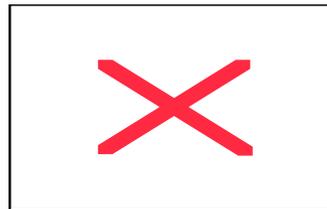
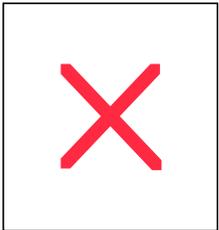


Les particularités du traitement par bevacizumab

Cours du G.O.L.F.

Paris, 10 octobre 2018

Laurent Greillier, MD, PhD



Liens d'intérêt

- Roche !

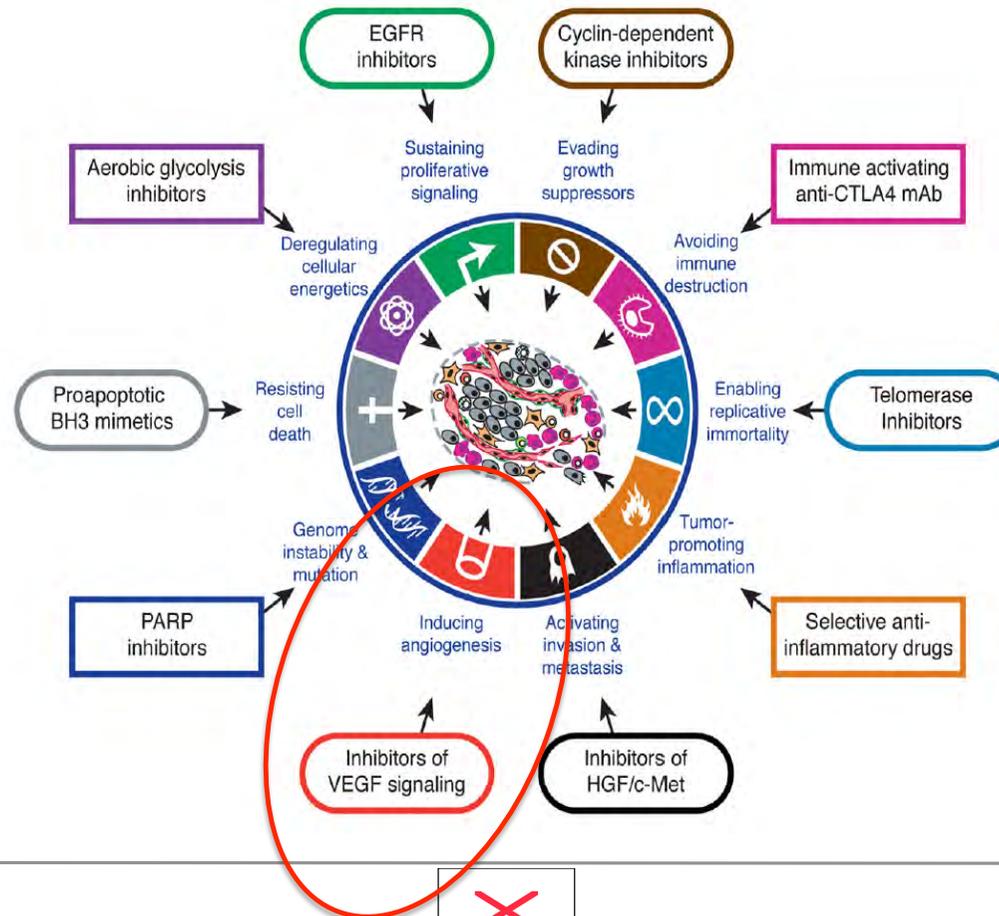


Agenda

- Rationnel du traitement anti-angiogénique



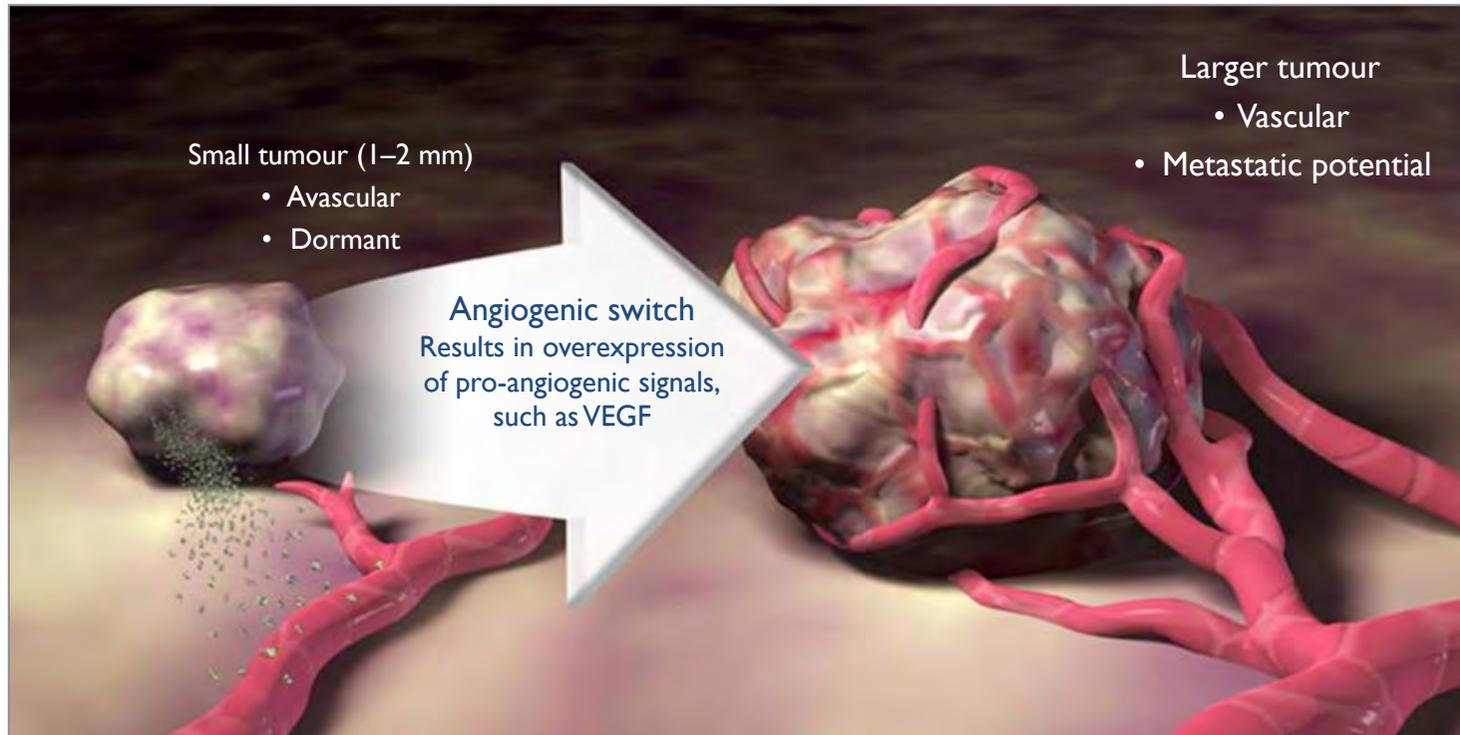
Rationnel



Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011



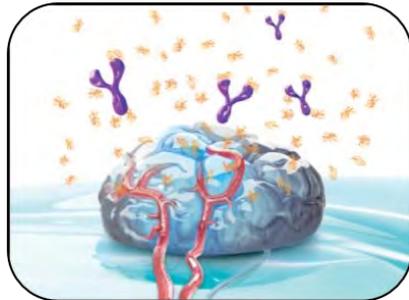
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)



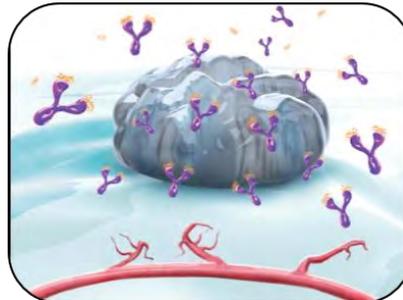
Adapted from Bergers G, et al. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401–410.



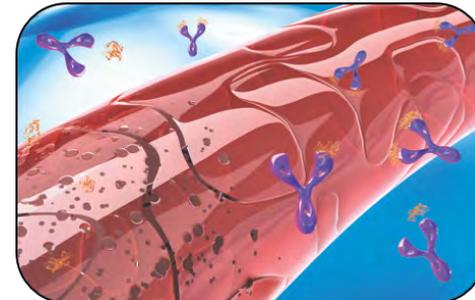
Inhibition du VEGF



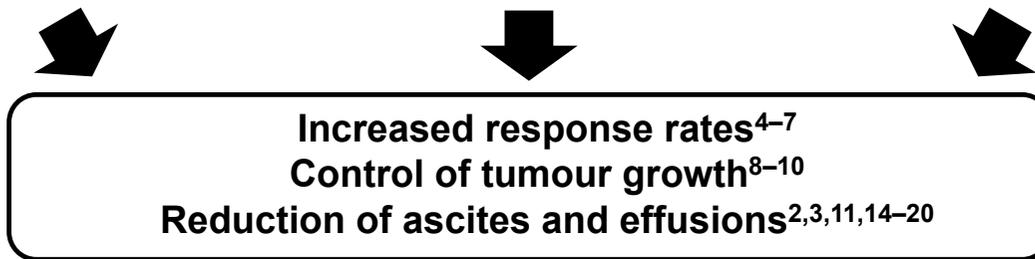
Regression
of existing tumour vasculature¹⁻³



Inhibition
of new vessel growth^{1-3,8}



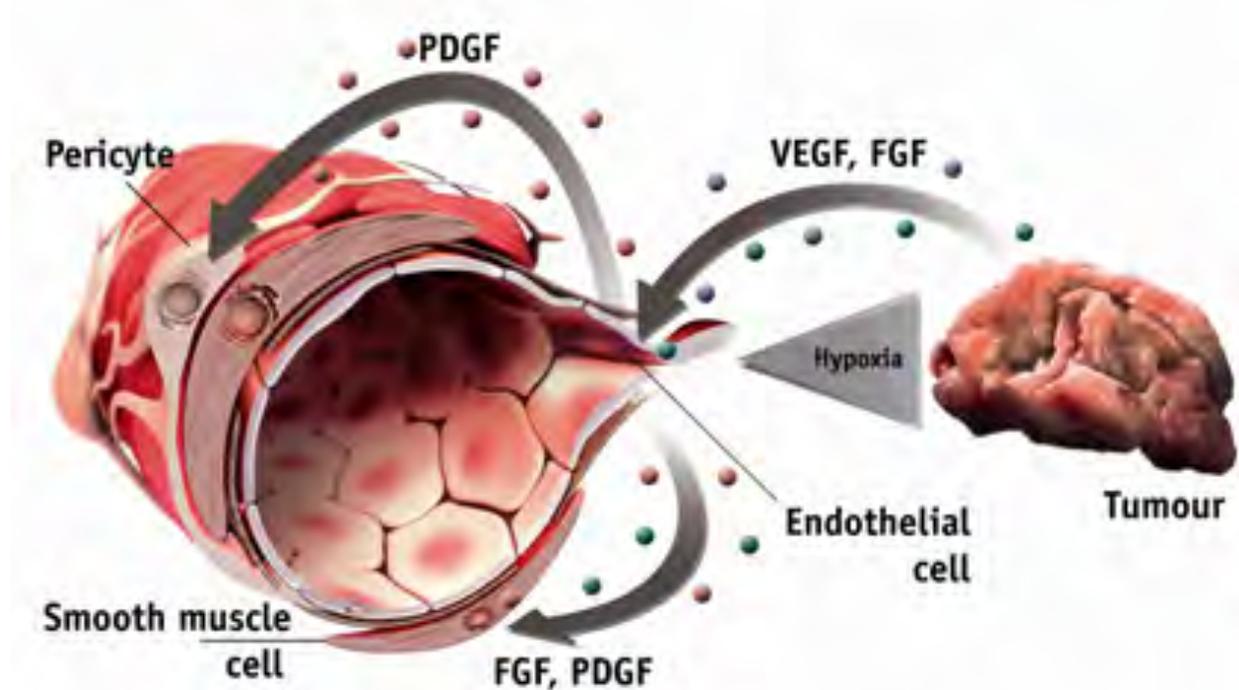
Anti-permeability
of surviving vasculature¹¹⁻¹³



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.

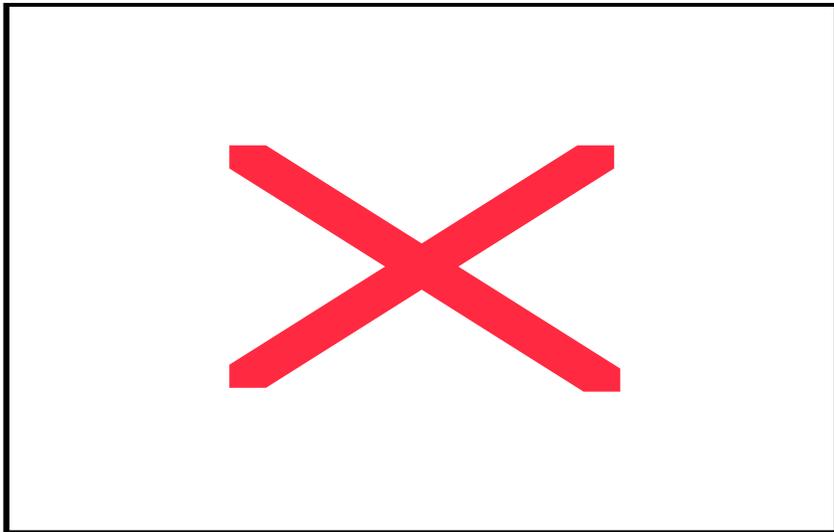


Agenda

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



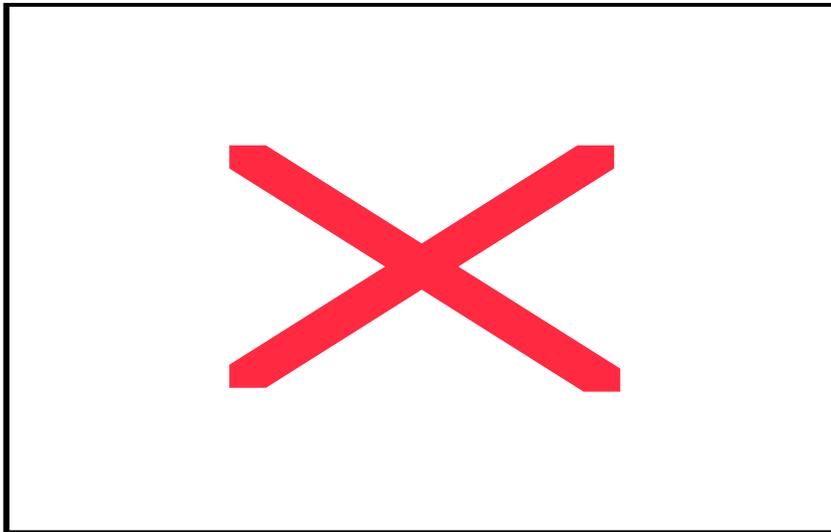
Essai de phase II randomisé



Johnson DH et al, J Clin Oncol 2004



Essai de phase II randomisé

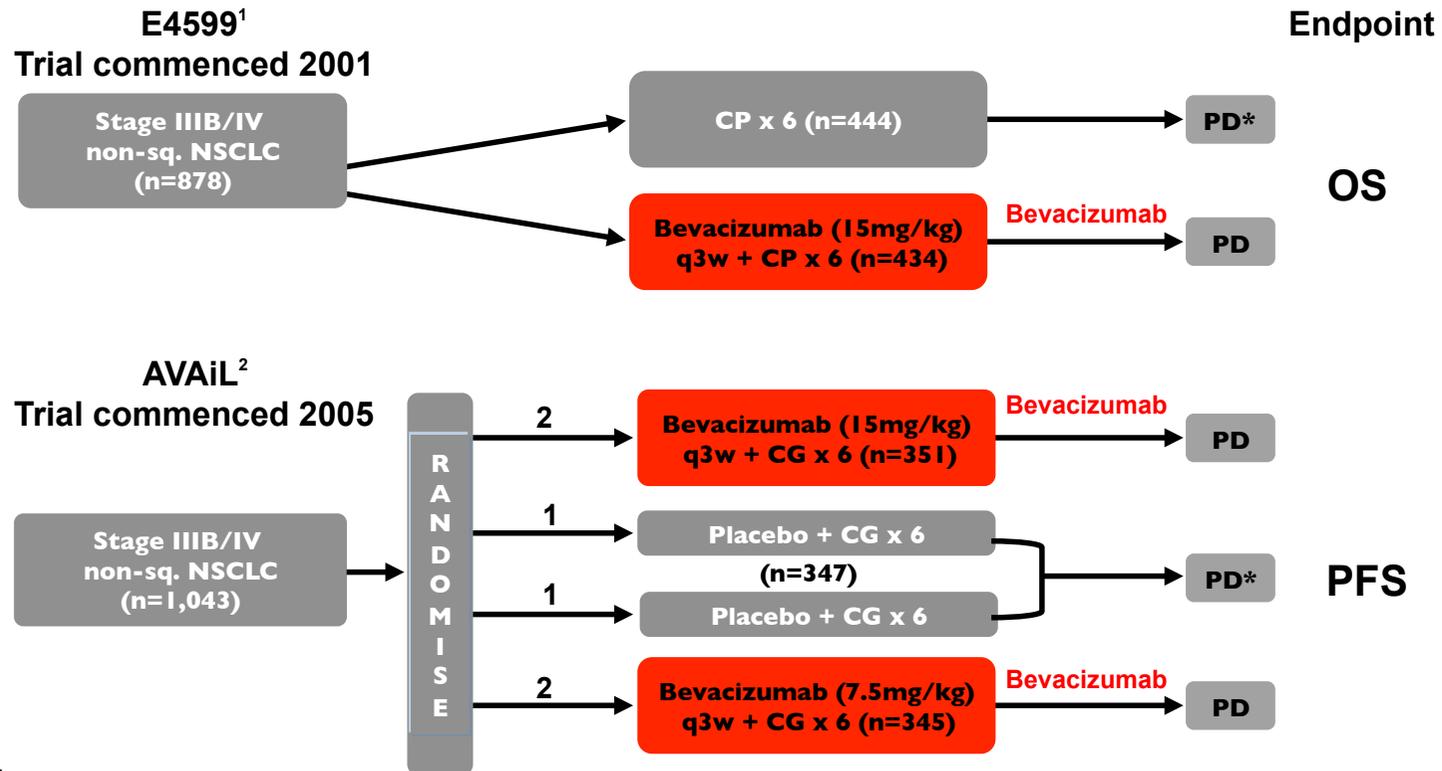


- **6 cas d'hémoptysie grade ≥ 4**
 - Tumeurs centrales (n=6)
 - Tumeurs excavées (n=5)
 - Carcinomes épidermoïdes (n=4)

Johnson DH et al, J Clin Oncol 2004



Essais de phase III

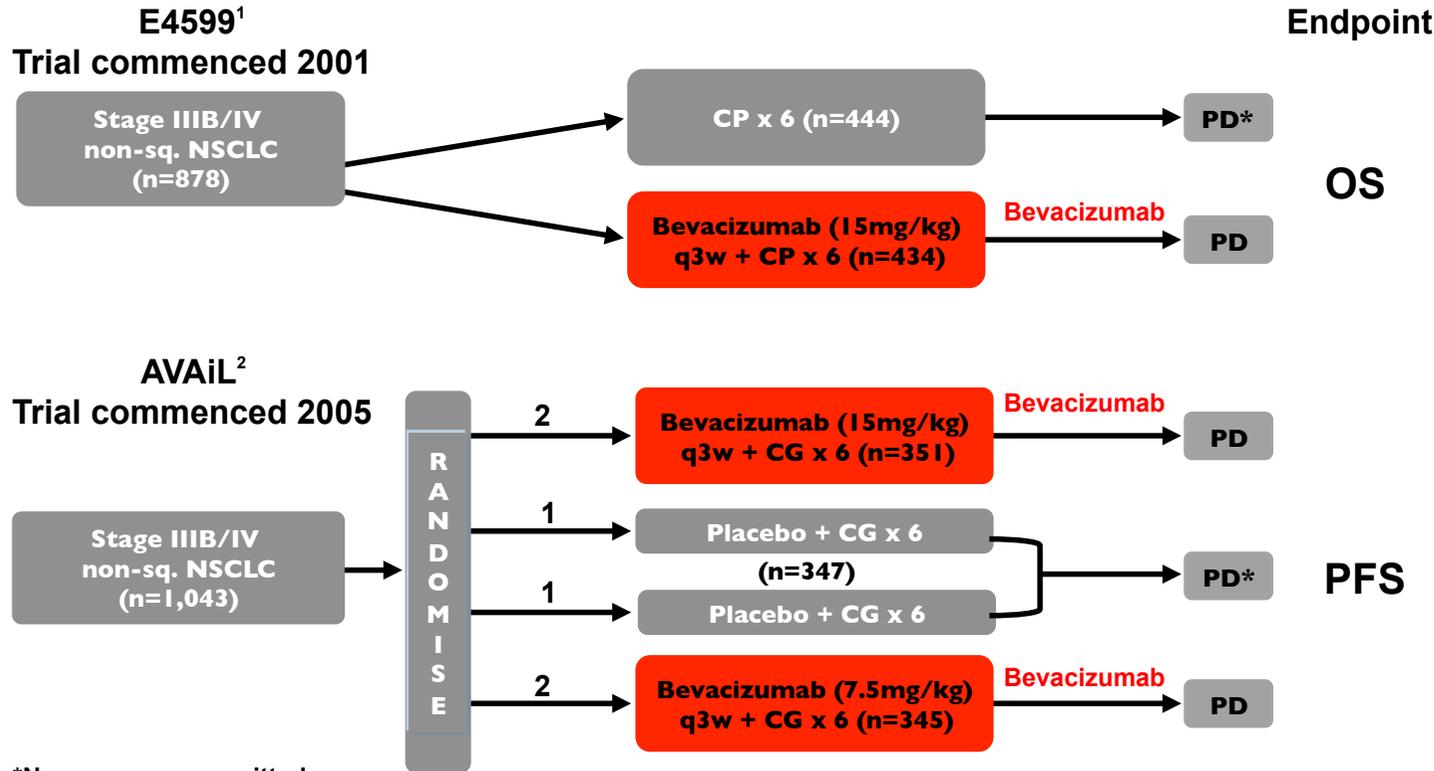


*No crossover permitted
 CP=carboplatin/paclitaxel; CG=cisplatin/gemcitabine
 OS=overall survival; PFS=progression-free survival

