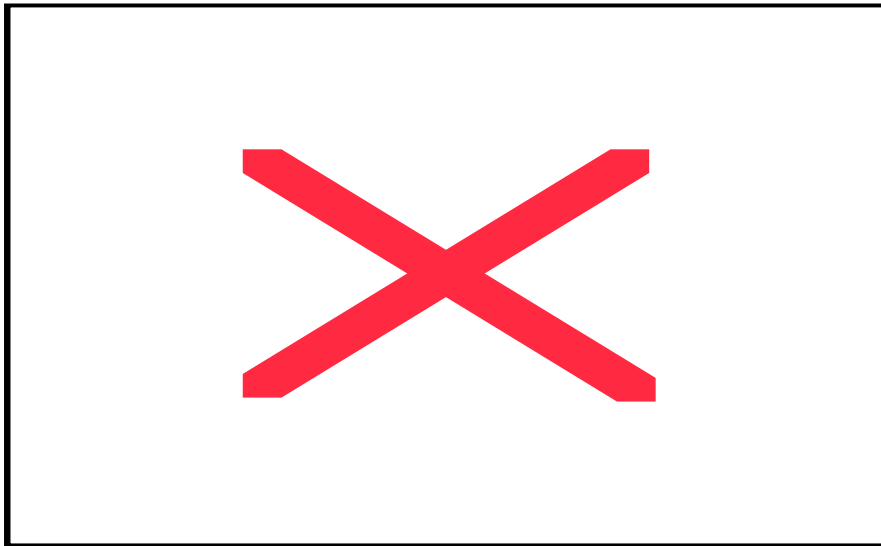
Ramalingam SS et al, J Clin Oncol 2008





# Sujets âgés

---



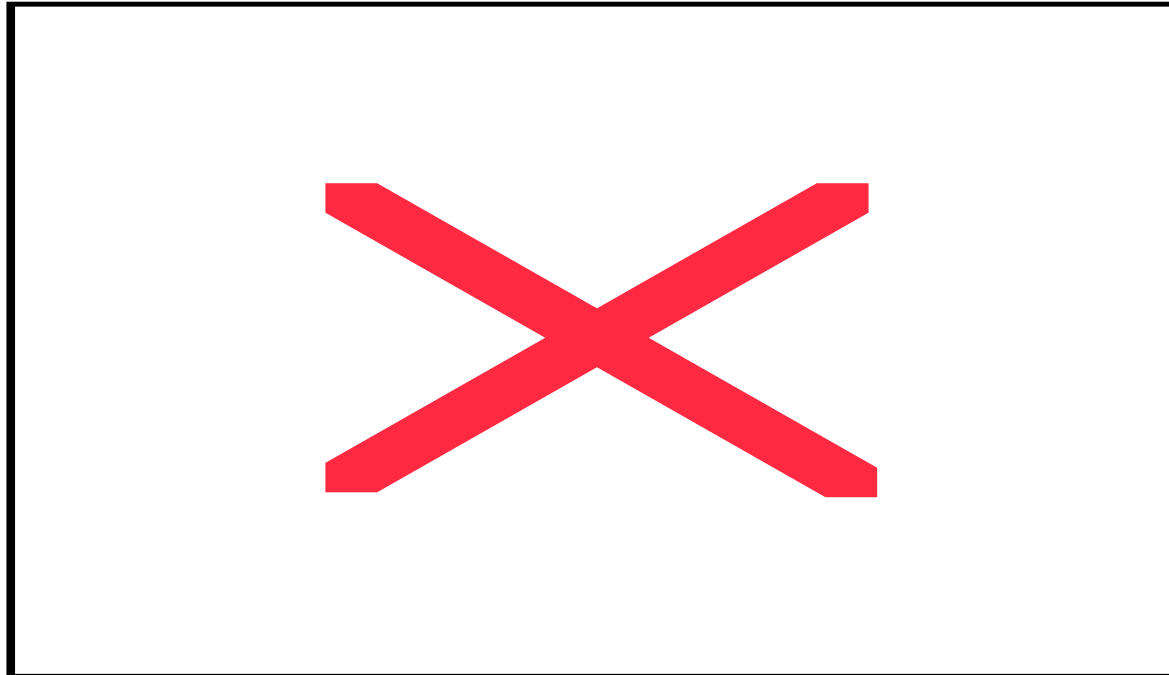
N=304 (âge > 65ans)

*Leighl N et al, J Thorac Oncol 2010*



# Sujets âgés

---



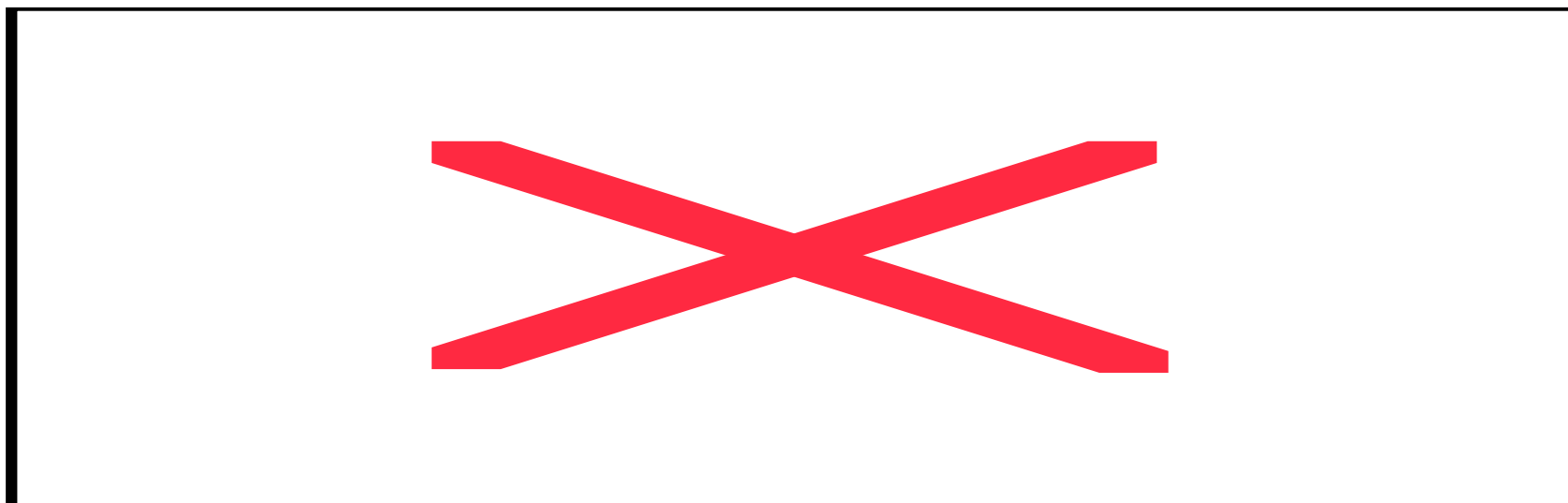
N=623 (âge > 65 ans)

*Laskin J et al, J Thorac Oncol 2012*



# Sujets âgés

---



N=623 (âge > 65 ans)

*Laskin J et al, J Thorac Oncol 2012*



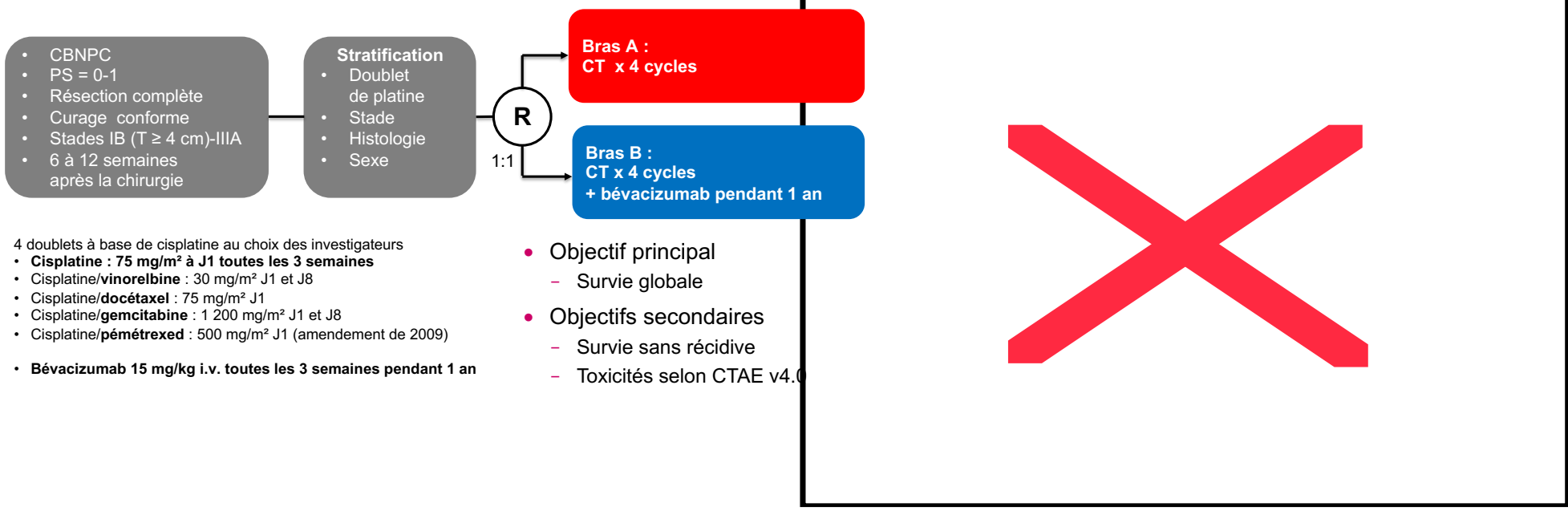
# Agenda

---

- Rationnel du traitement anti-angiogénique
- Développement clinique du bevacizumab
- Indication et contre-indications
- Précautions d'emploi
- **Traitements concomitants**

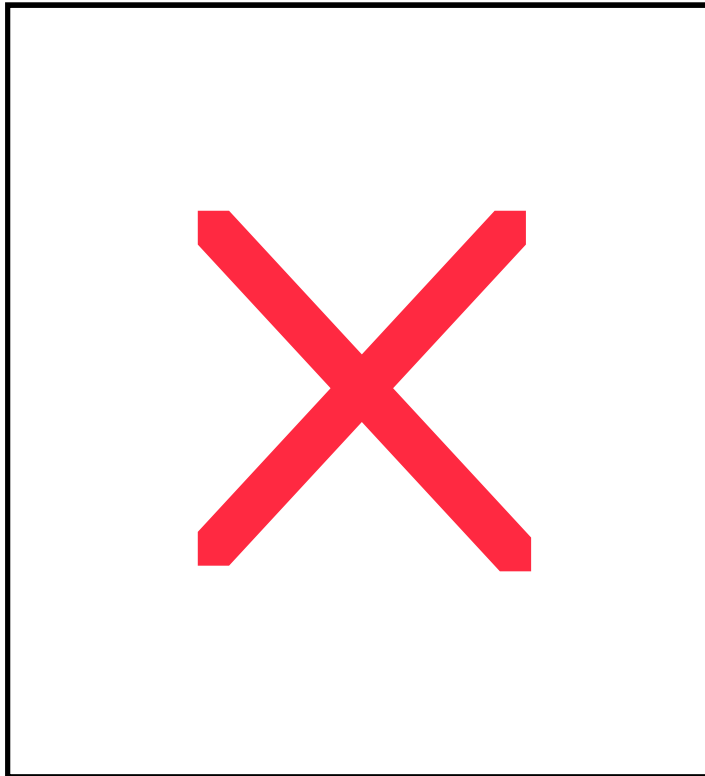


# Chirurgie ?



# Cicatrisation de plaie

---

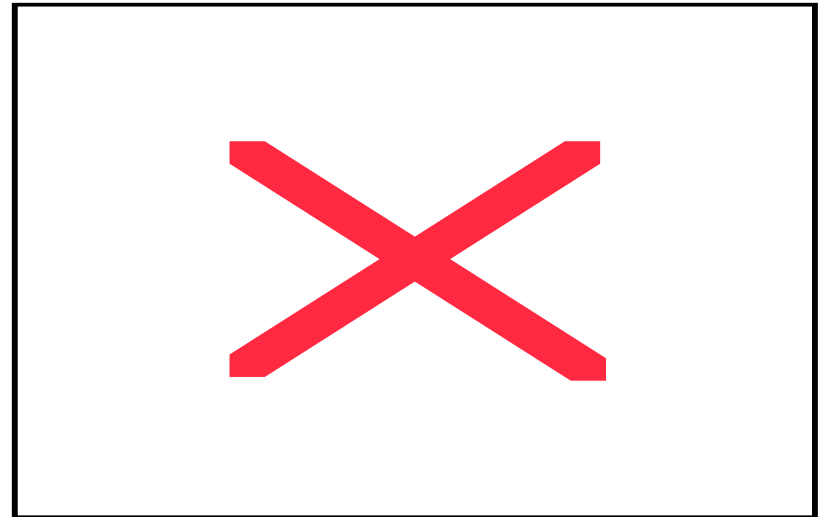
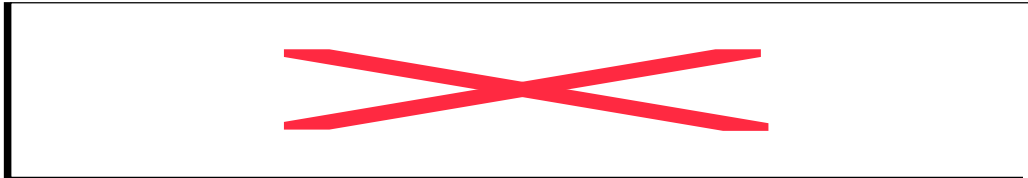
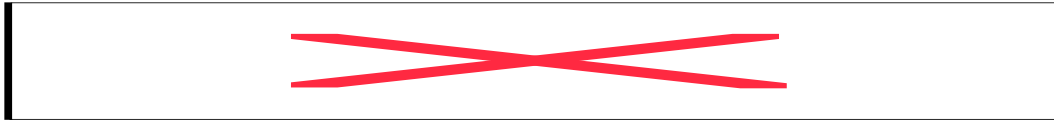