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



Essais de phase III



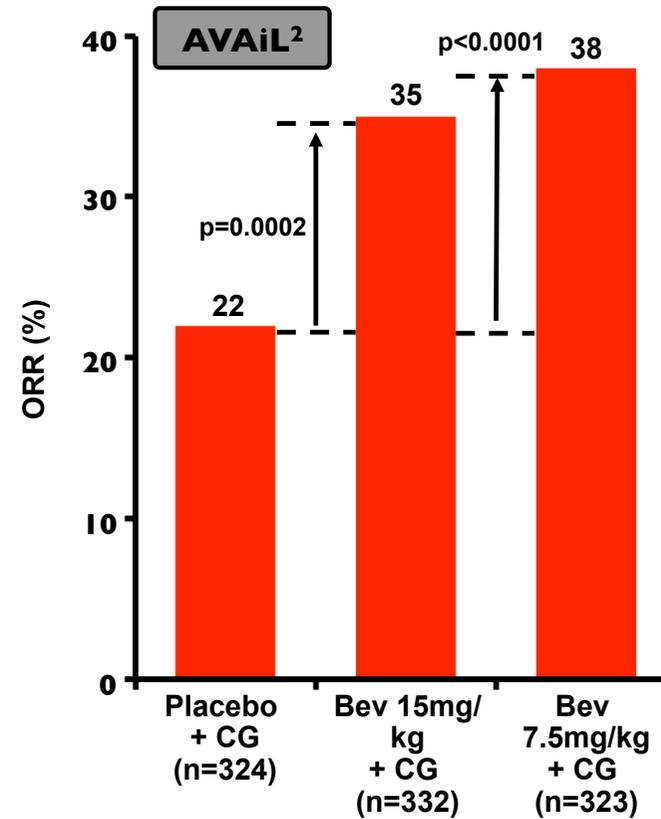
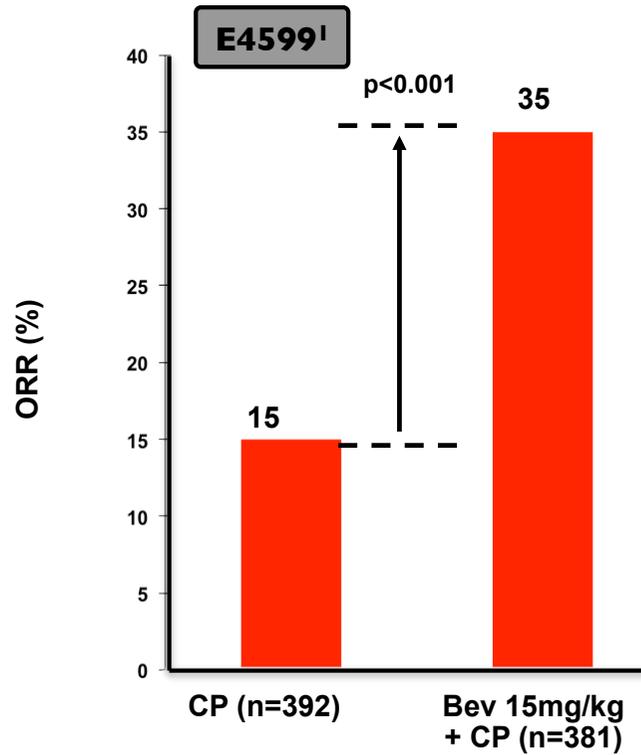
- Exclusion**
- C. Epidermoïde
 - Hémoptysie grade>1
 - Tumeurs au contact des gros vaisseaux
 - Métastases cérébrales
 - ATCD hémorragie
 - Anticoagulation curative
 - Aspirine > 325 mg/j
 - HTA non contrôlée
 - Chirurgie majeure < 28j

*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

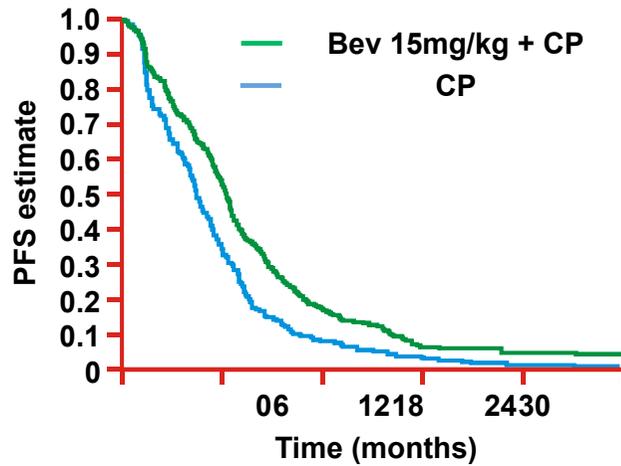


ORR=complete response (CR) + partial response (PR)
(according to RECIST criteria)

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



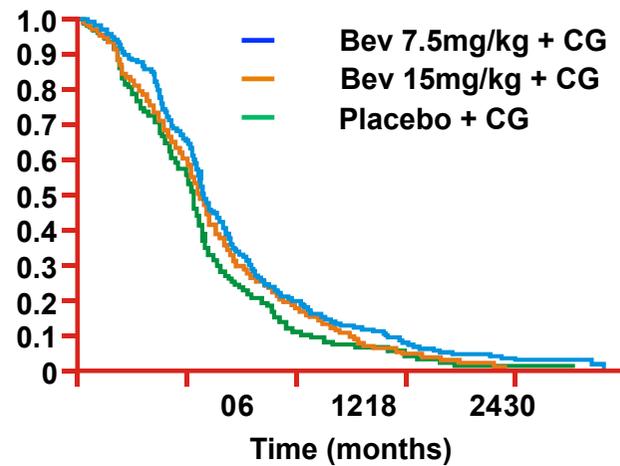
Essais de phase III



Bevacizumab 15mg/kg

Median PFS

6.2 vs 4.5 months
HR=0.66; p<0.001



Bevacizumab 7.5mg/kg

Bevacizumab 15mg/kg

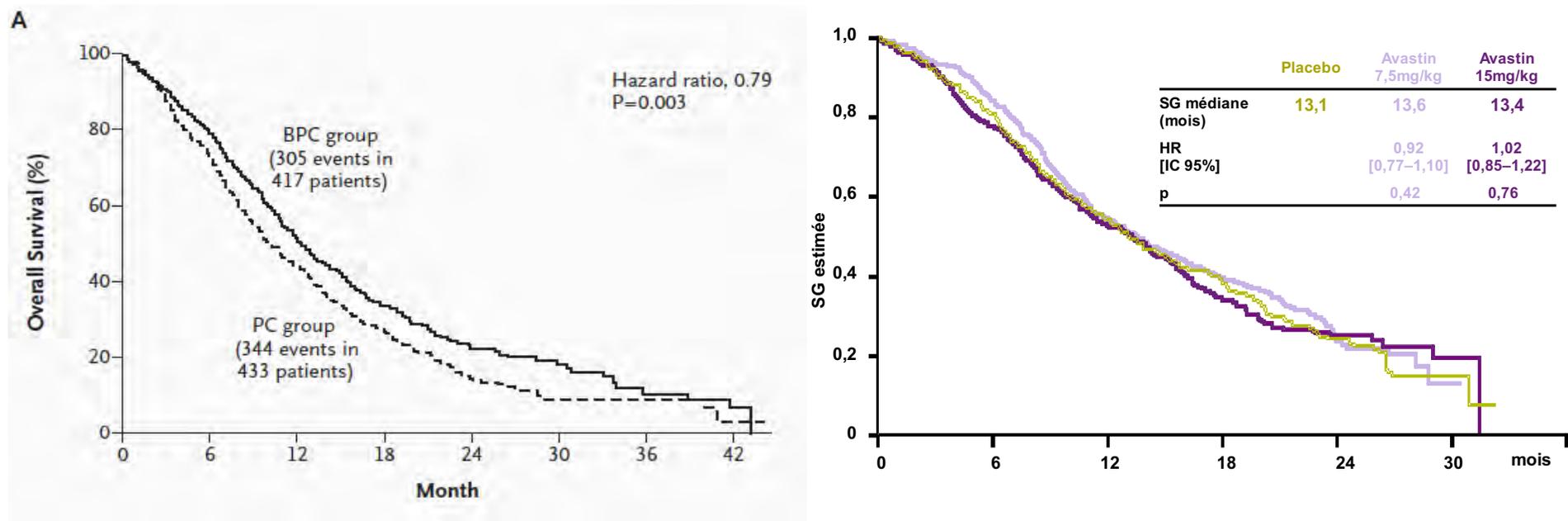
6.7 vs 6.1 months
HR=0.75; p=0.003

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



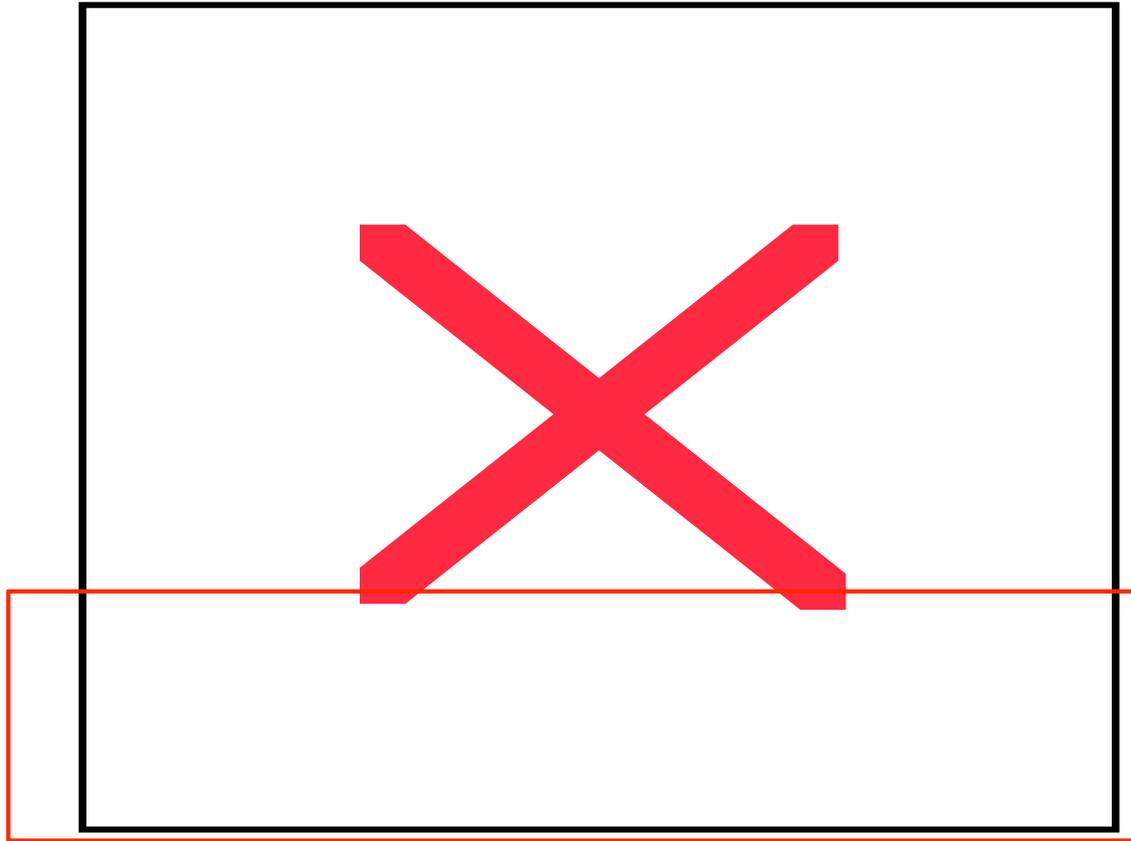
Essais de phase III



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 pegylée, 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

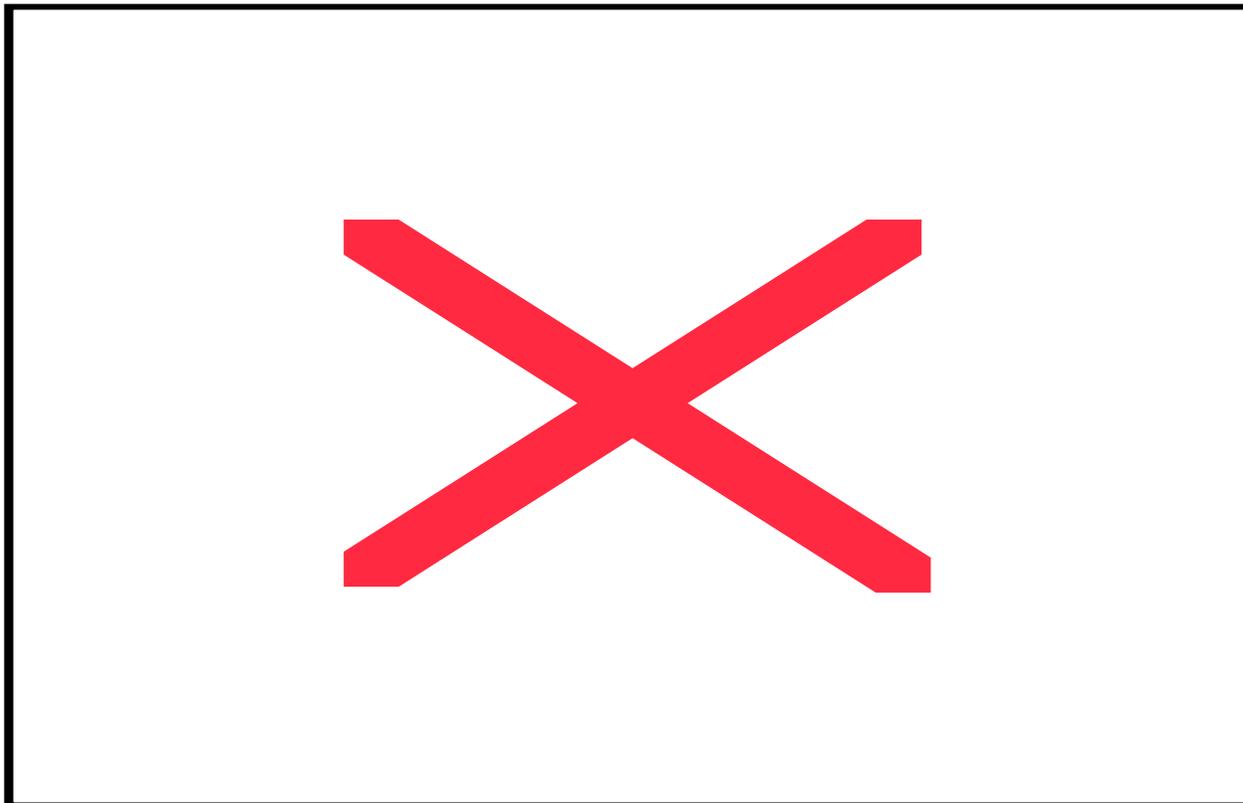


Agenda

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



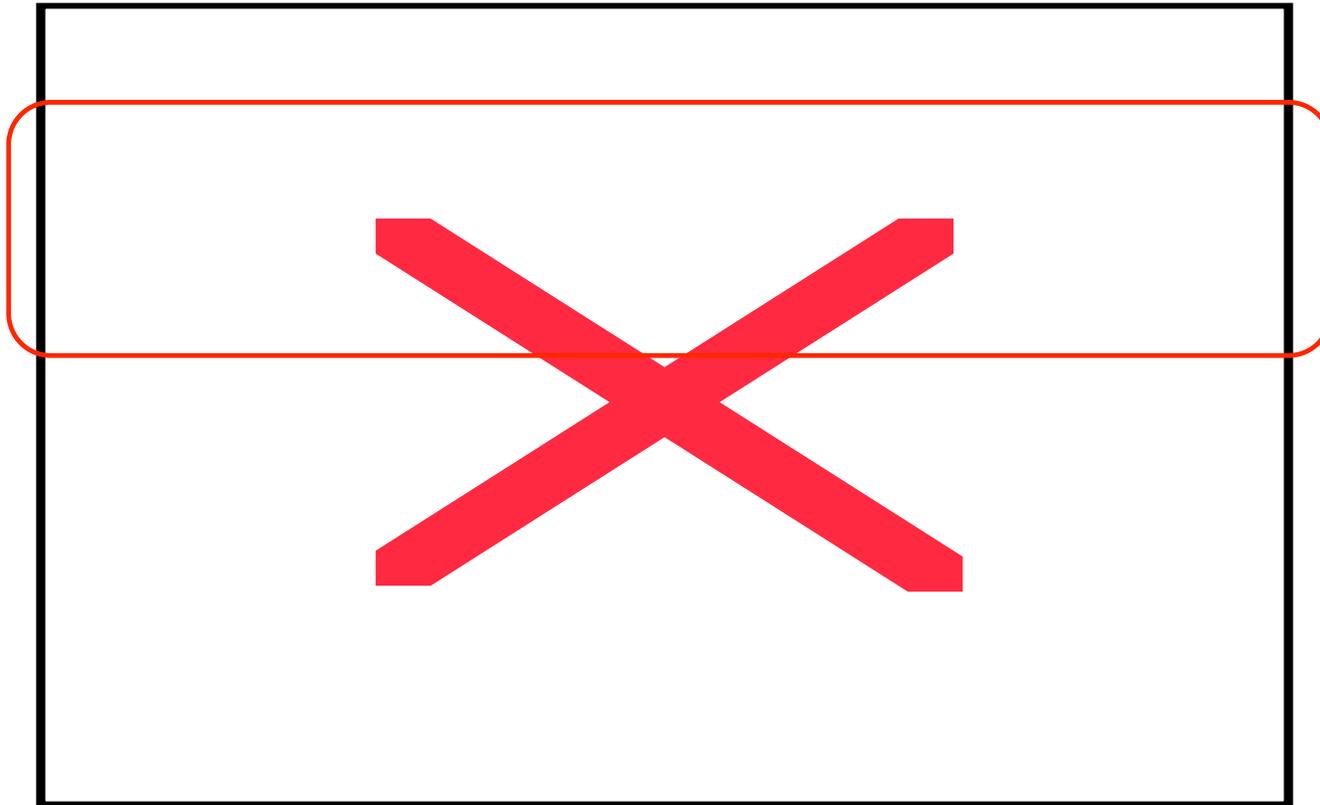
Profil de tolérance



Soria JC et al. Ann Oncol 2013



Profil de tolérance



Soria JC et al. Ann Oncol 2013

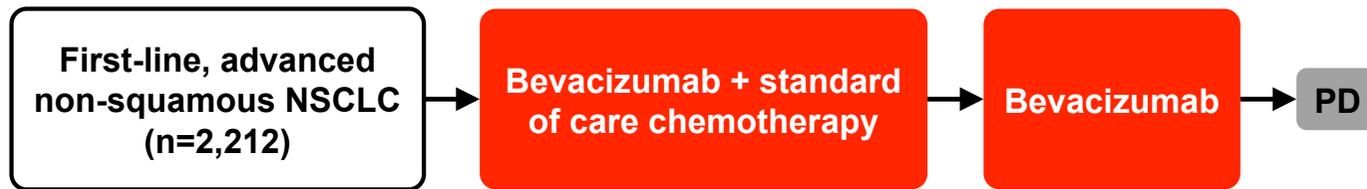


Profil de tolérance



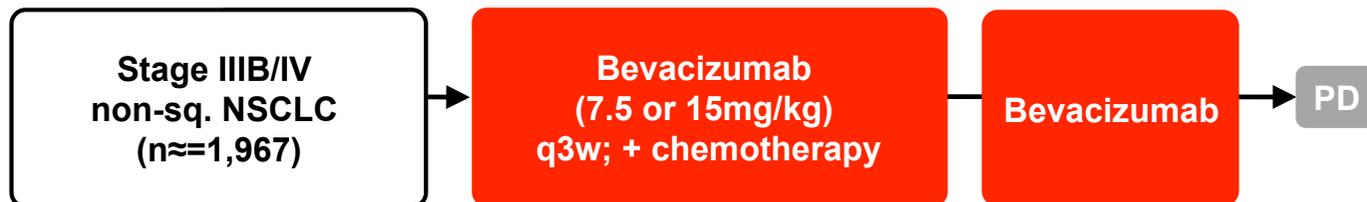
SAiL (Phase IV study: Safety of Avastin in Lung)

Primary endpoint: safety



ARIES (Avastin Registry: Investigation of Effectiveness and Safety)