Chirurgie mineure: 7 j

*Gounant V et al. Rev Mal Respir 2009; Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®*



# Radiothérapie ?

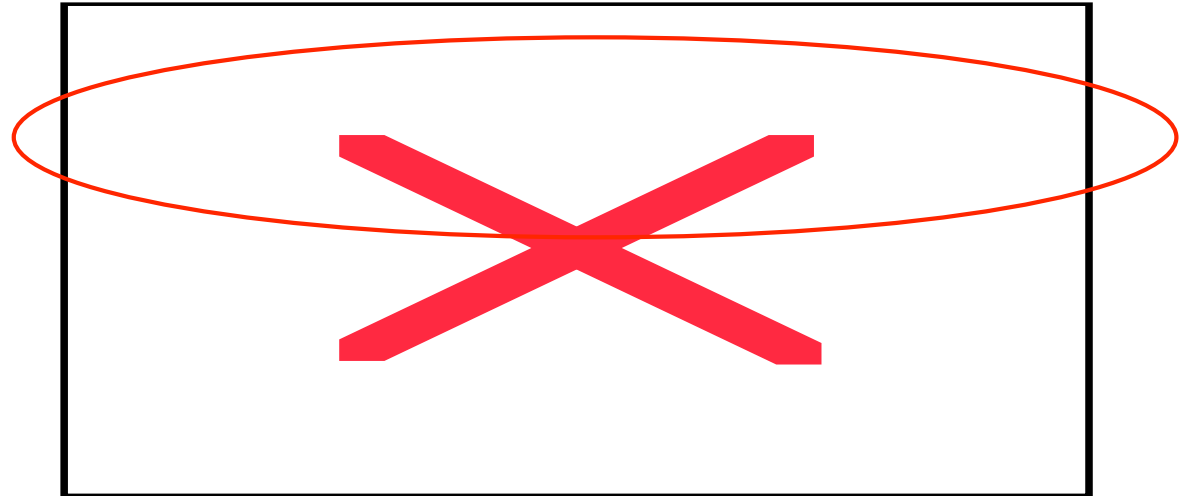
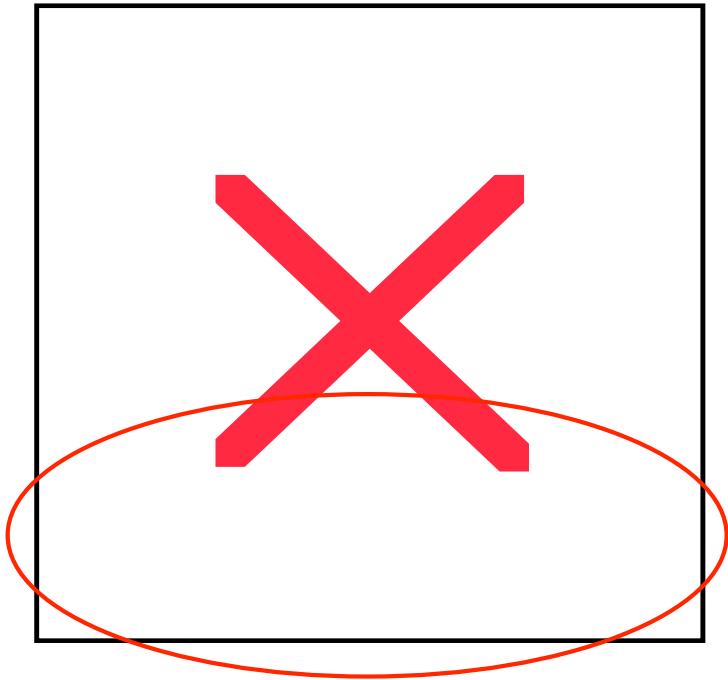


*Spigel DR et al. J Clin Oncol 2010; Barlesi F et al. Rev Mal Respir 2012*



# Radiothérapie ?

---



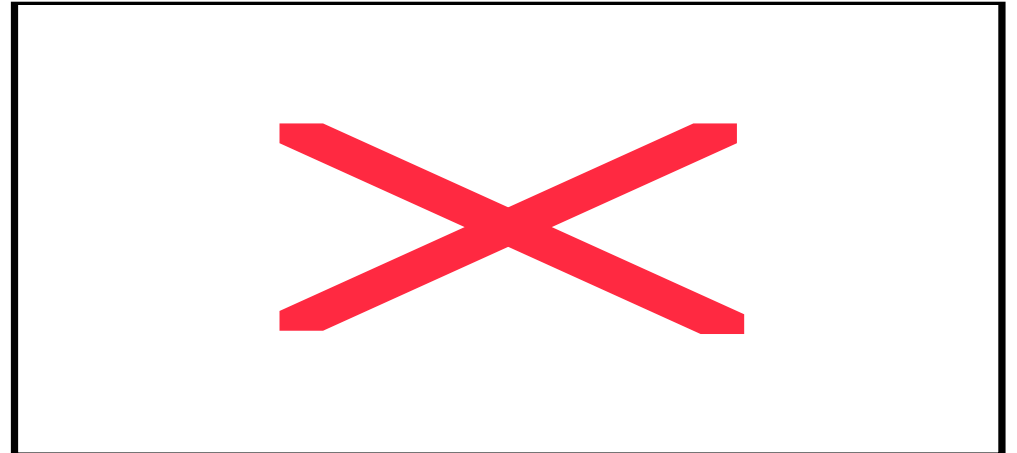
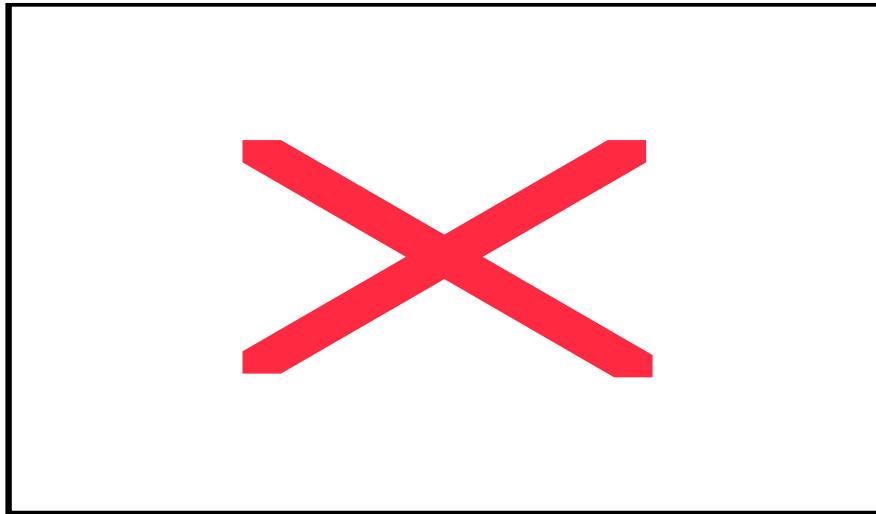
*Sandler A et al. N Engl J Med 2006; Reck M et al. J Clin Oncol 2009*