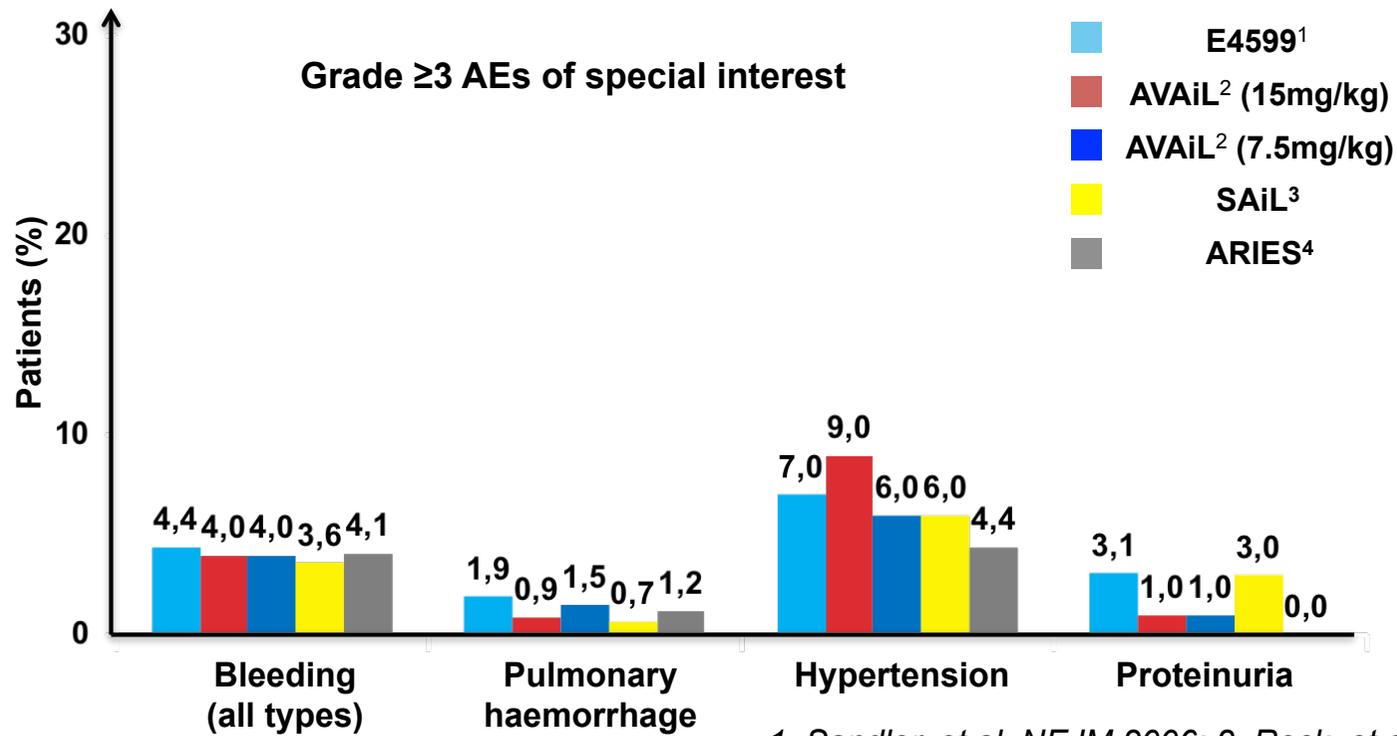
Primary endpoints: safety and efficacy



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



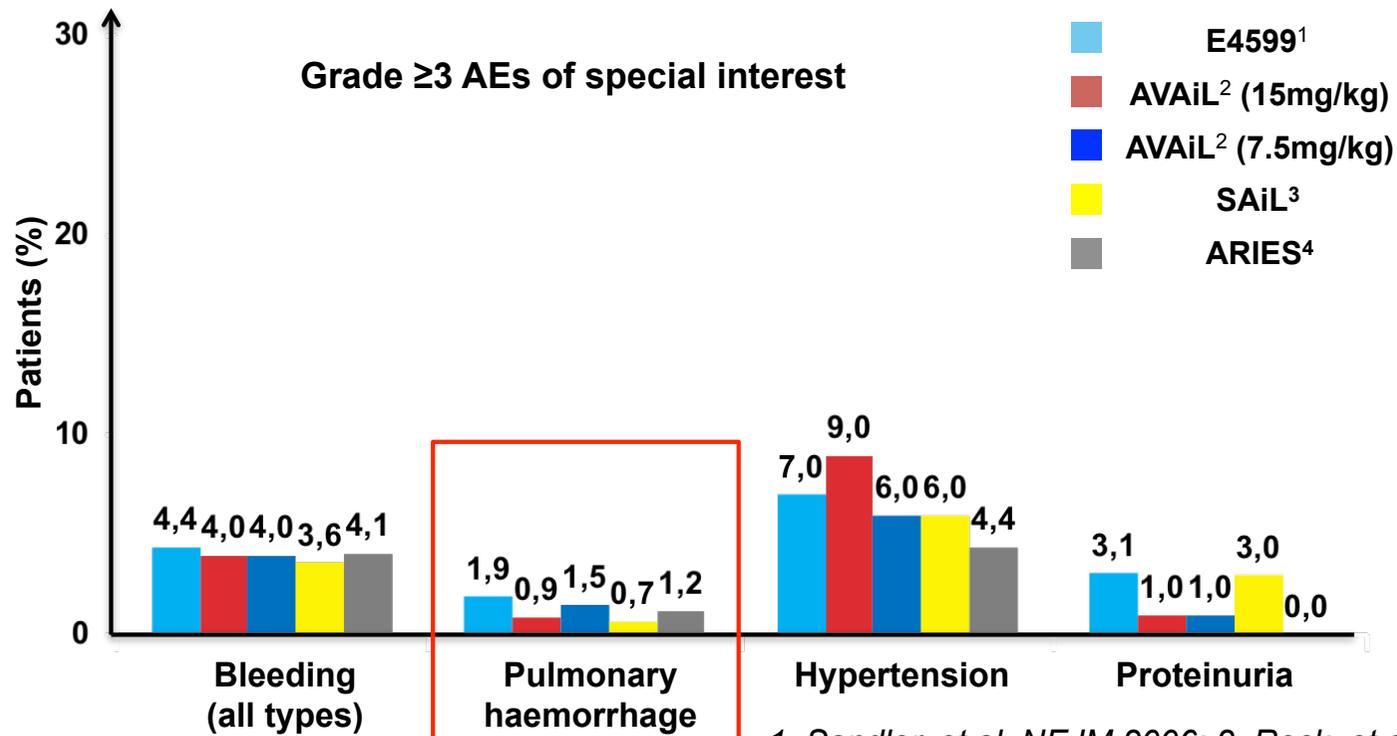
Profil de tolérance



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



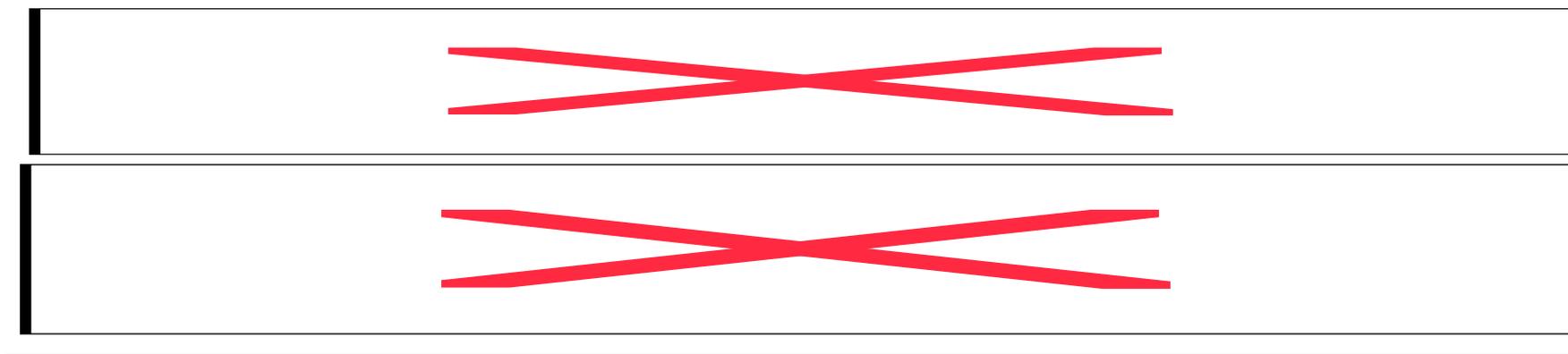
Profil de tolérance



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



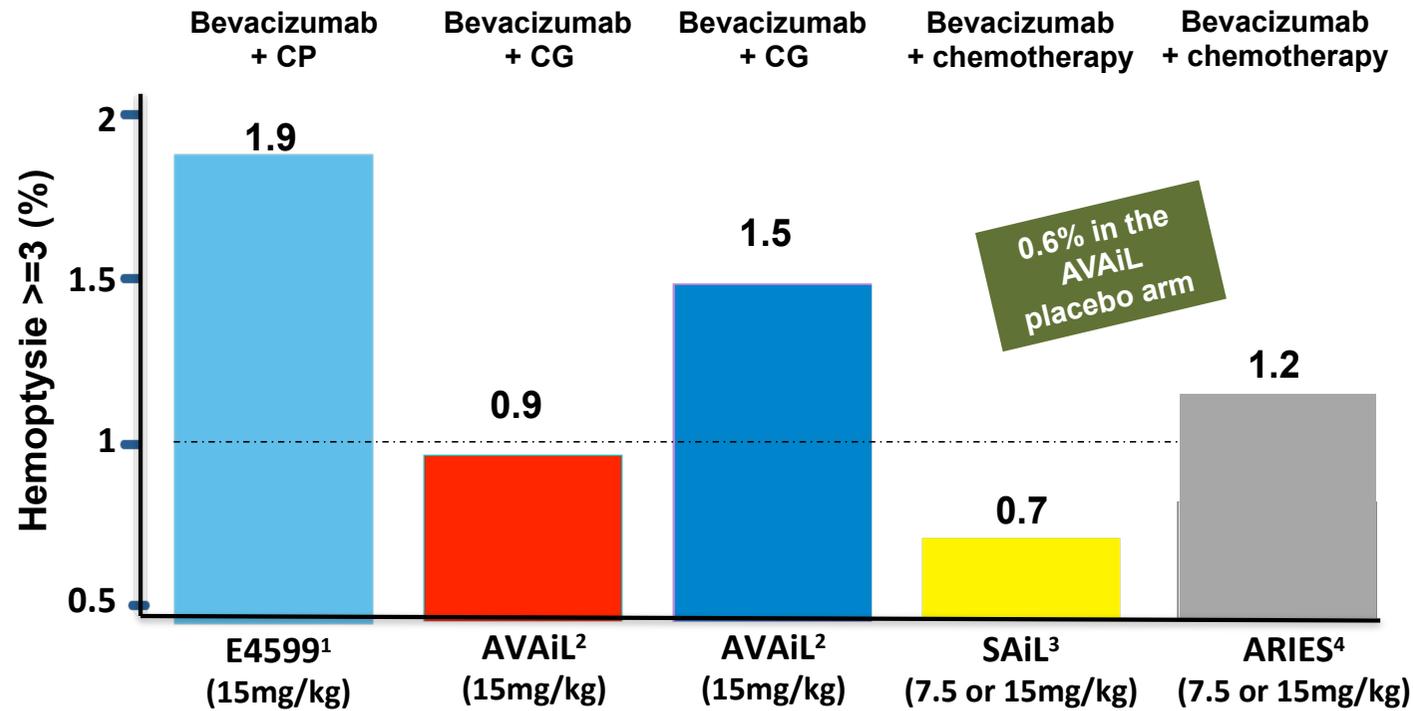
Hémoptysies



Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0



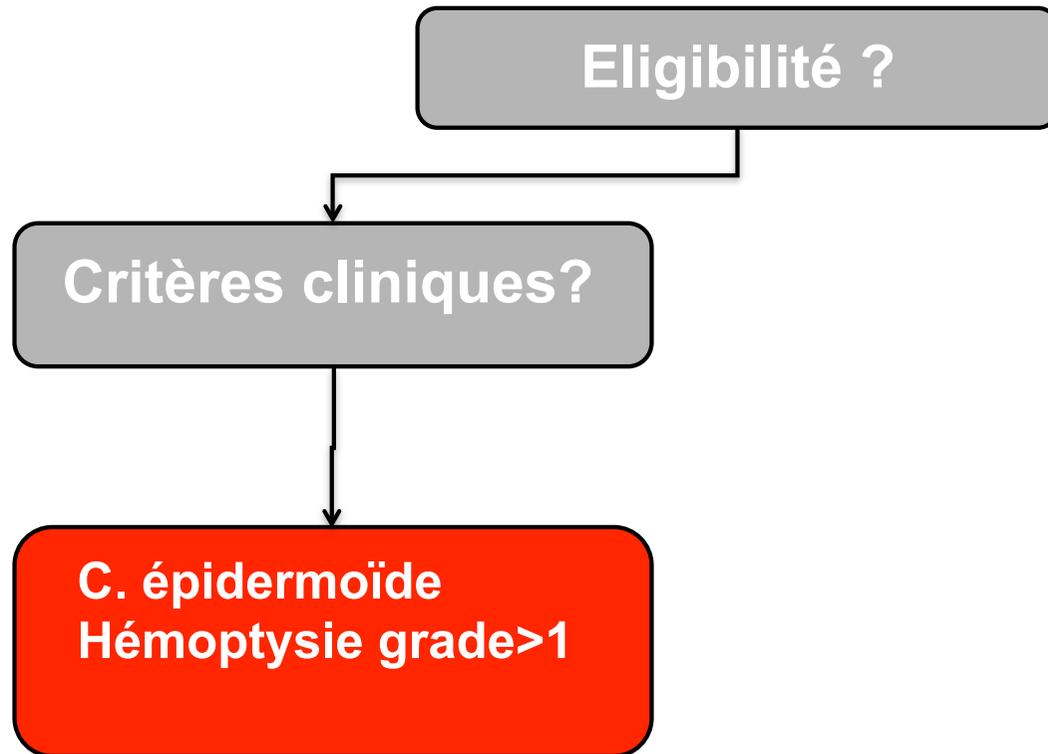
Hémoptysies graves



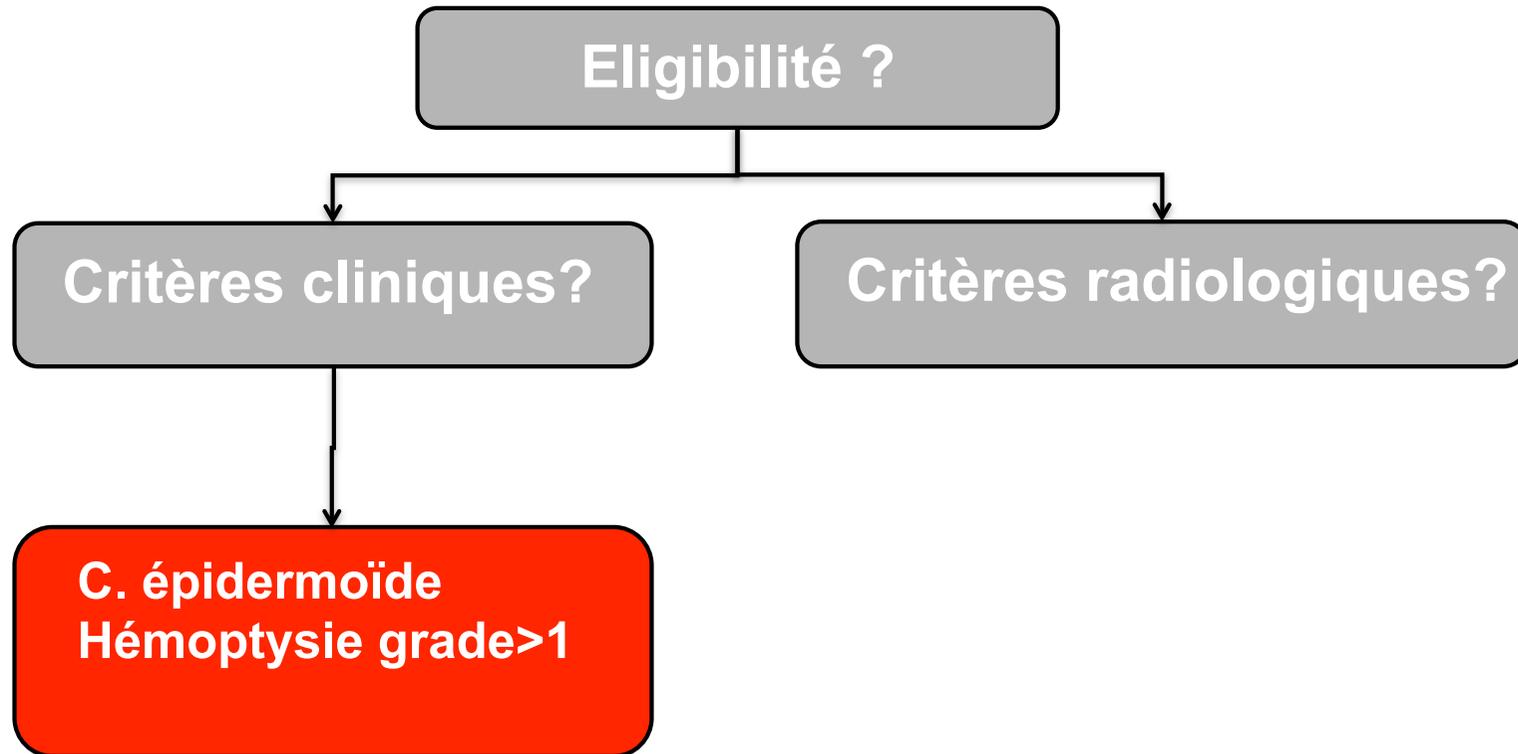
1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. Ann Oncol 2010
3. Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



Eligibilité au bevacizumab ?



Eligibilité au bevacizumab ?



Eligibilité au bevacizumab ?

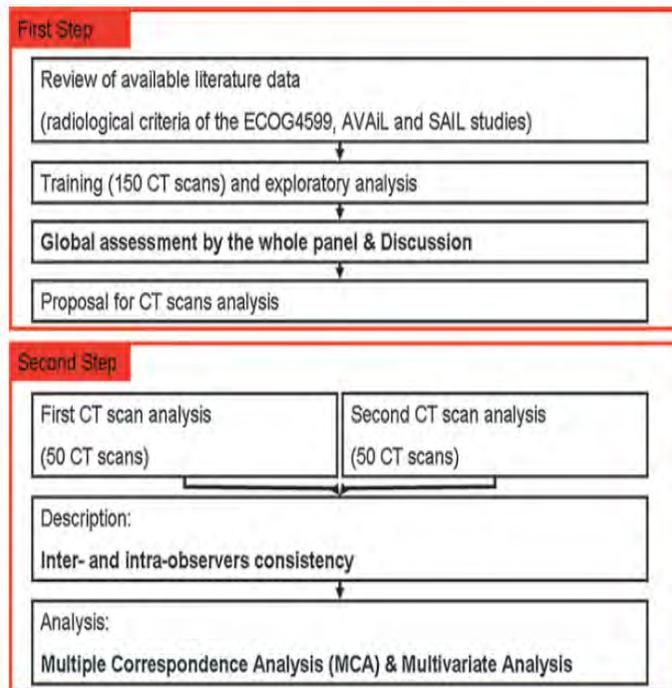


Figure 1. Study design. CT, computed tomography.

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

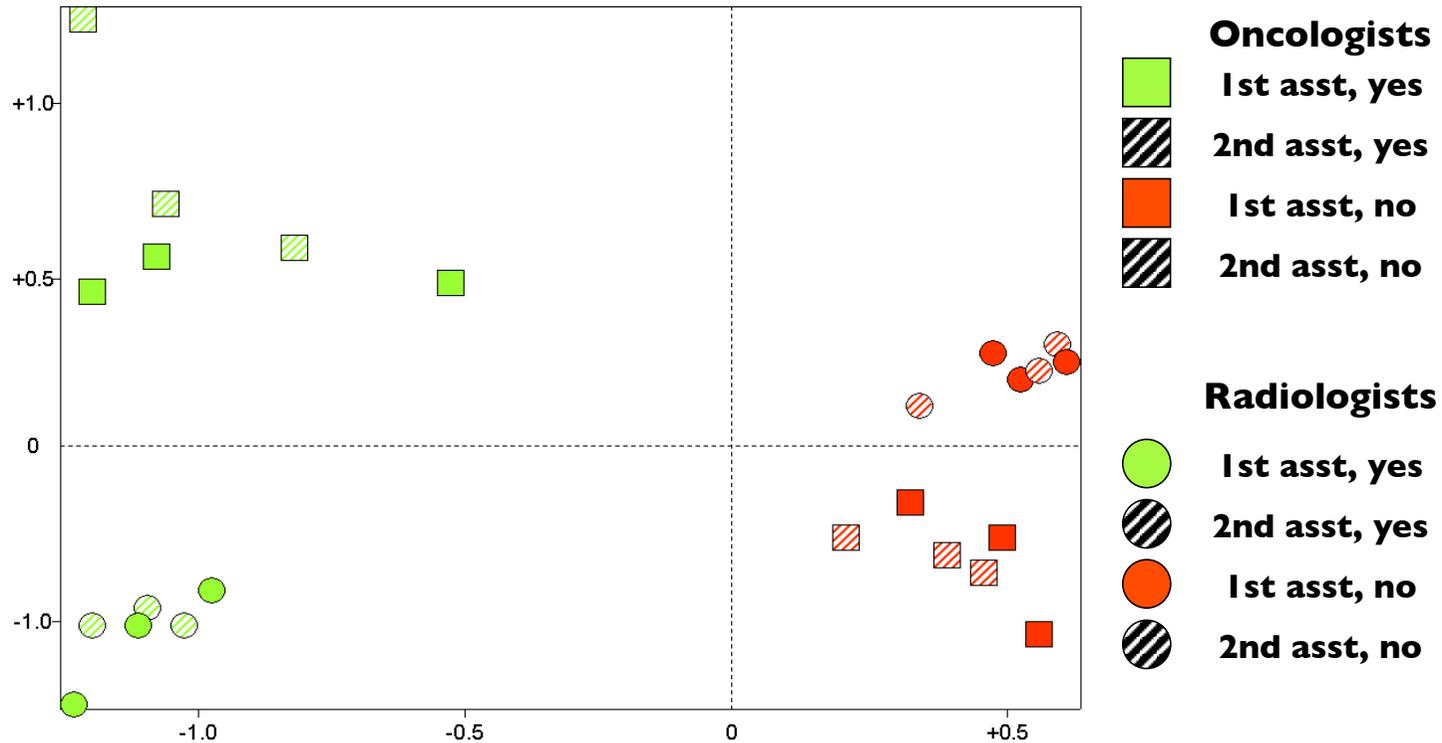
CT, computed tomography; CI, confidence interval; O, oncologist; R, radiologist.