# Chimiothérapie: autres lignes ?

---



*Barlesi F et al. J Clin Oncol 2013 & Ann Oncol 2014*



# Chimiothérapie: autres lignes ?

- Non-squamous
- Stage IV
- $\geq 1$  platinum-based chemo
- PS 0 or 1
- No major blood vessel invasion, or cavitation
- No previous taxanes

R 2:1  
N = 161

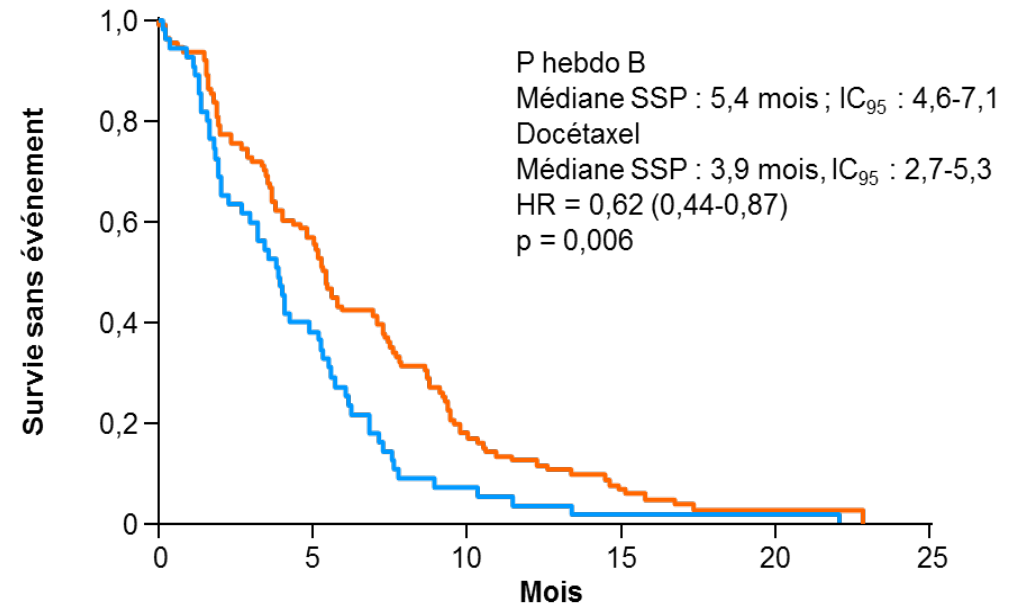
Paclitaxel 90 mg<sup>2</sup>/d1-d8-d15  
+ Bevacizumab 10 mg/kg d1-d15  
q4w