- < 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^{1*}, F. Barlesi², L. Ornd³, C. J. Henschke^{4,5}, D. Isla⁶, S. Stiebeler¹ & D. R. Spigel⁷

Phase II AVF0757g	Phase III ECOG 4599 AvaIL	Phase IV SAiL ARIES
-----------------------------	----------------------------------------	----------------------------------

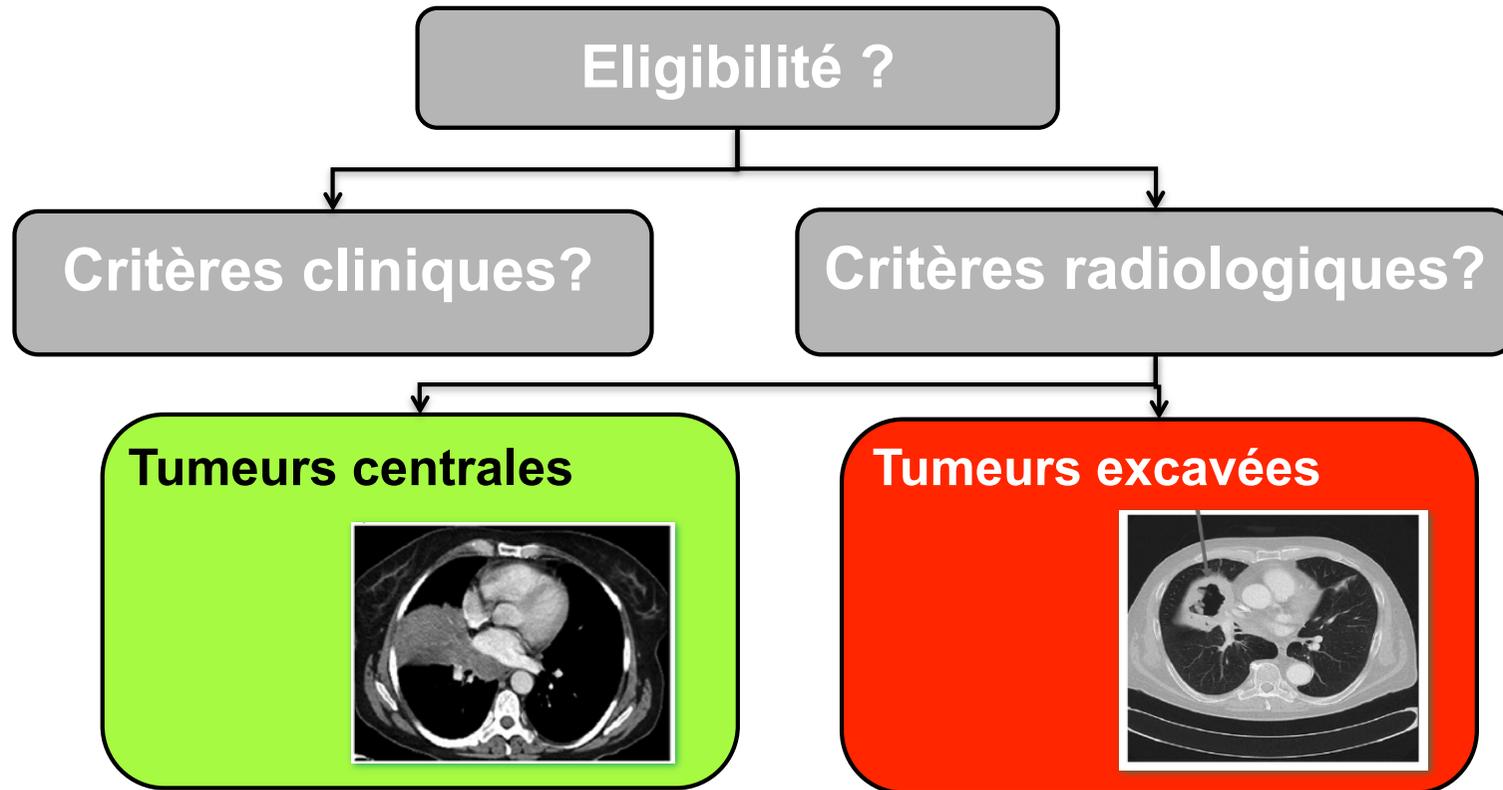
Major vessel invasion = individual assessment

“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



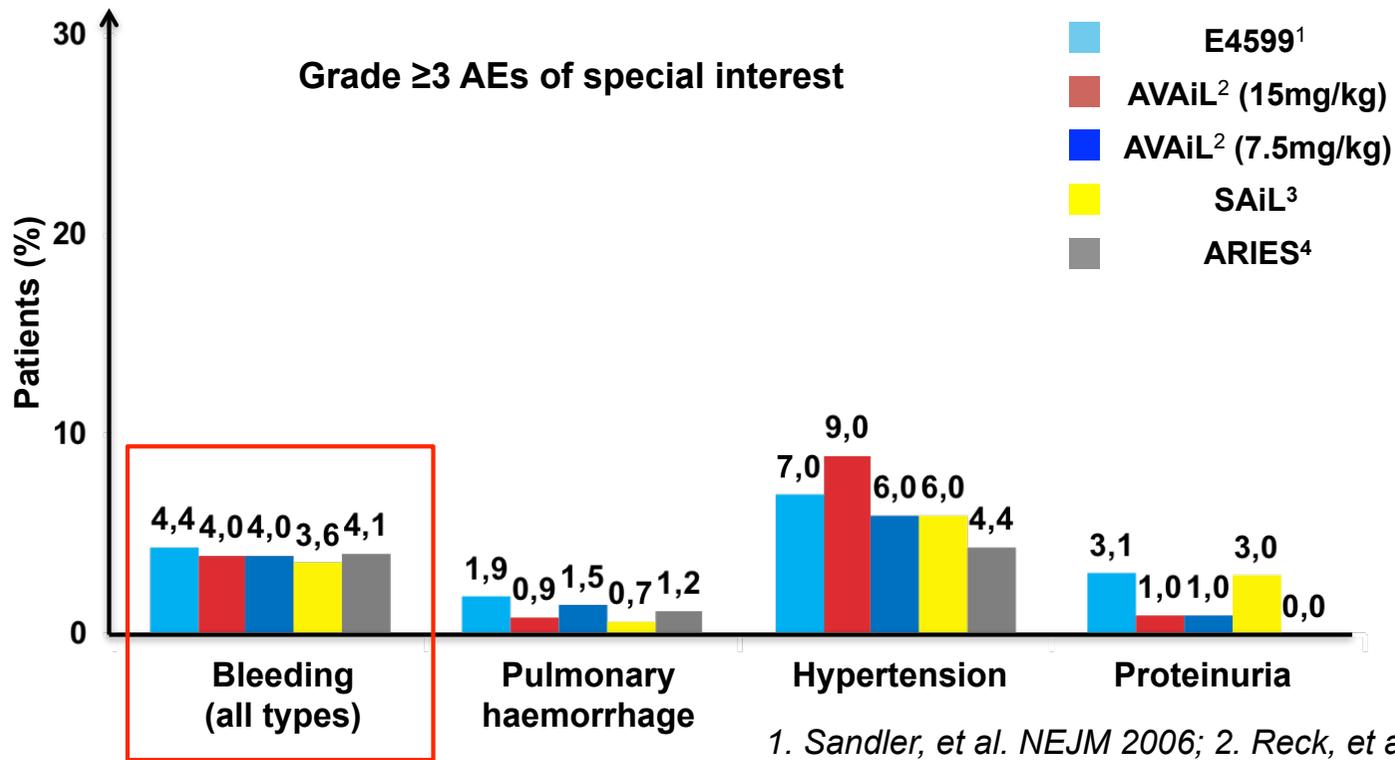
Eligibilité au bevacizumab ?



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



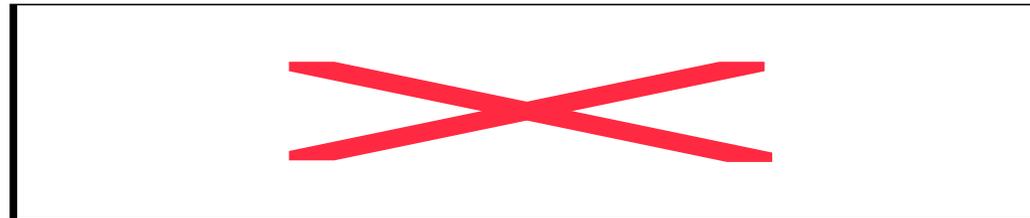
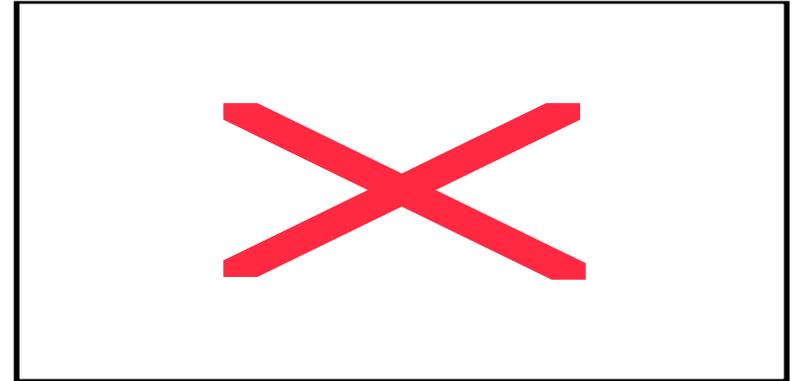
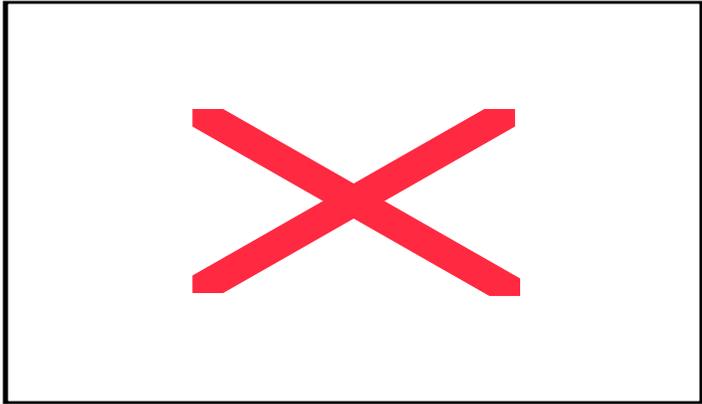
Profil de tolérance



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



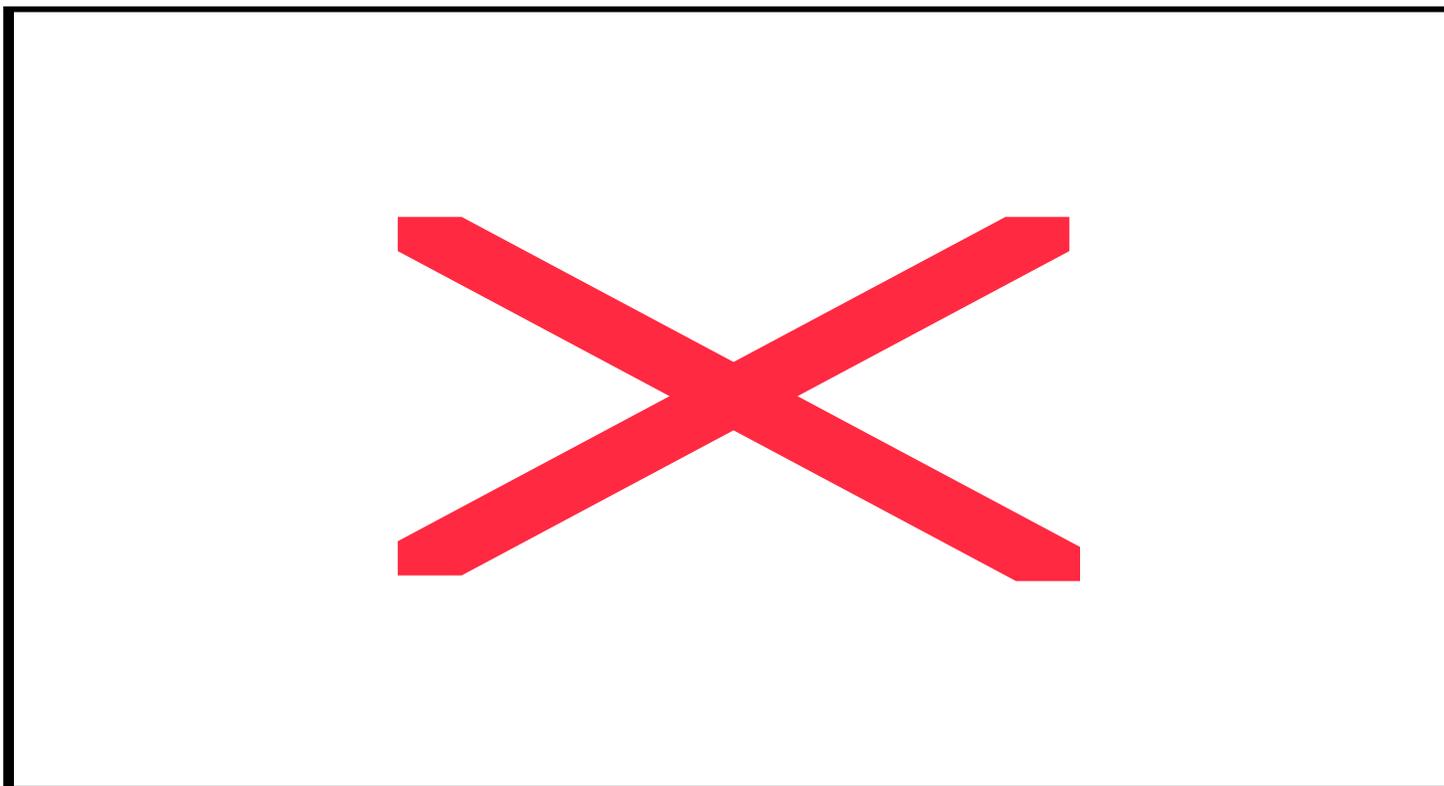
Essai BRAIN



Besse B et al. Clin Cancer Res 2015



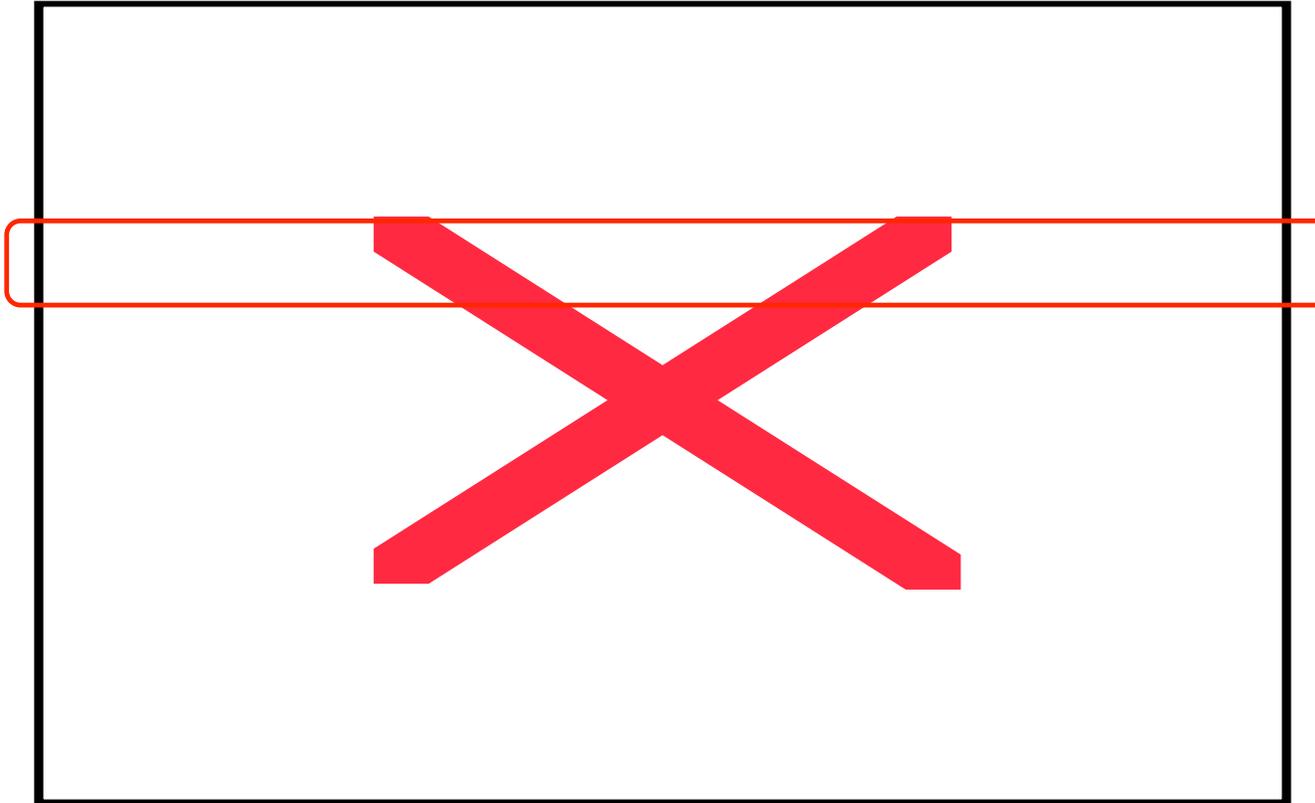
Complications hémorragiques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



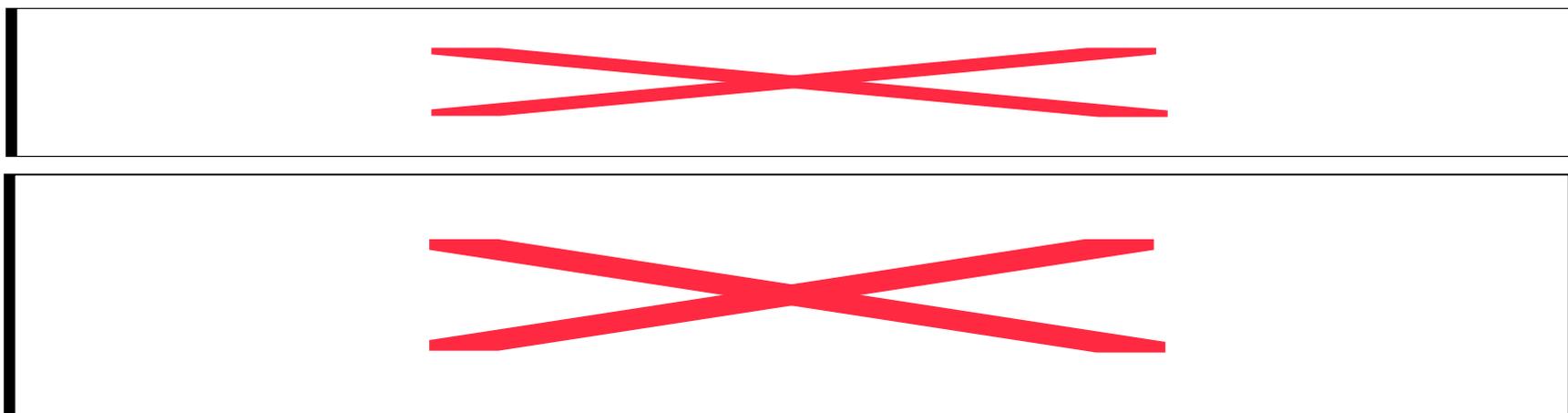
Profil de tolérance



Soria JC et al. Ann Oncol 2013



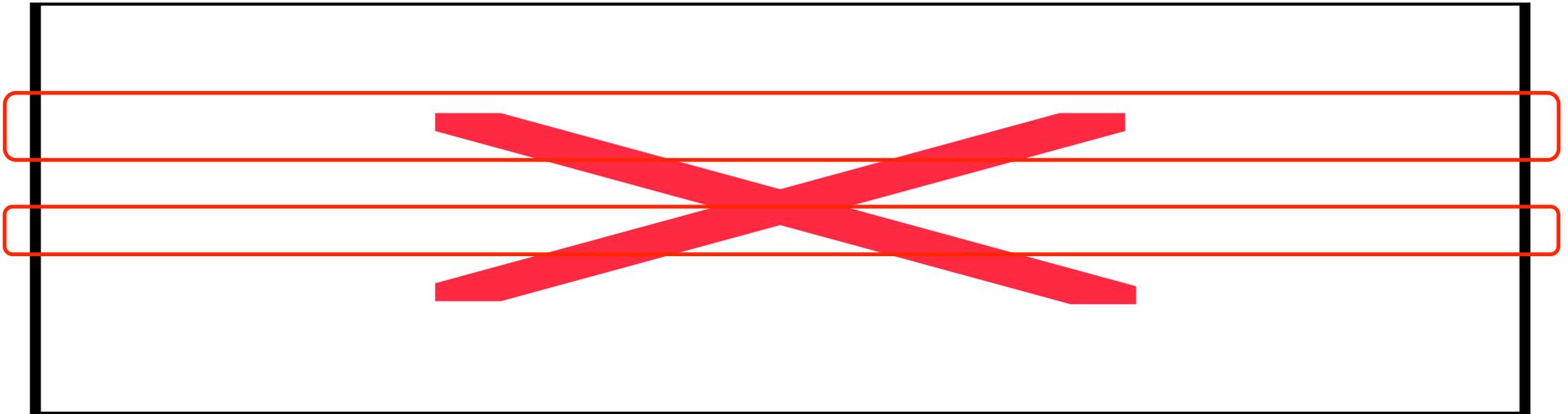
Complications thrombo-emboliques



Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0



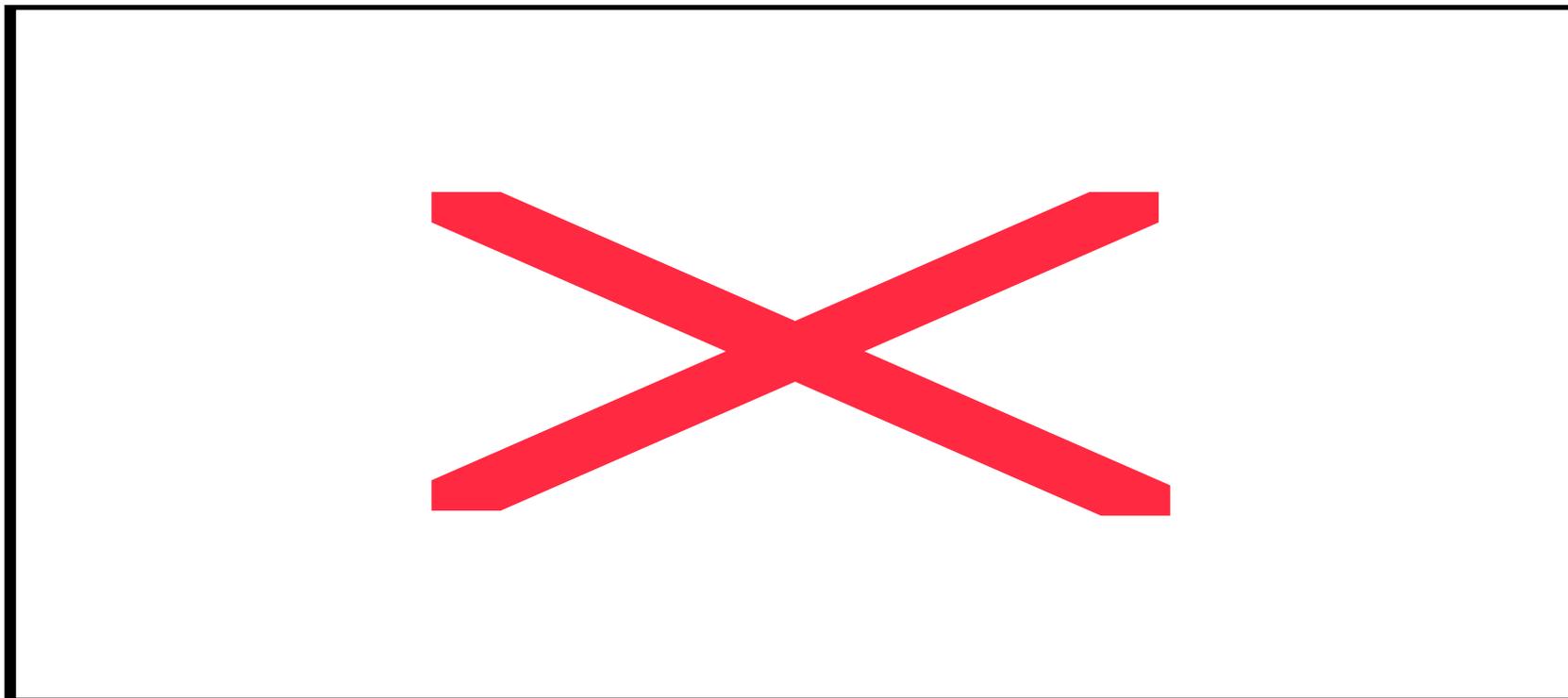
Thromboses artérielles



Scappaticci FA et al. JNCI 2007



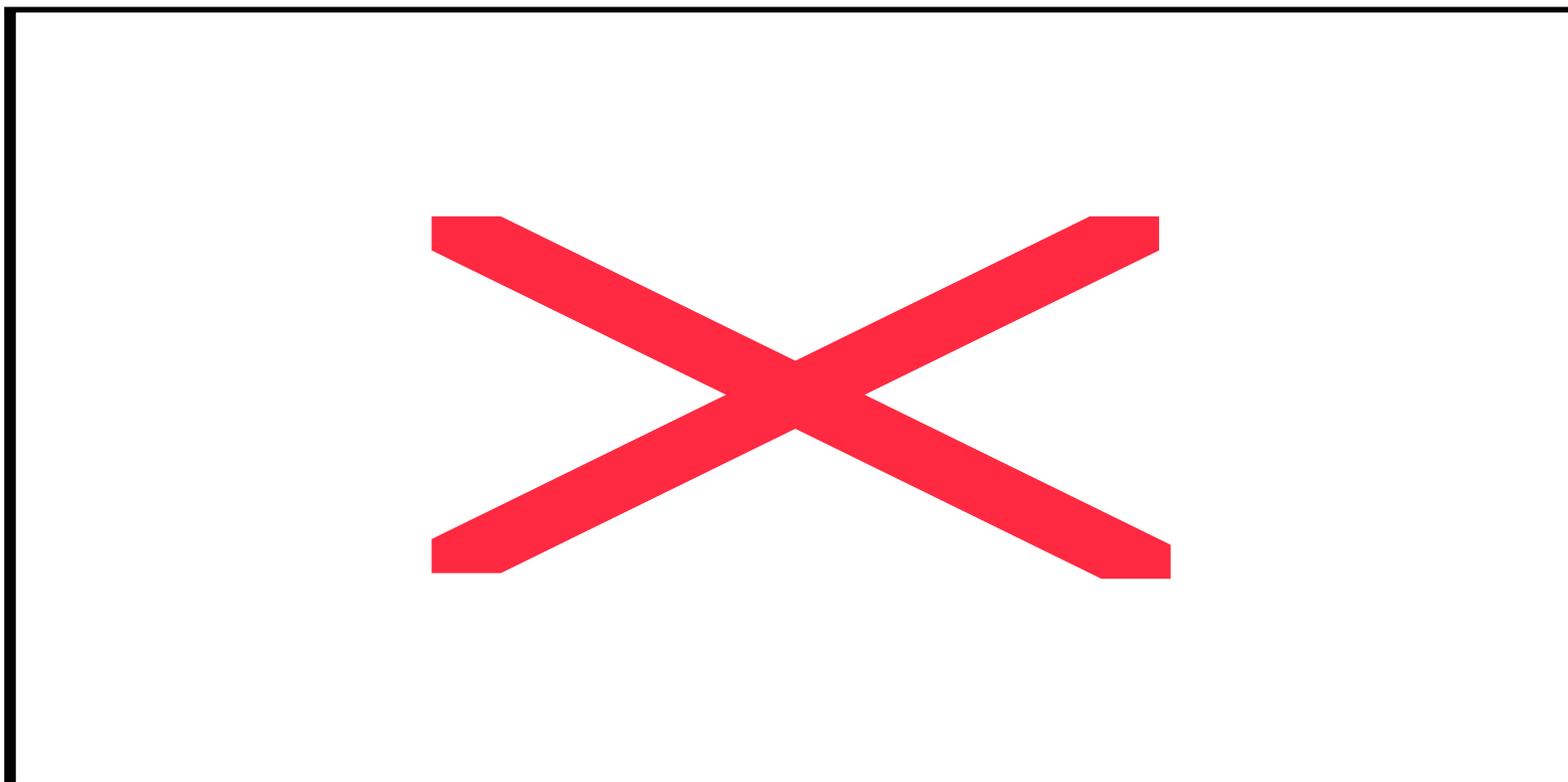
Complications thrombo-emboliques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



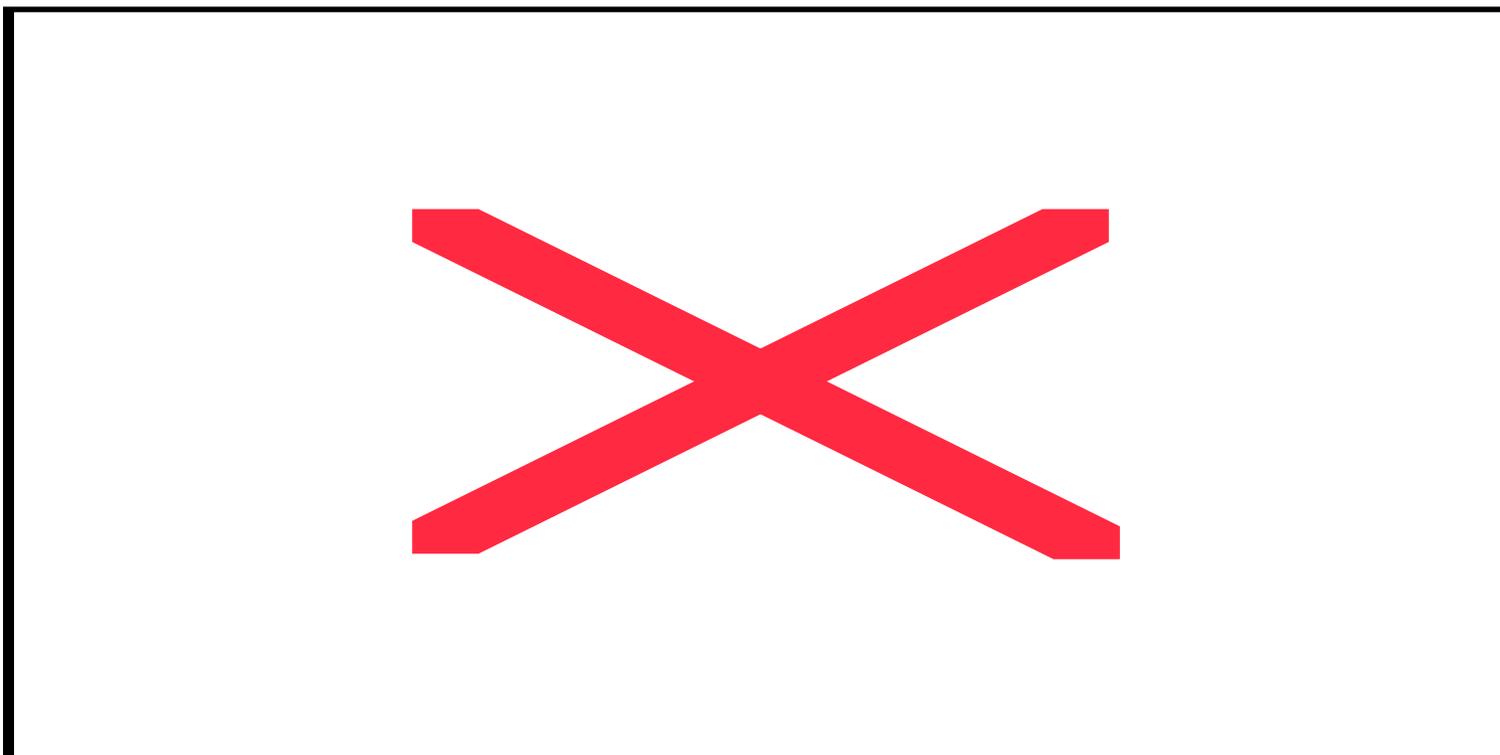
Complications thrombo-emboliques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



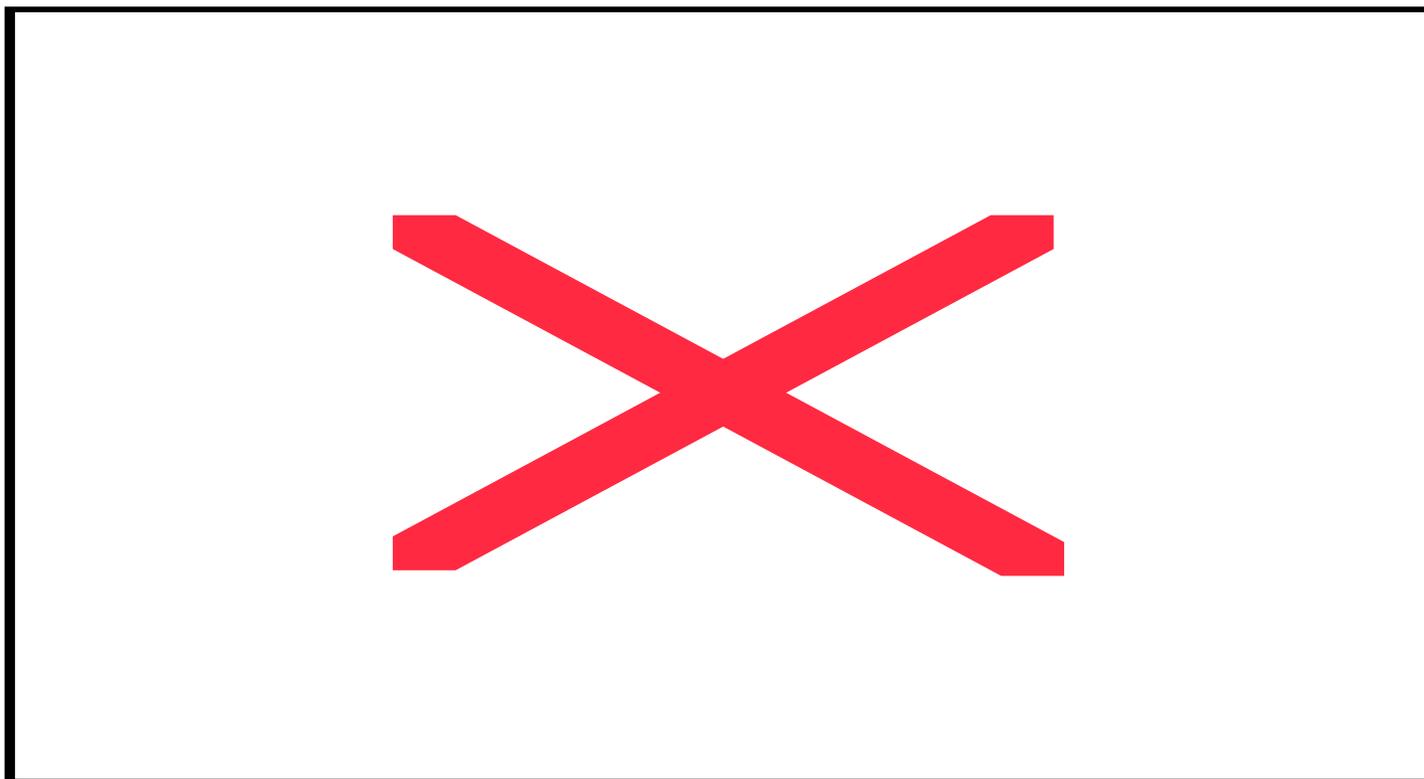
Complications thrombo-emboliques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



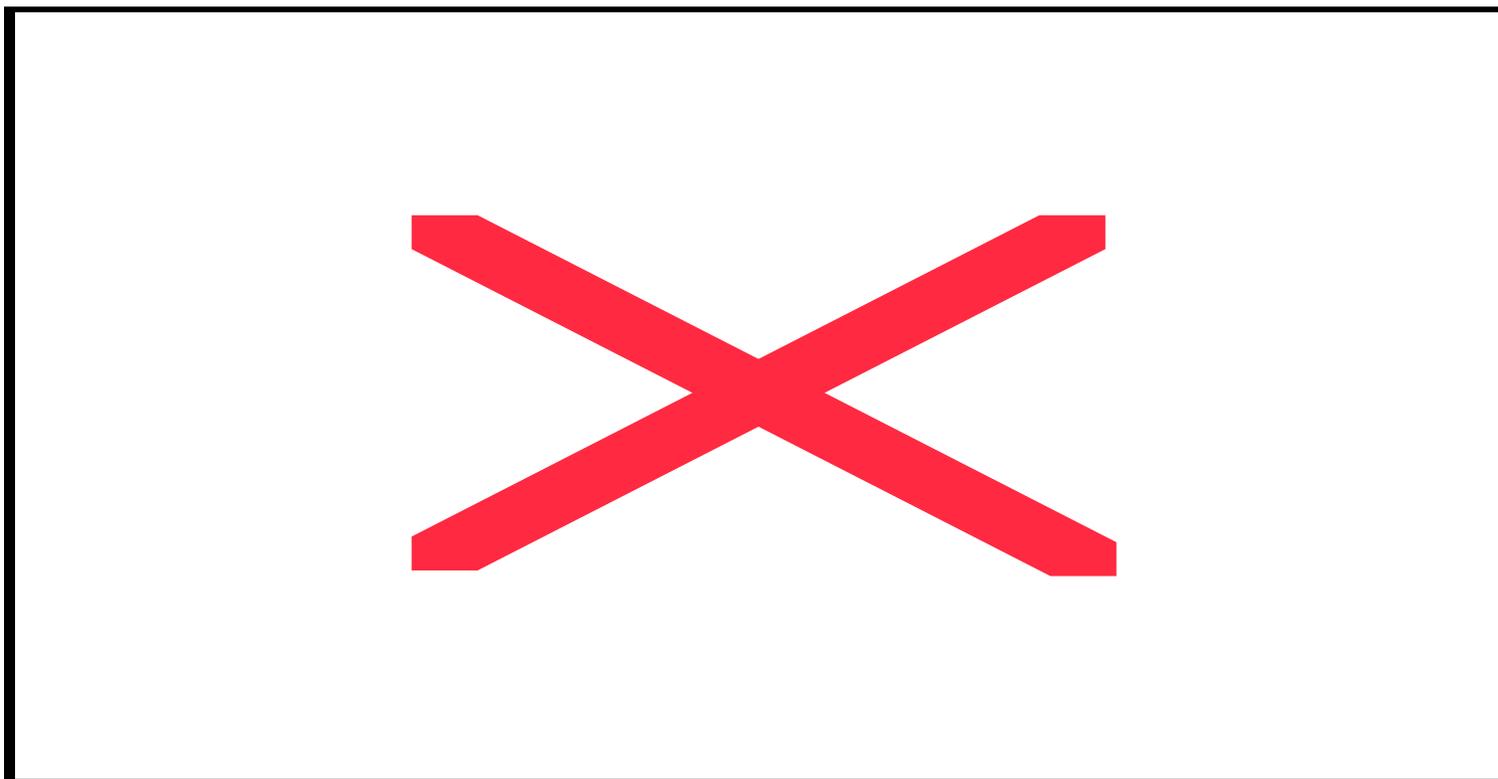
Complications thrombo-emboliques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



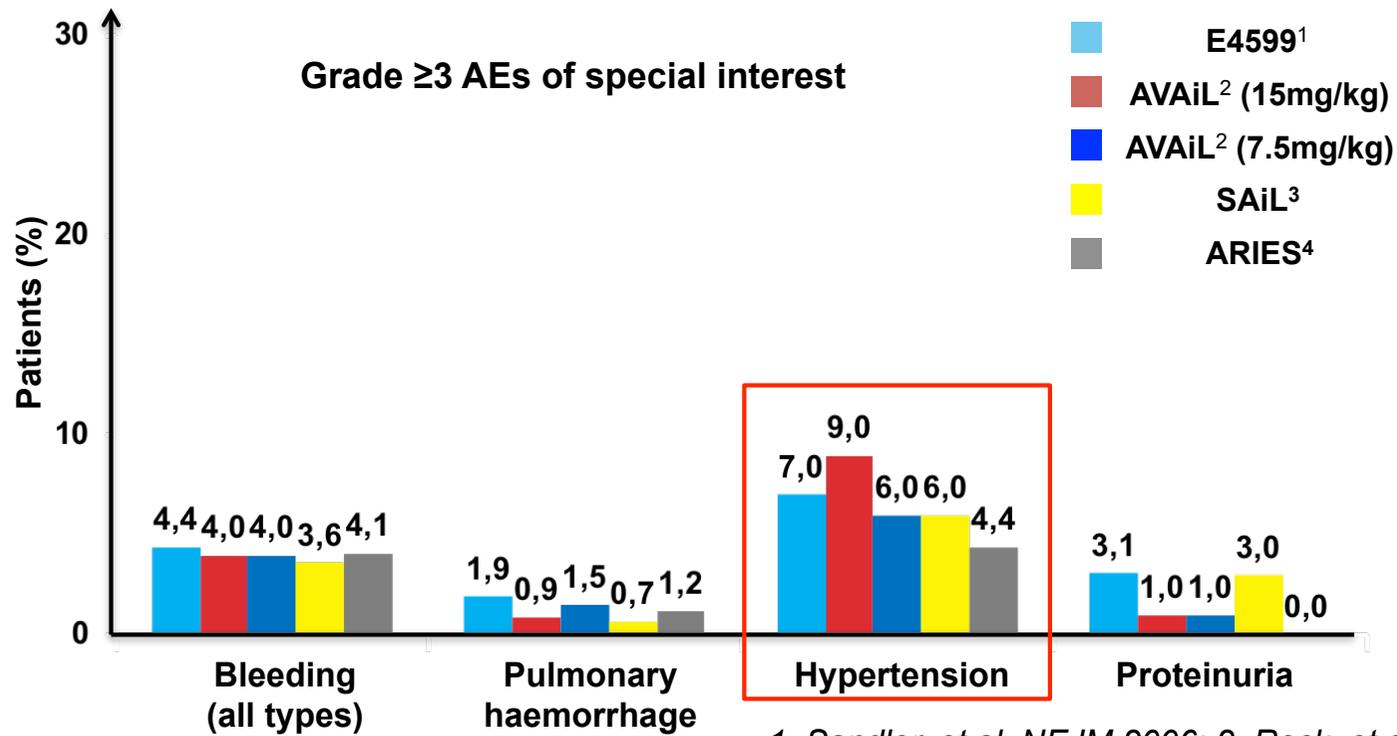
Complications thrombo-emboliques



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



Profil de tolérance

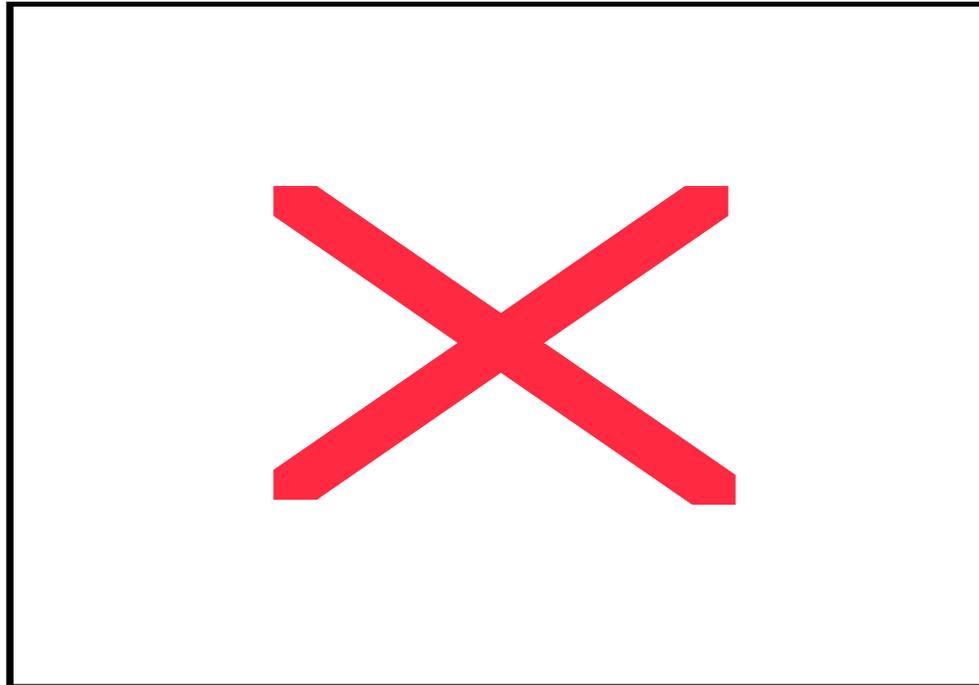


1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



Hypertension artérielle

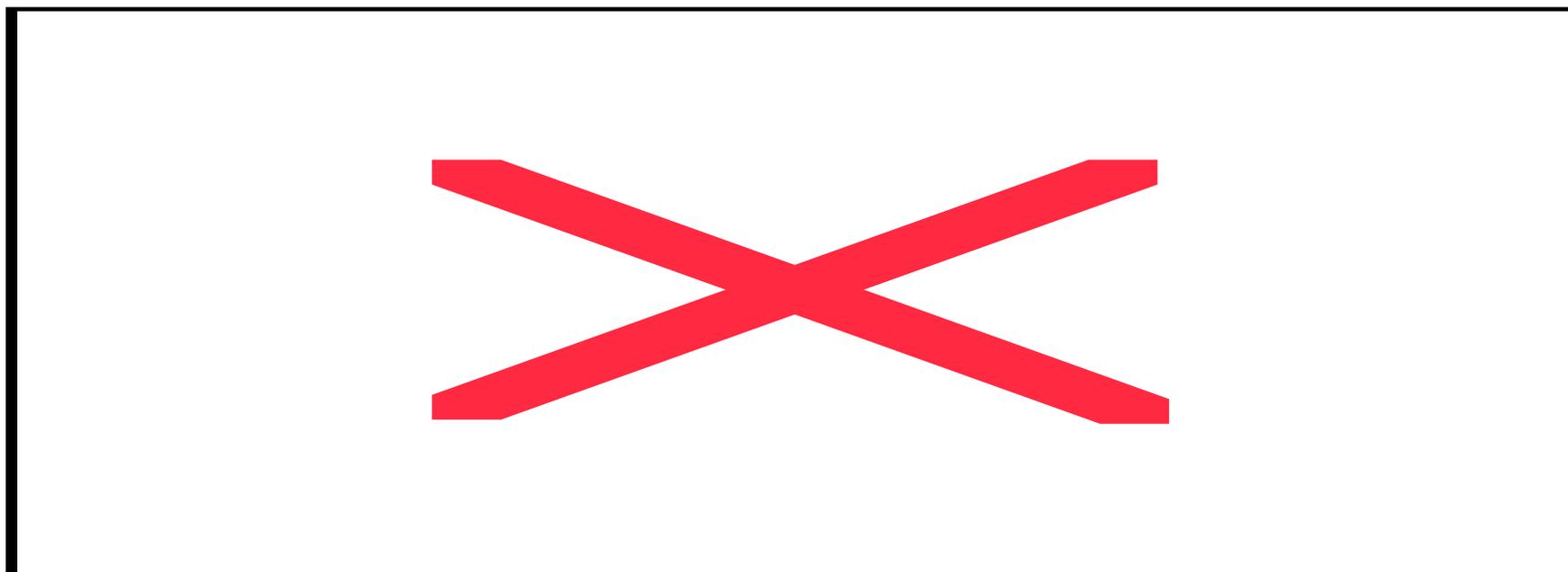
- **Incidence:** ≈25% (≈ 7% grade 3-4)
- **Physiopathologie:**