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> D1  
q3w

Optional cross-over if PD

Primary endpoint:  
PFS

Secondary endpoints:  
OS  
ORR  
Safety  
ORR if cross-over

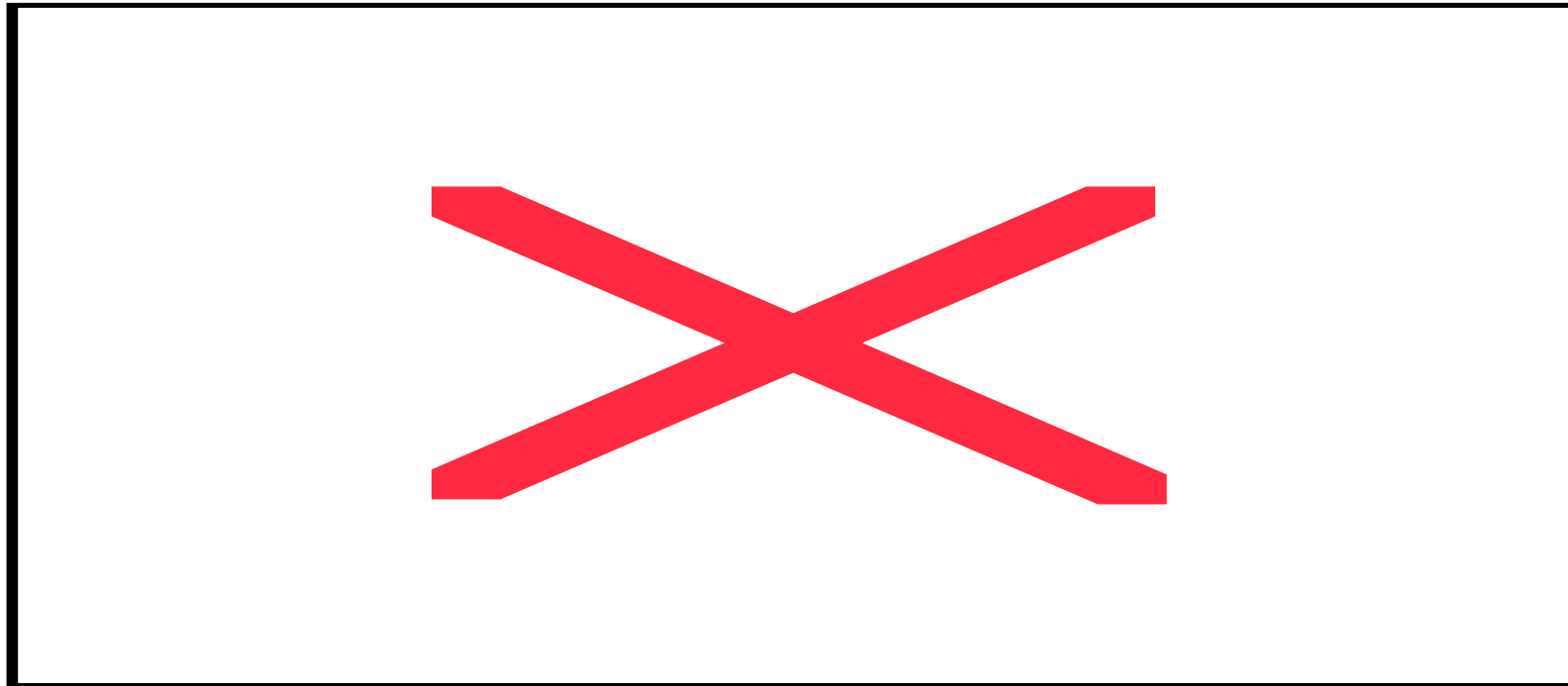


Cortot AB et al. ASCO 2016



# Chimiothérapie: toutes lignes ?

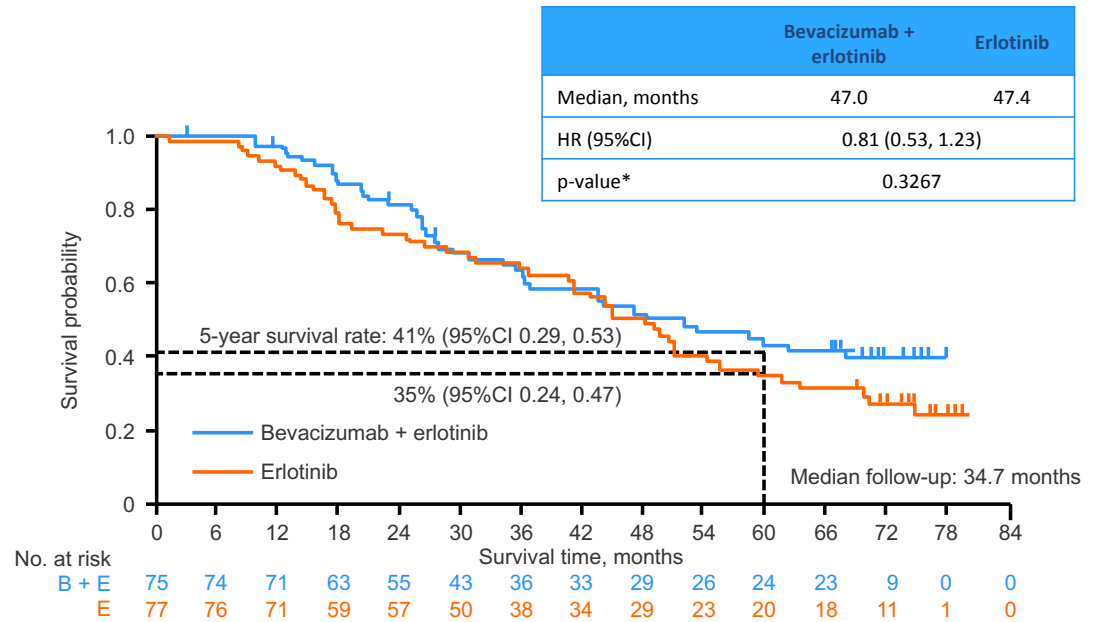
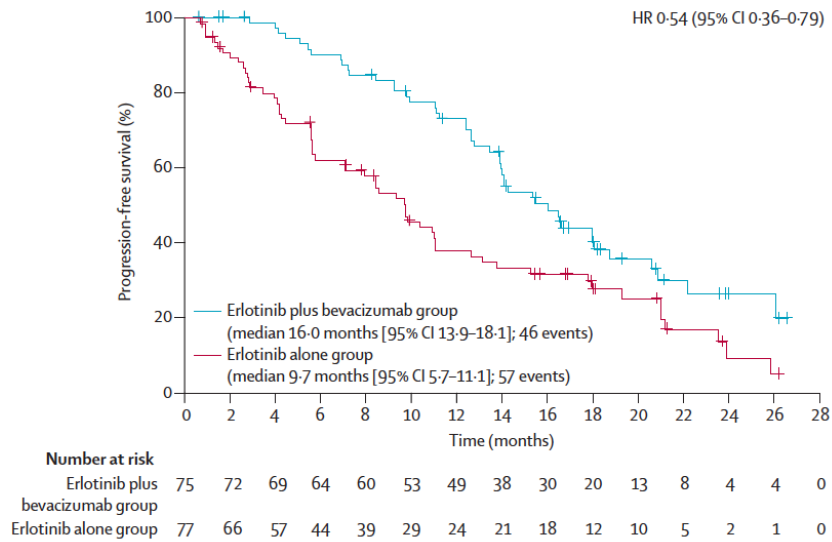
---