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



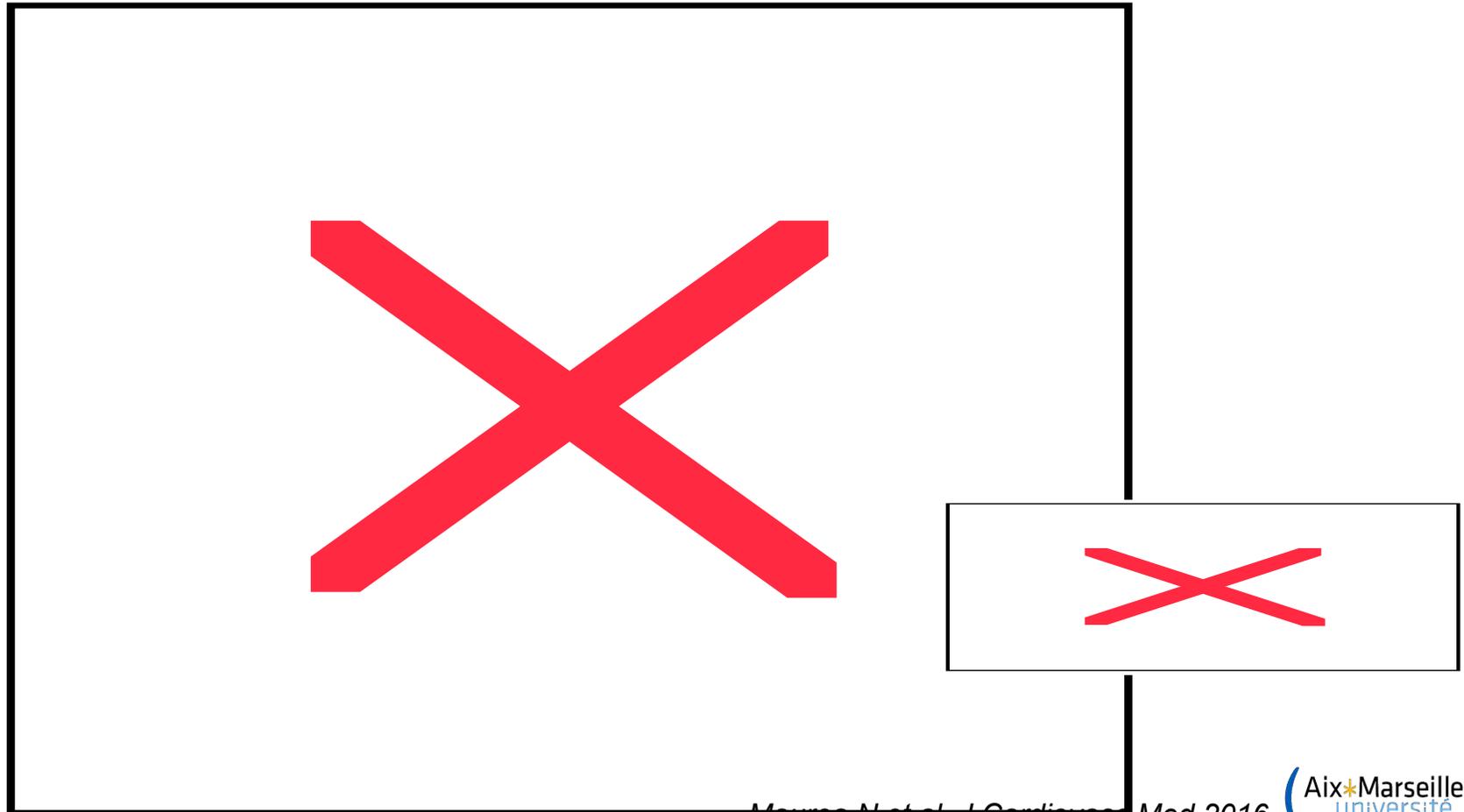
Hypertension artérielle



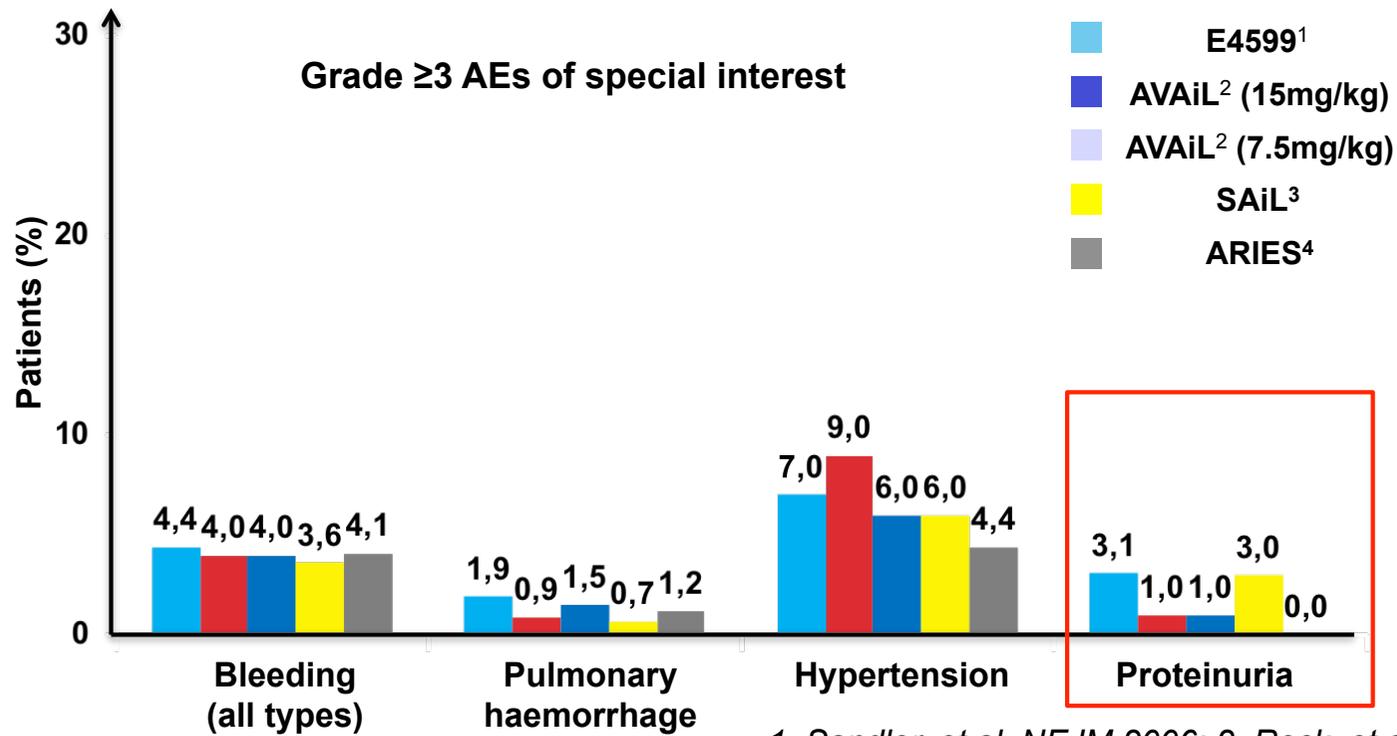
Common Terminology Criteria of Adverse Event, version 4.0



Hypertension artérielle



Profil de tolérance

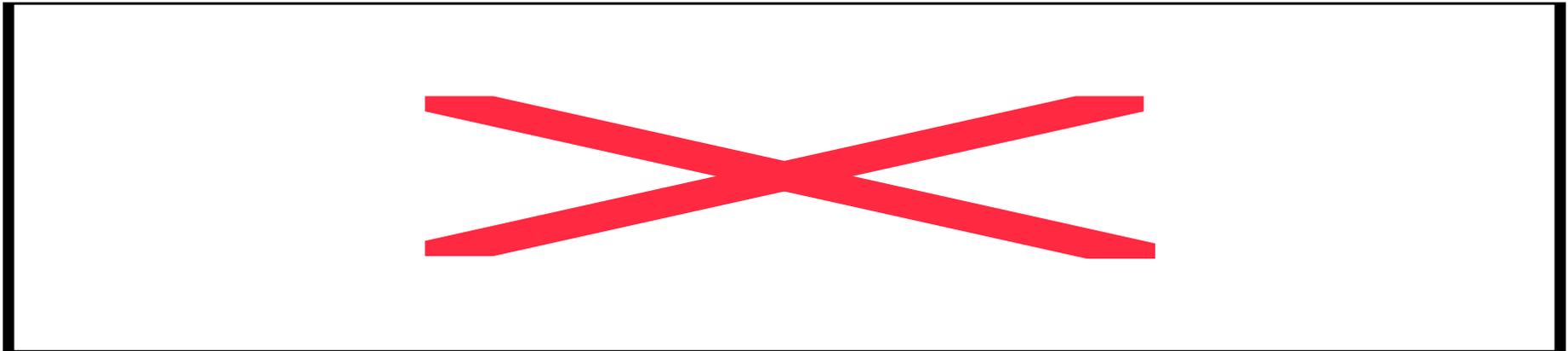


1. Sandler, et al. NEJM 2006; 2. Reck, et al. J Clin Oncol 2009
 3. Crino et al. Lancet Oncol 2010; Dansin, et al. Lung Cancer 2012; 4. Lynch TJ Jr, J Thorac Oncol 2014



Protéinurie

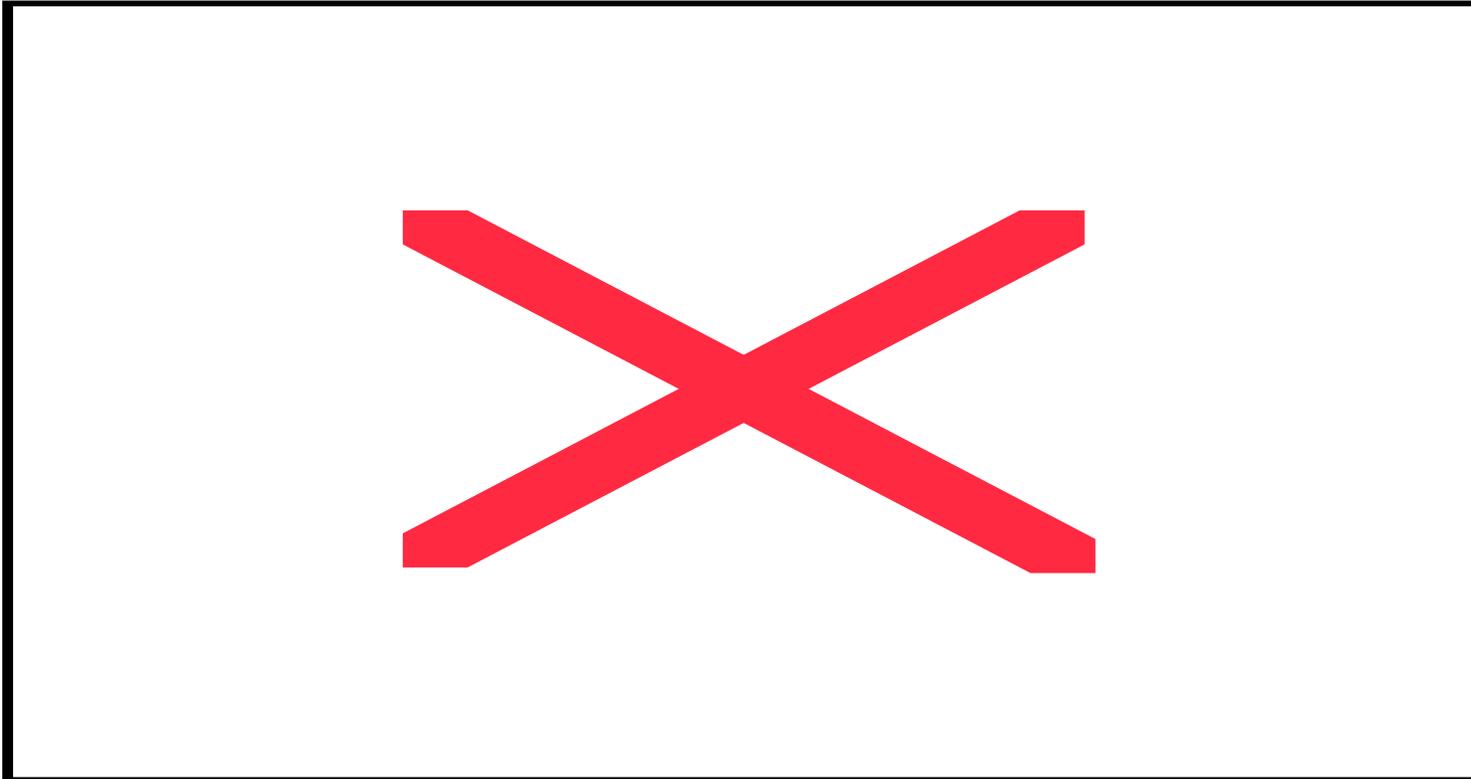
- Incidence: 20-60% (\approx 3% grade 3+)
- Physiopathologie
- Sévérité:



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



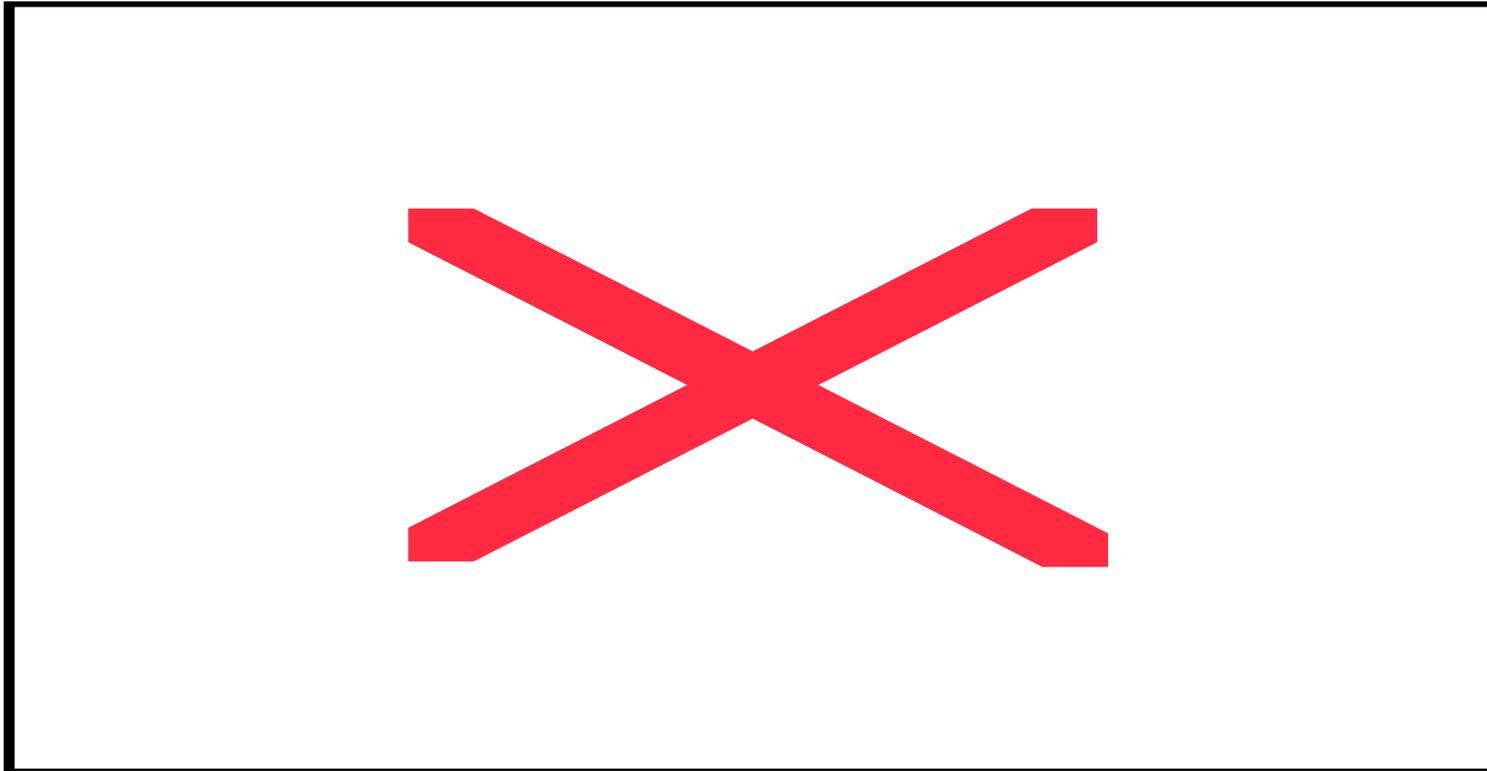
Protéinurie



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



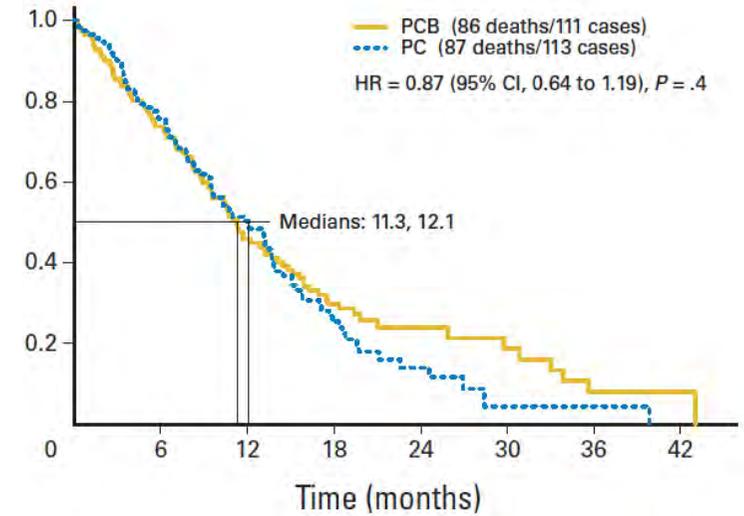
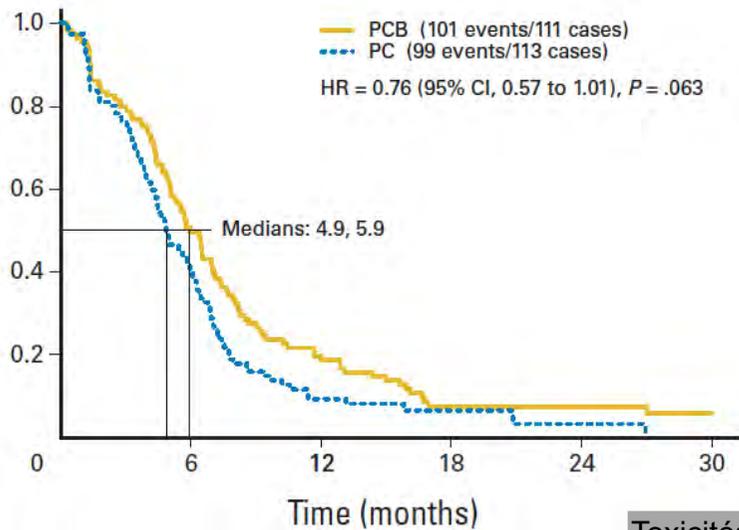
Protéinurie



Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®



Sujets âgés



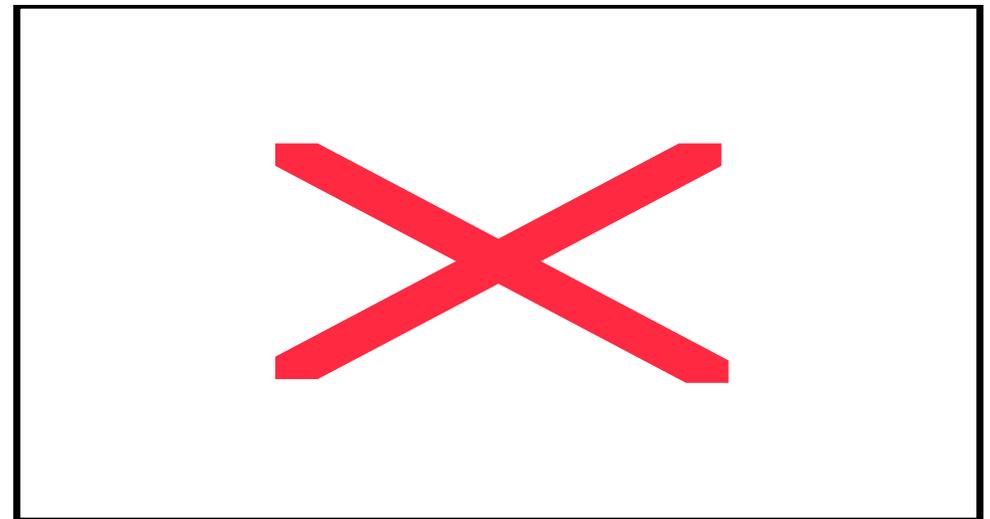
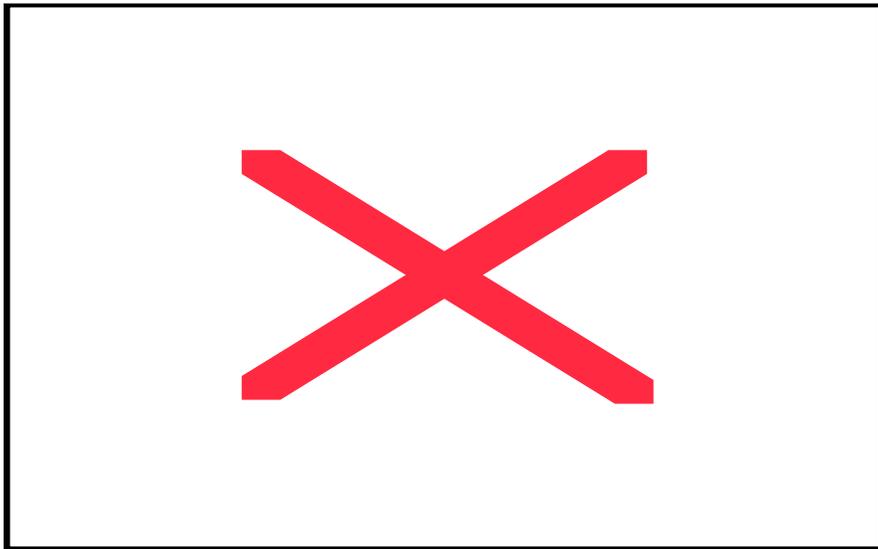
N=224 (âge > 70 ans)