*Gridelli C AB et al. JAMA Oncol 2018*



# Thérapies ciblées ?

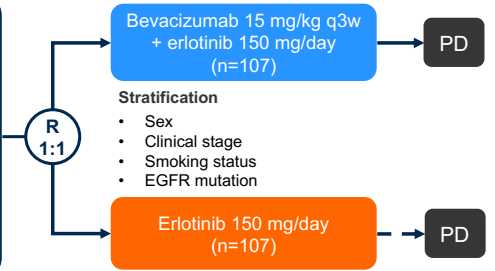


Seto T et al, Lancet Oncol 2014; Yamamoto N et al, ASCO 2018

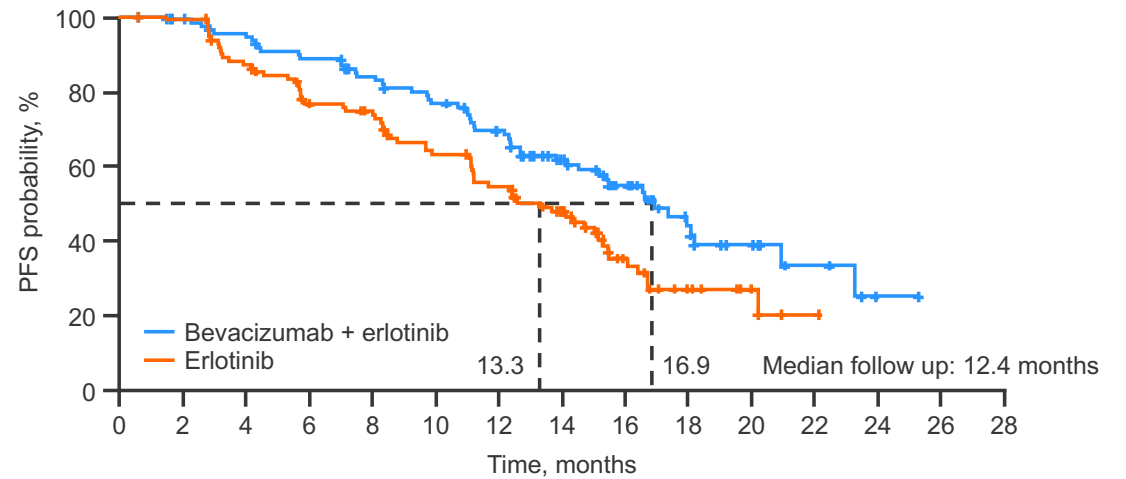


# Thérapies ciblées?

- Key patient inclusion criteria**
- Stage IIIB/IV or postoperative recurrence non-squamous NSCLC
  - Activating EGFR mutations
  - Chemotherapy naïve
  - Asymptomatic CNS metastases allowed
  - PS 0-2
- (n=228)



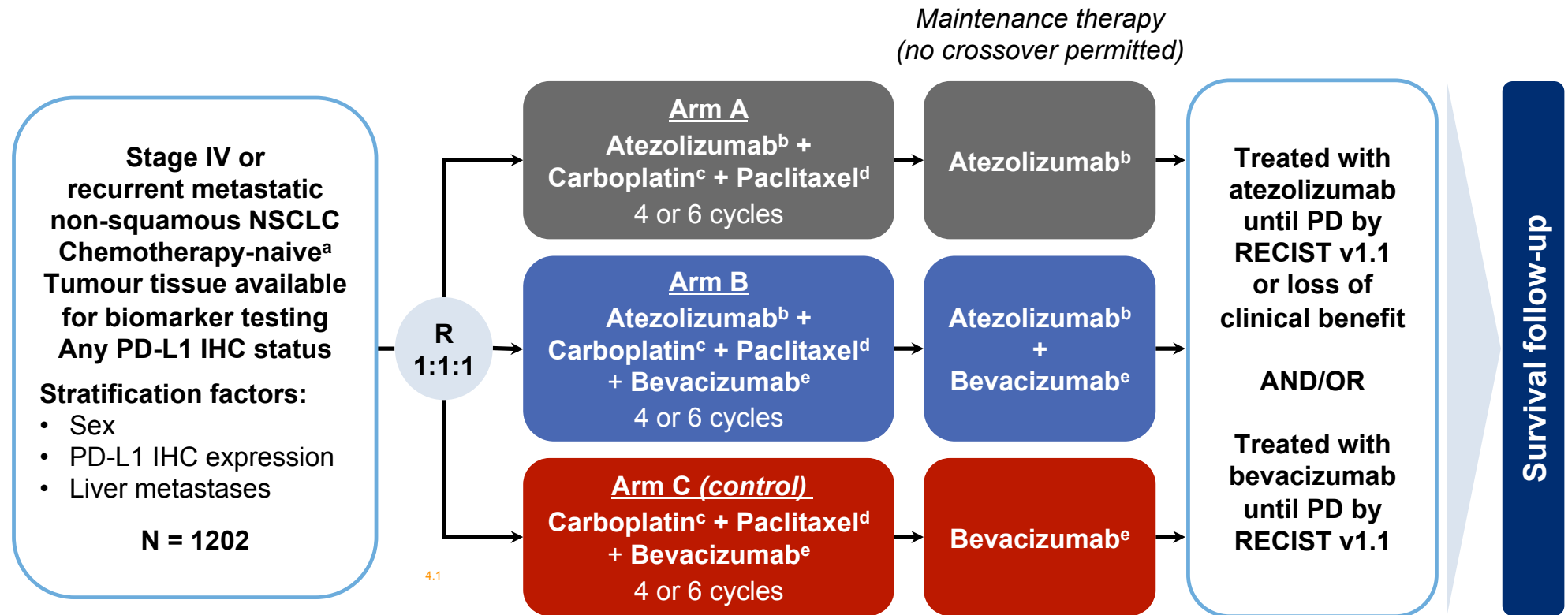
	Bevacizumab + erlotinib	Erlotinib
Median PFS (months)	16.9	13.3
HR (95%CI)	0.605 (0.417, 0.877) p=0.01573*	



Furuya N et al, ASCO 2018



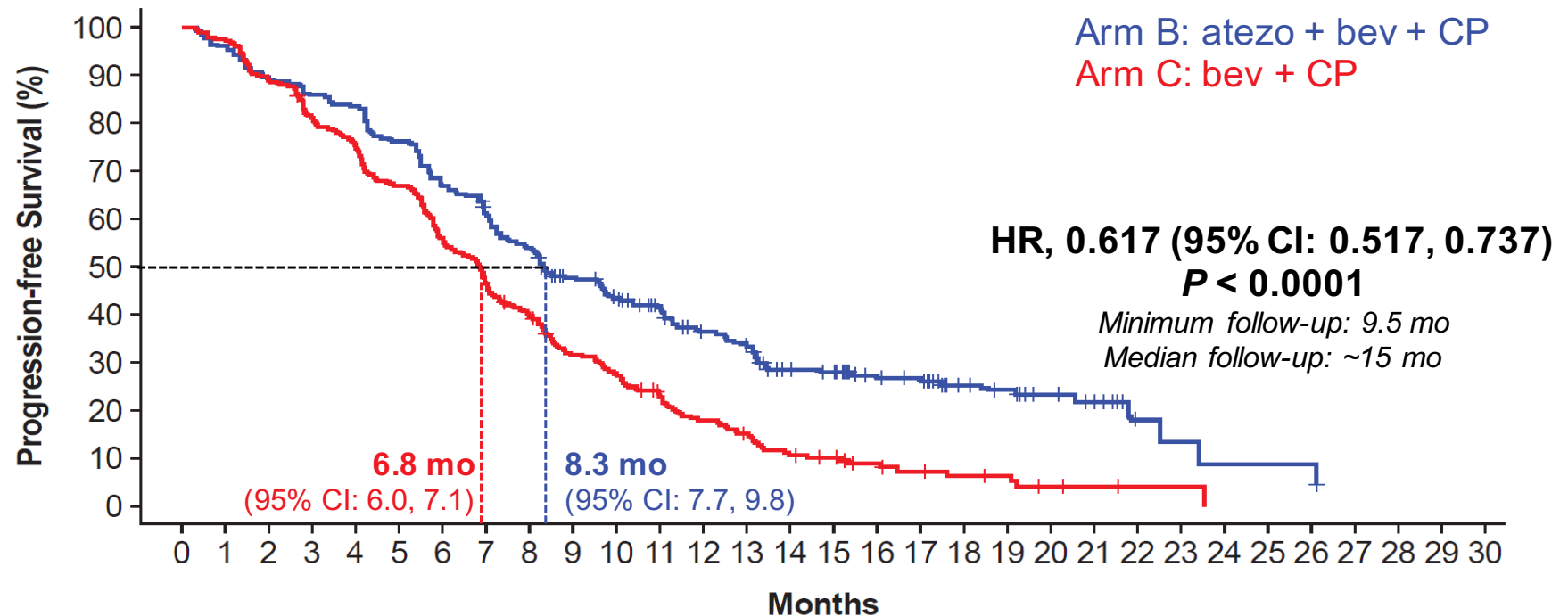
# Immunothérapie?



Reck M et al, ESMO IO 2017; Socinski MA, ASCO 2018 et N Engl J Med 2018



# Immunothérapie?



No. at Risk

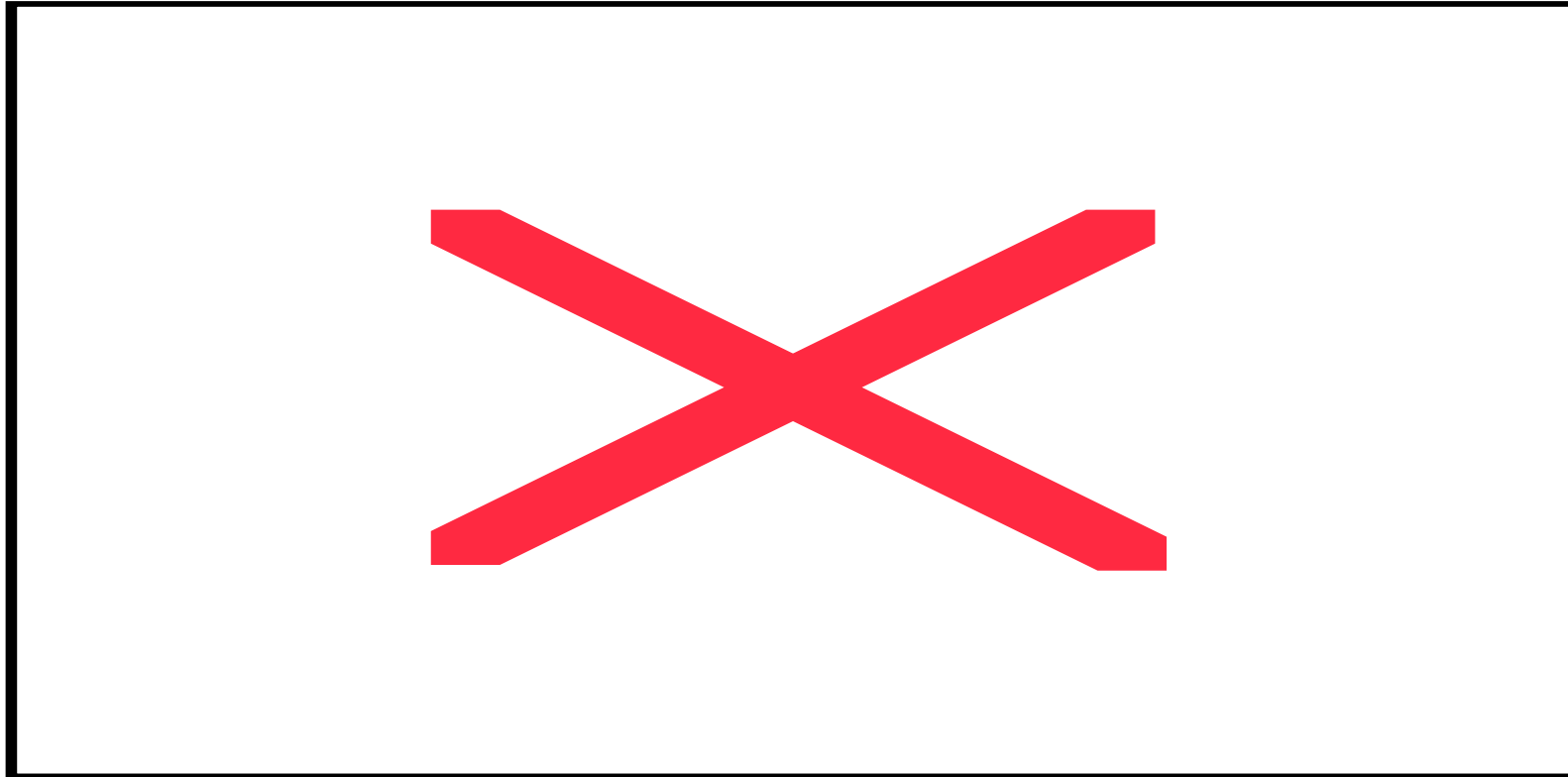
Atezo + Bev + CP	356	332	311	298	290	265	232	210	186	151	124	111	87	77	58	55	42	39	27	24	16	12	4	3	2	2	2
Bev + CP	336	321	292	261	243	215	179	147	125	91	69	55	39	32	21	18	12	9	7	6	3	2	1	1			