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

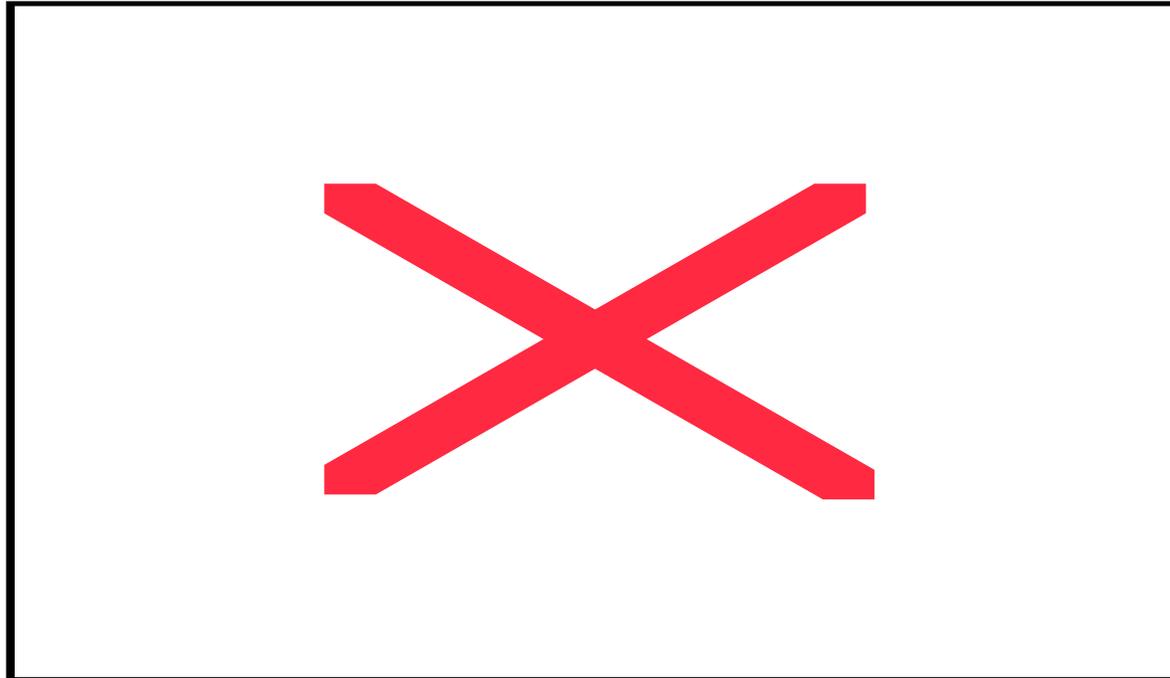


N=304 (âge > 65ans)

Leighl N et al, J Thorac Oncol 2010



Sujets âgés

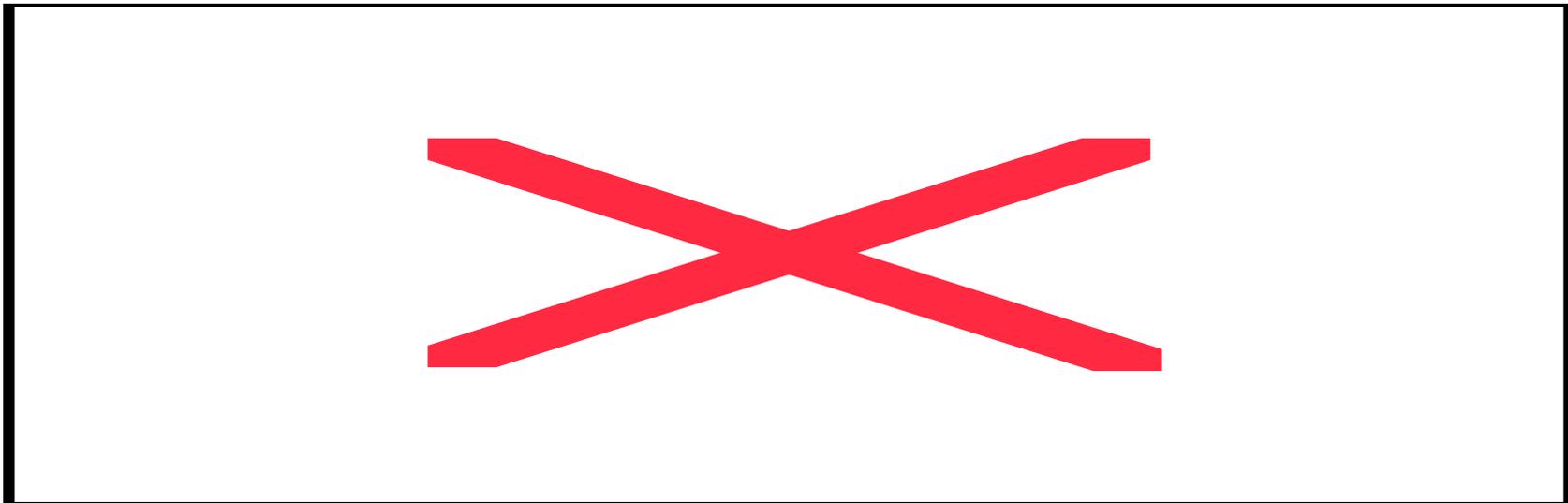


N=623 (âge > 65 ans)

Laskin J et al, J Thorac Oncol 2012



Sujets âgés



N=623 (âge > 65 ans)

Laskin J et al, J Thorac Oncol 2012

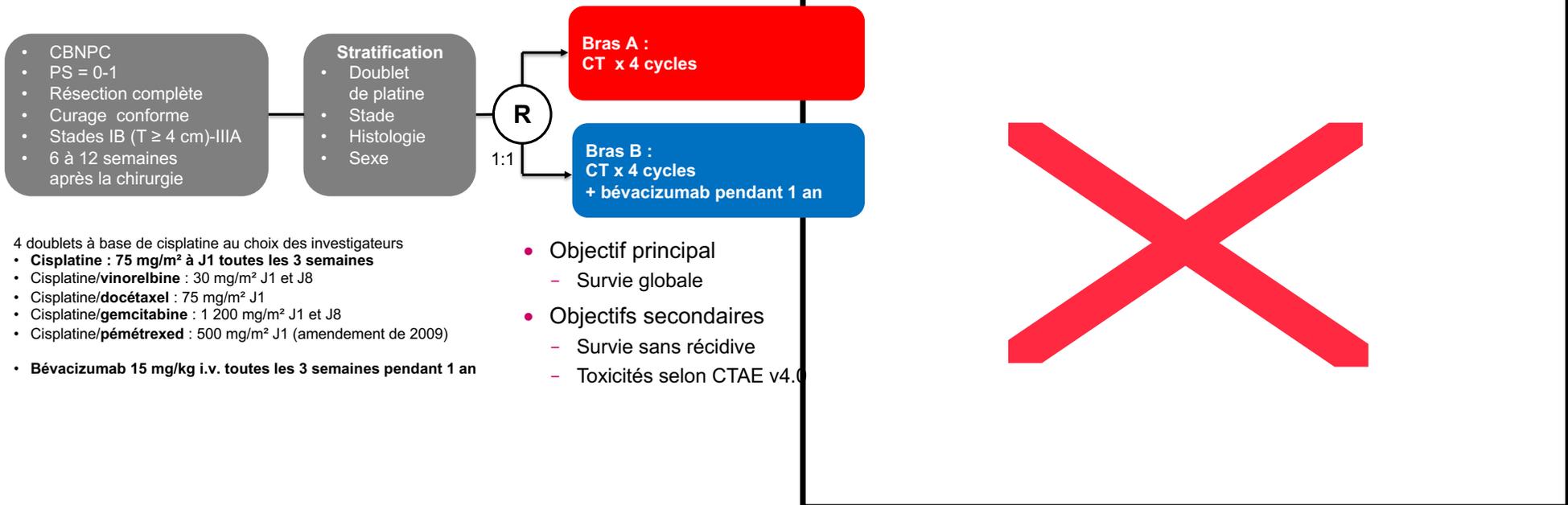


Agenda

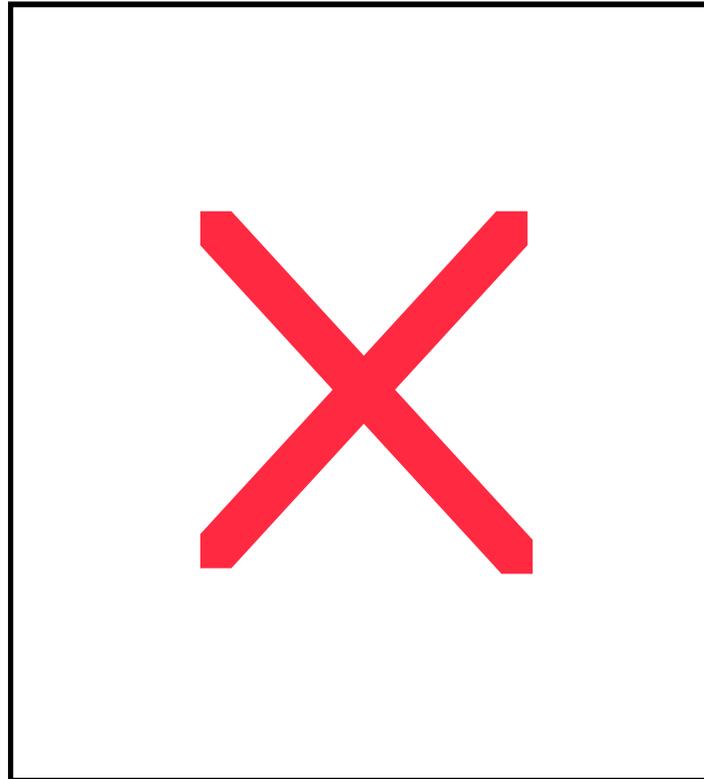
- Rationnel du traitement anti-angiogénique
- Développement clinique du bevacizumab
- Indication et contre-indications
- Précautions d'emploi
- **Traitements concomitants**



Chirurgie ?



Cicatrisation de plaie

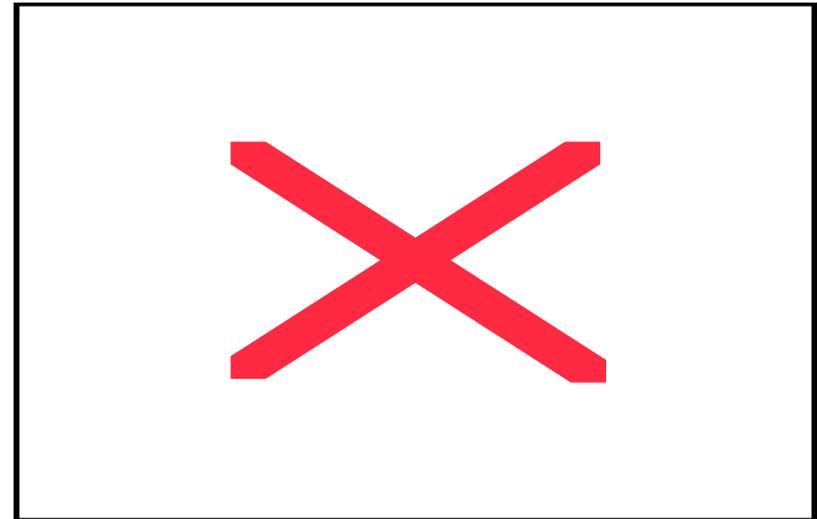
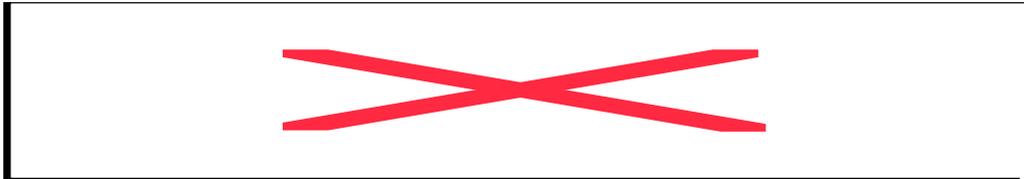


Chirurgie mineure: 7 j

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



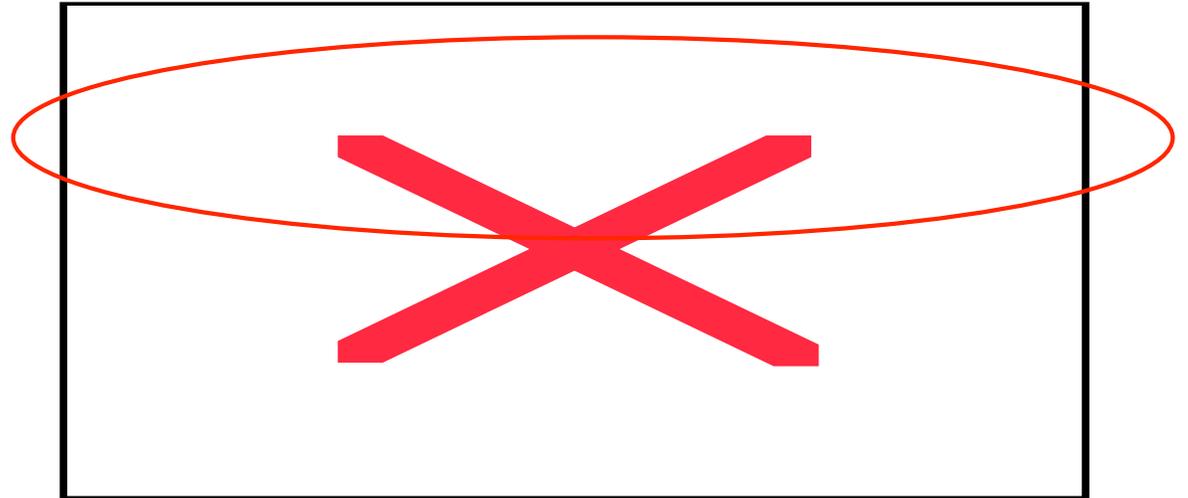
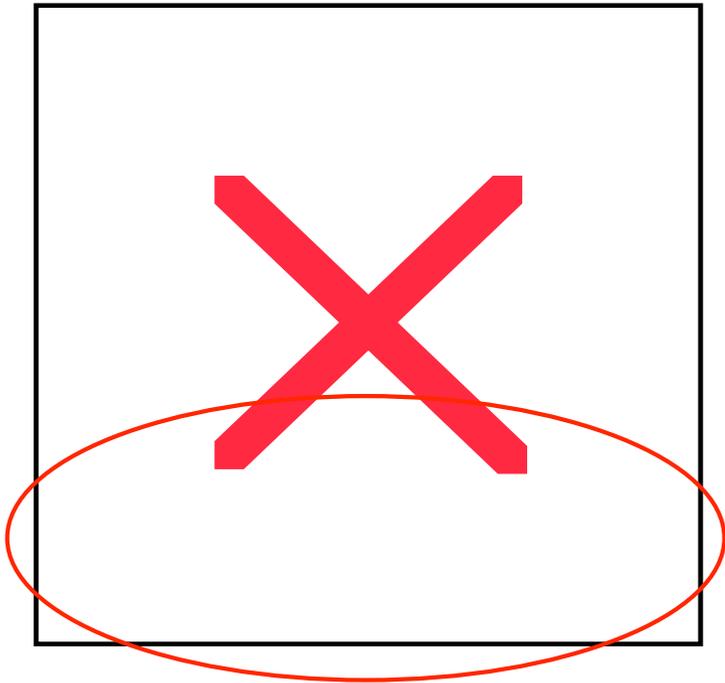
Radiothérapie ?



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



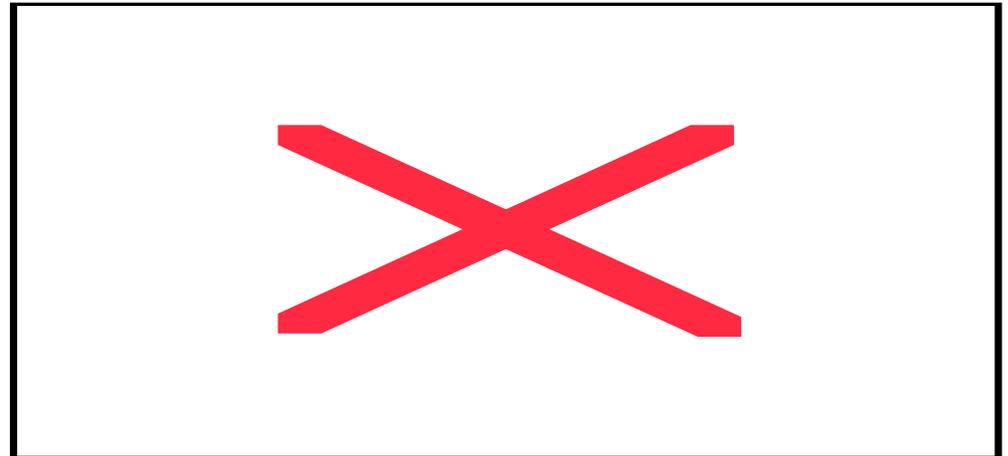
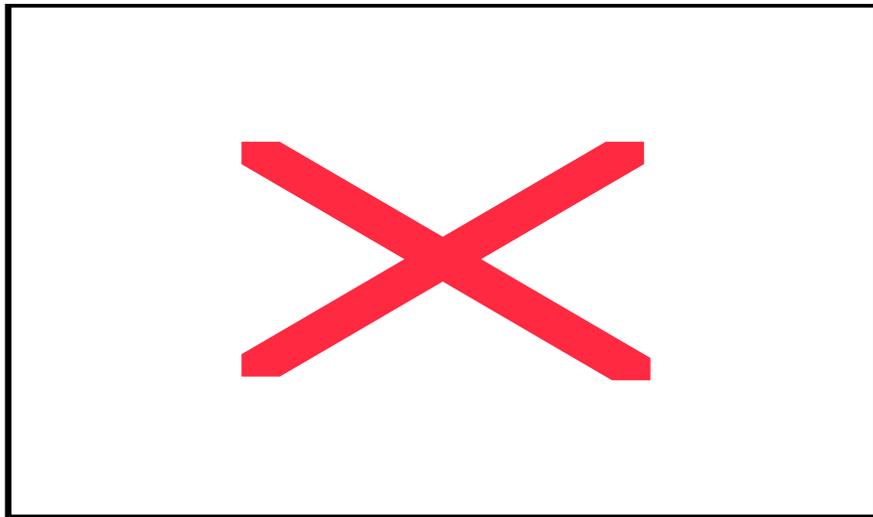
Radiothérapie ?



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
- ≥ 1 platinum-based chemo
- PS 0 or 1
- No major blood vessel invasion, or cavitation
- No previous taxanes

R 2:1
N = 161

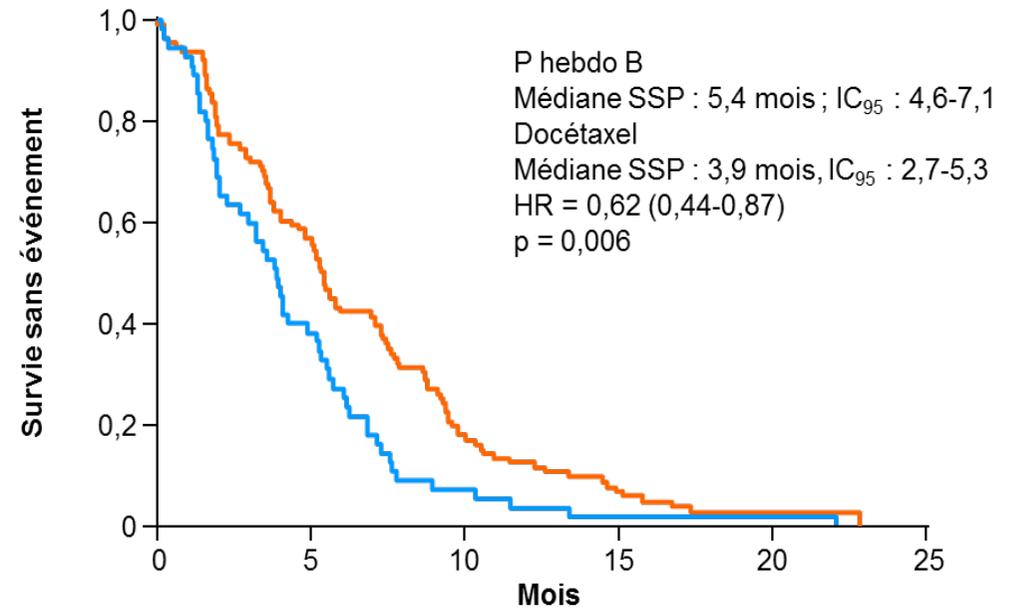
Paclitaxel 90 mg²/d1-d8-d15
+ Bevacizumab 10 mg/kg d1-d15
q4w

Docetaxel 75 mg/m² D1
q3w

Optional cross-over if PD

Primary endpoint:
PFS

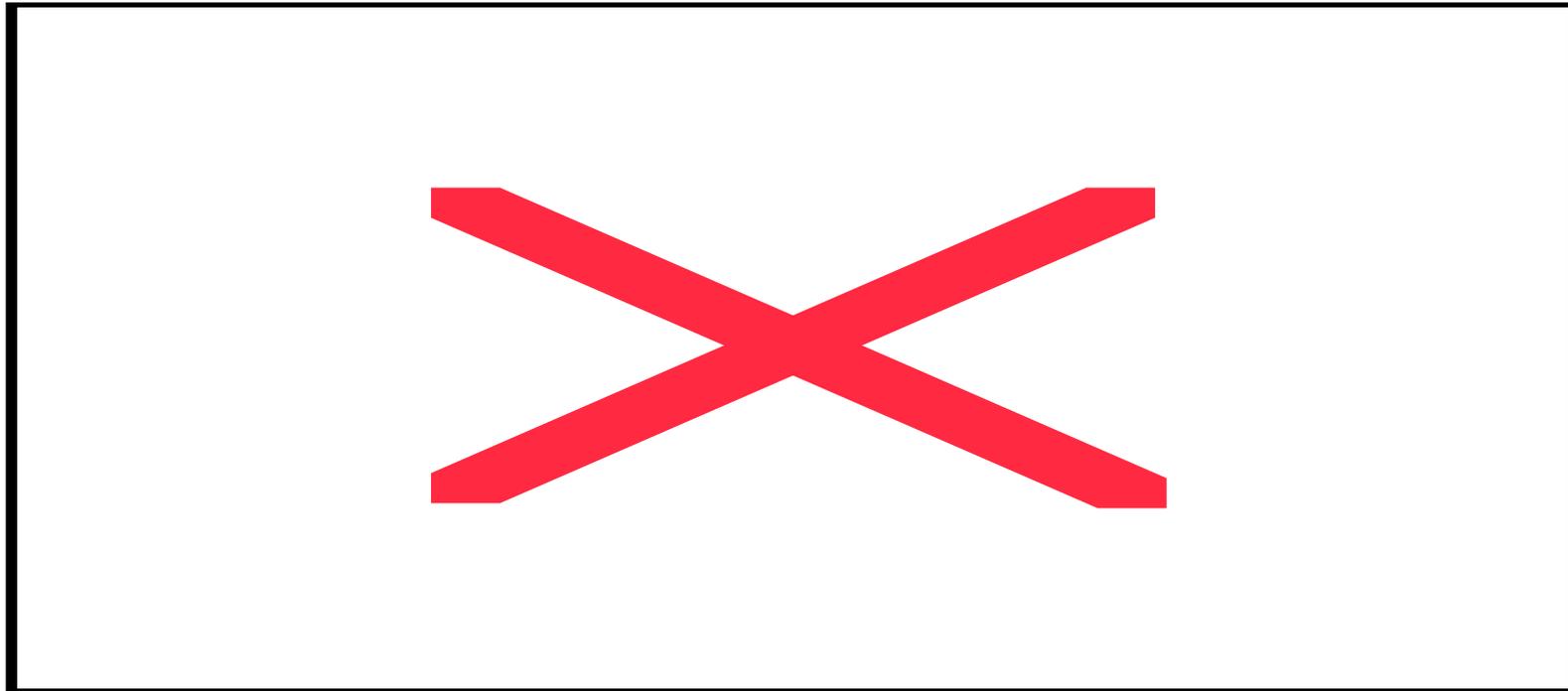
Secondary endpoints:
OS
ORR
Safety
ORR if cross-over