Reck M et al, ESMO IO 2017; Socinski MA, ASCO 2018 et N Engl J Med 2018



# Immunothérapie?

---

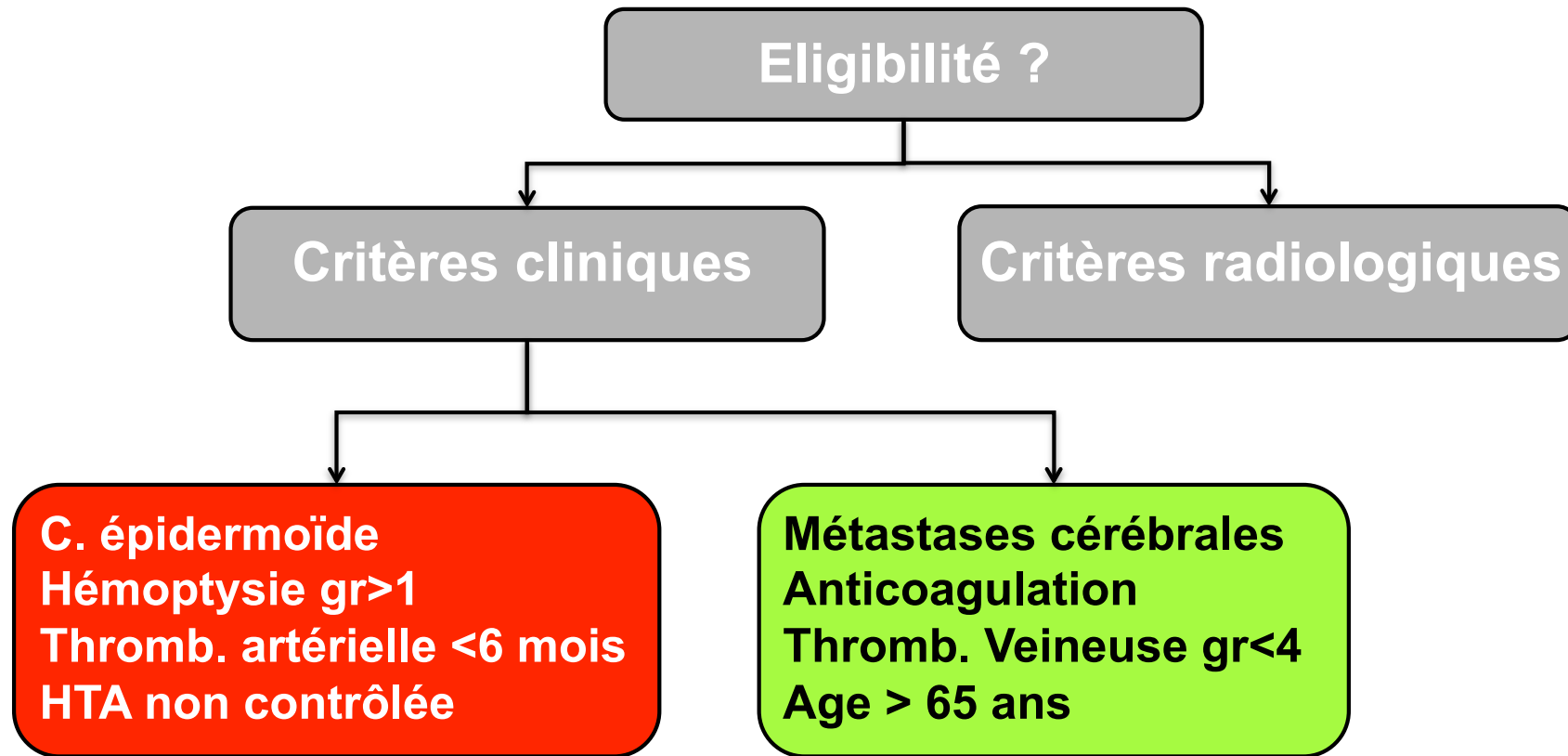


*Reck M et al, ESMO IO 2017; Socinski MA, ASCO 2018 et N Engl J Med 2018*





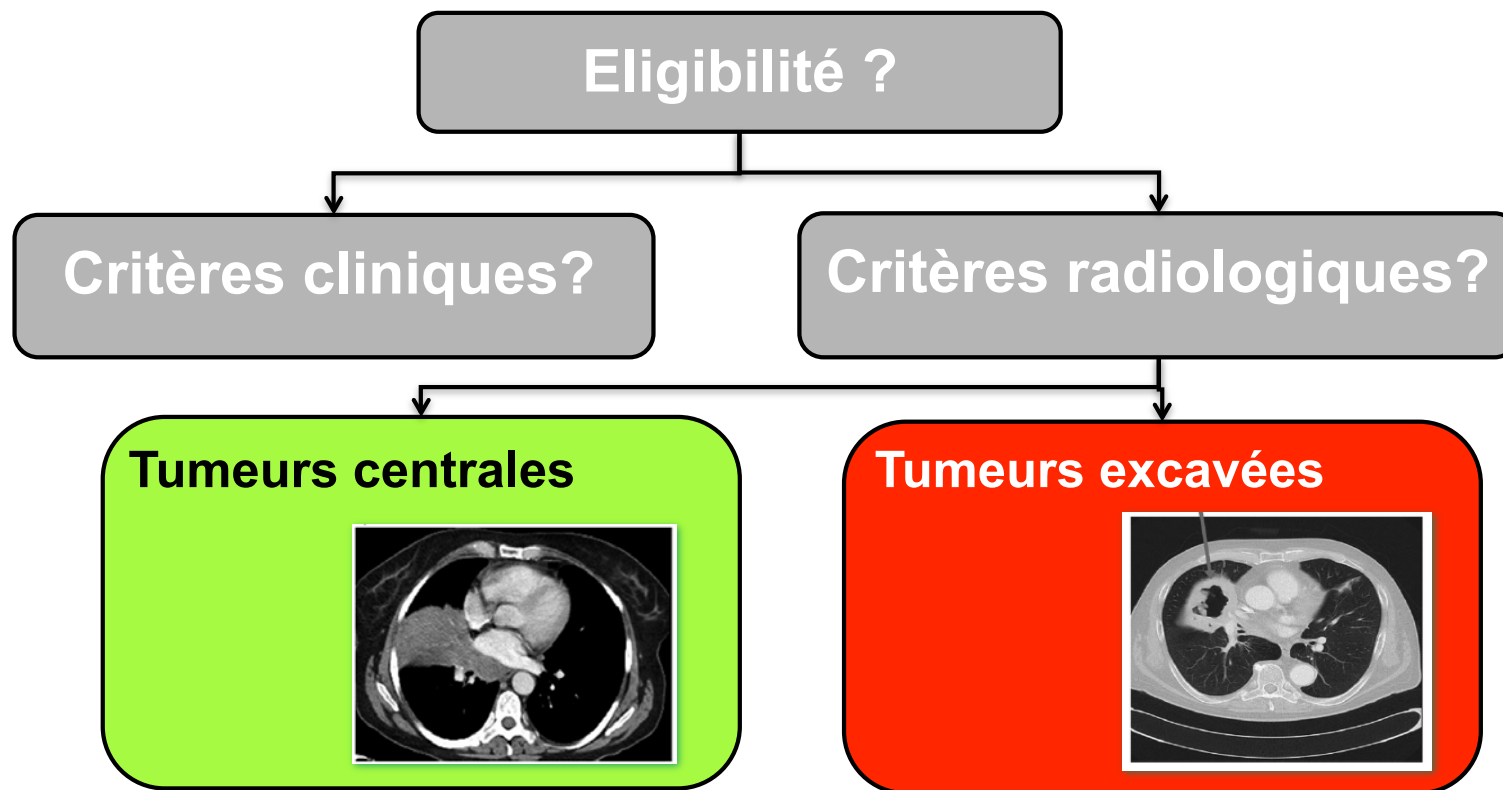
# Conclusions



×

×

# Conclusions



×

×

# Conclusions