Cortot AB et al. ASCO 2016



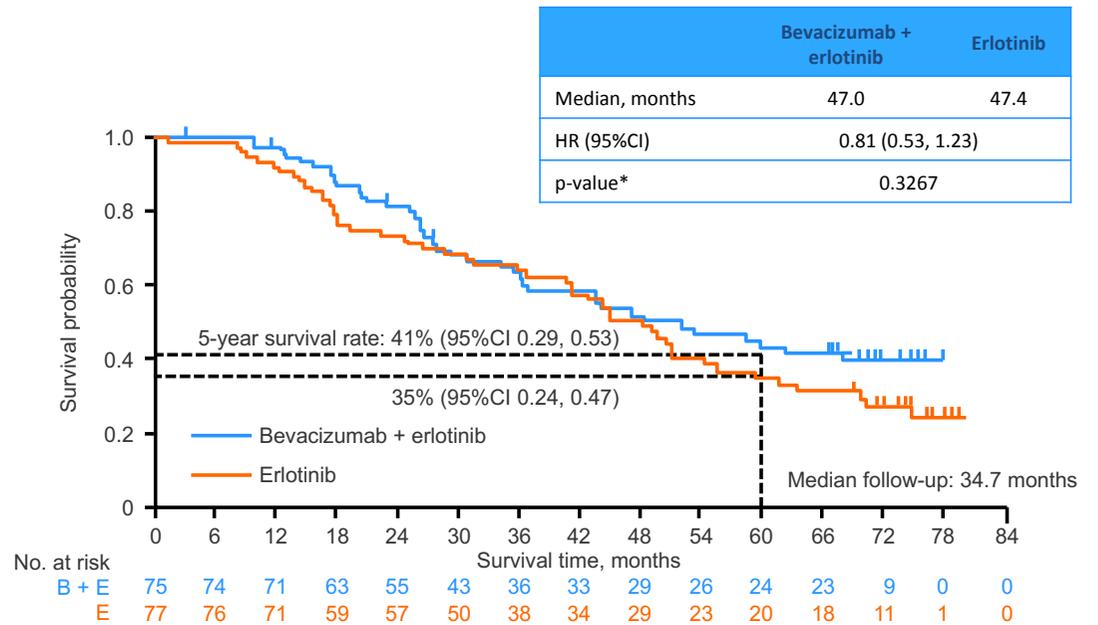
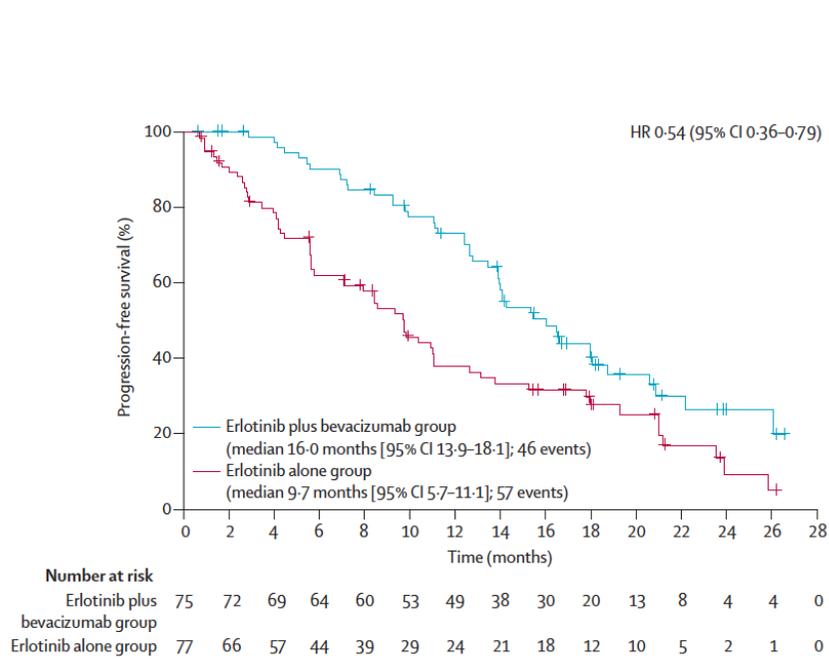
Chimiothérapie: toutes lignes ?



Gridelli CAB et al. JAMA Oncol 2018



Thérapies ciblées ?

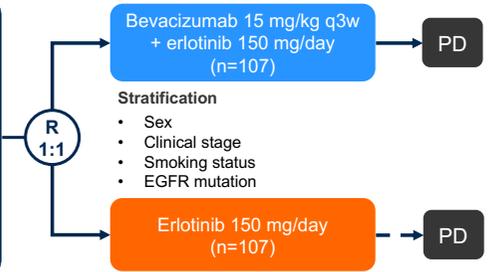


Seto T et al, Lancet Oncol 2014; Yamamoto N et al, ASCO 2018

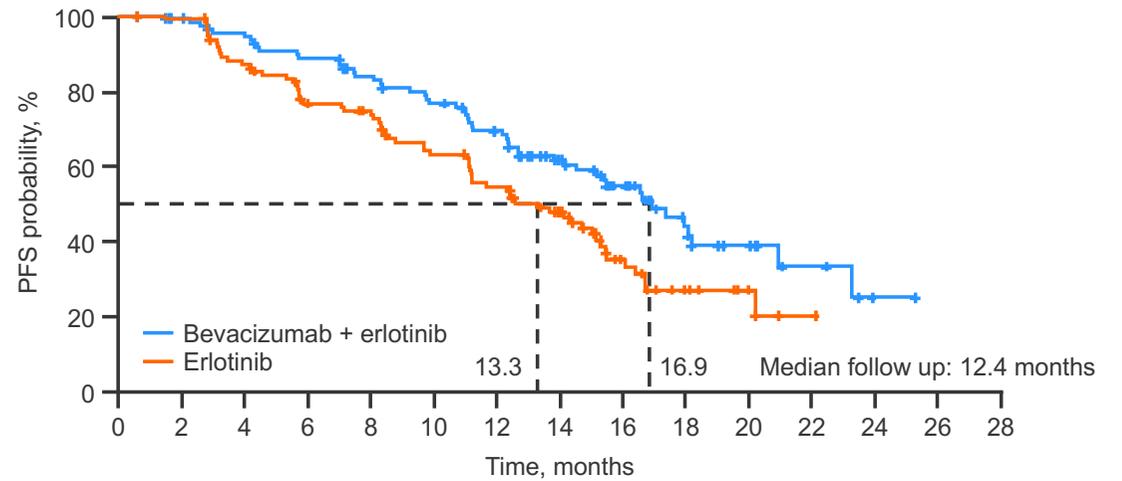


Thérapies ciblées?

- 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)



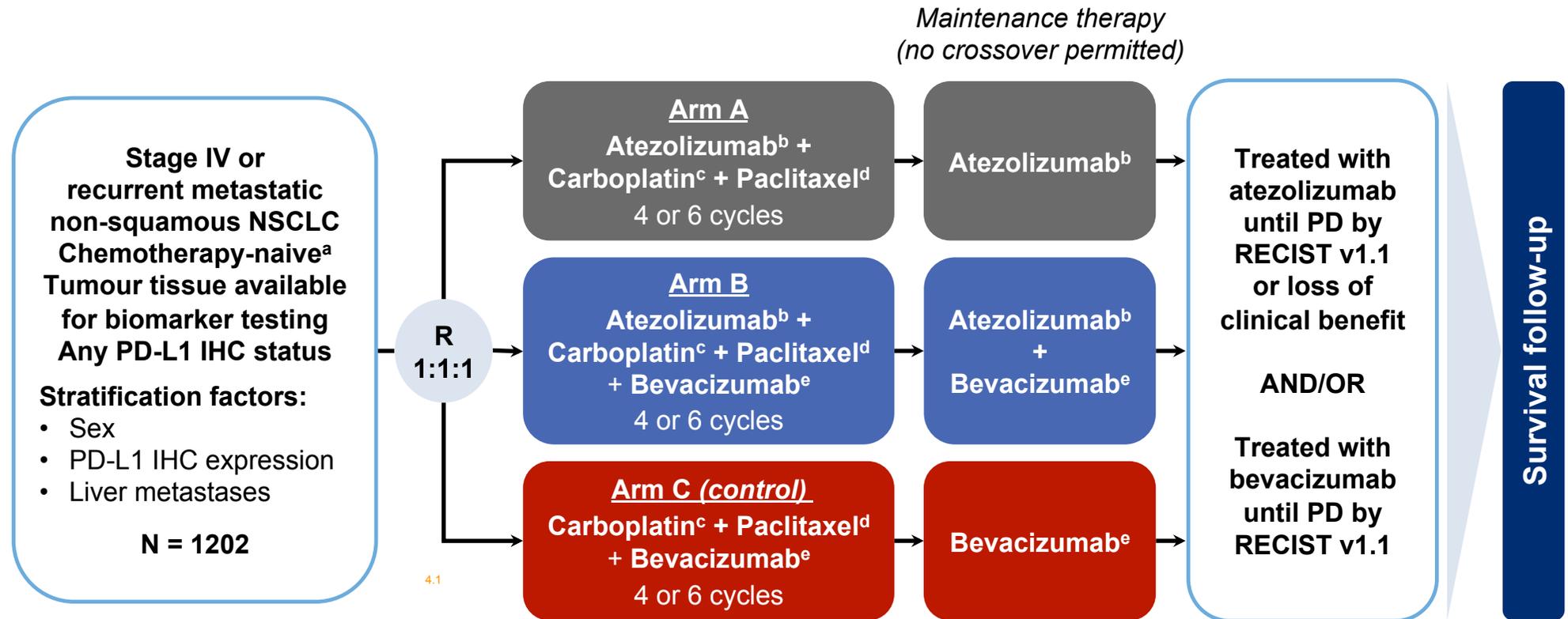
	Bevacizumab + erlotinib	Erlotinib
Median PFS (months)	16.9	13.3
HR (95%CI)	0.605 (0.417, 0.877) p=0.01573*	



Furuya N et al, ASCO 2018



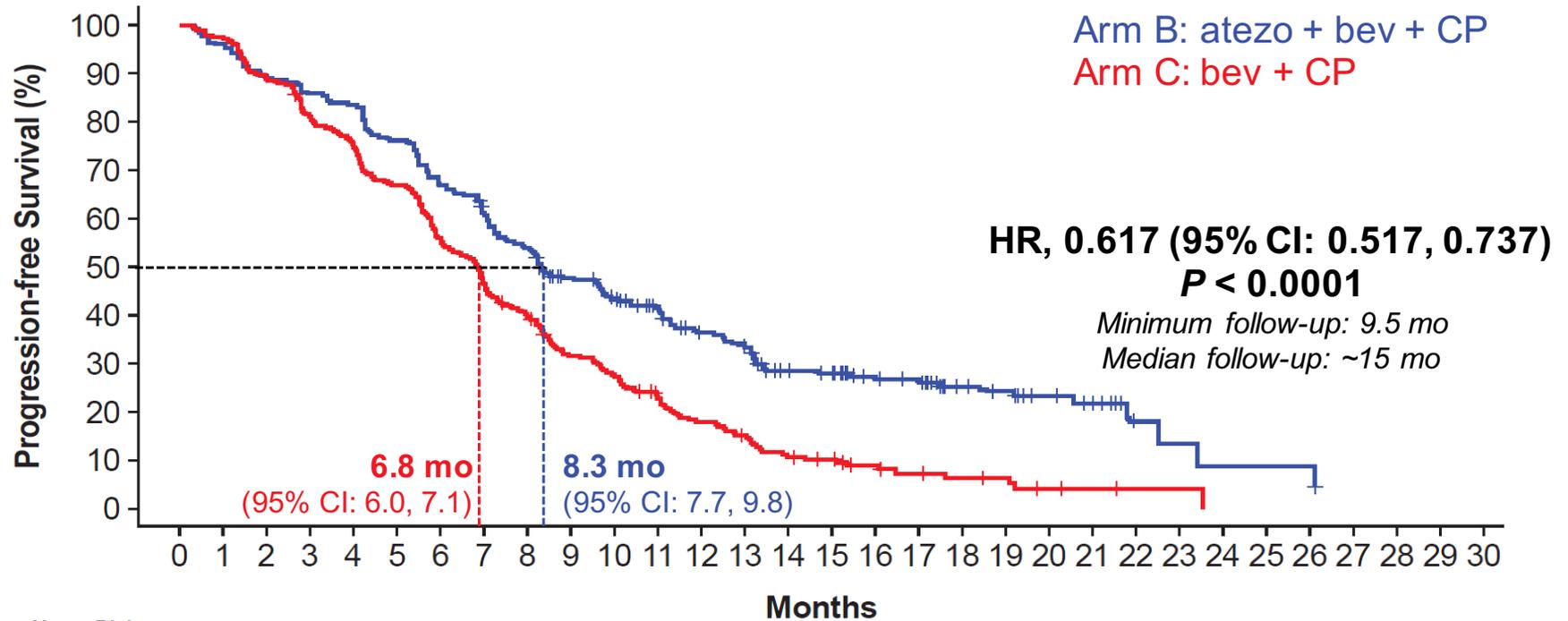
Immunothérapie?



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



Immunothérapie?

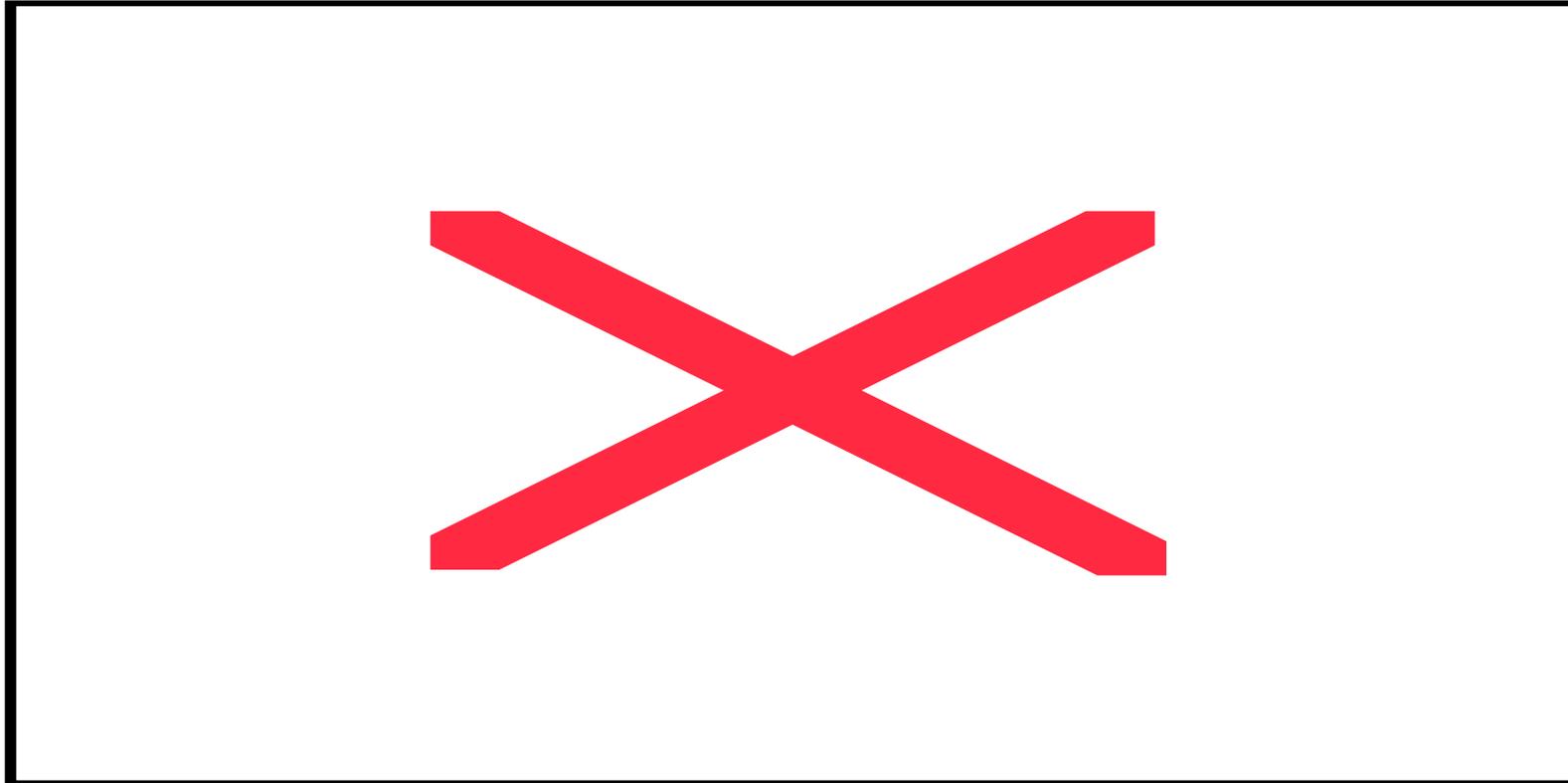


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Atezo + Bev + CP	356	332	311	298	290	265	232	210	186	151	124	111	87	77	58	55	42	39	27	24	16	12	4	3	2	2	2				
Bev + CP	336	321	292	261	243	215	179	147	125	91	69	55	39	32	21	18	12	9	7	6	3	2	1	1							

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



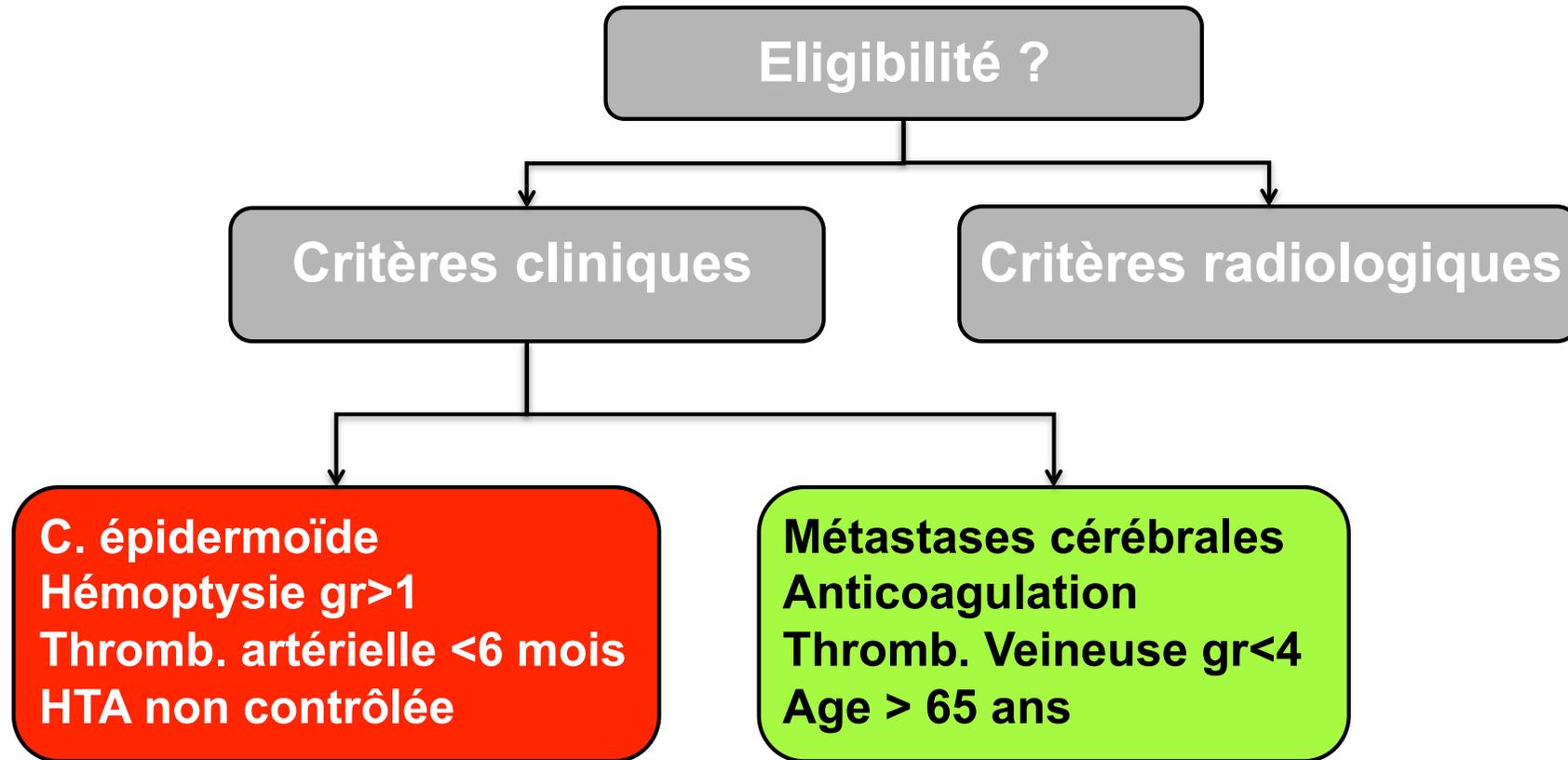
Immunothérapie?



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



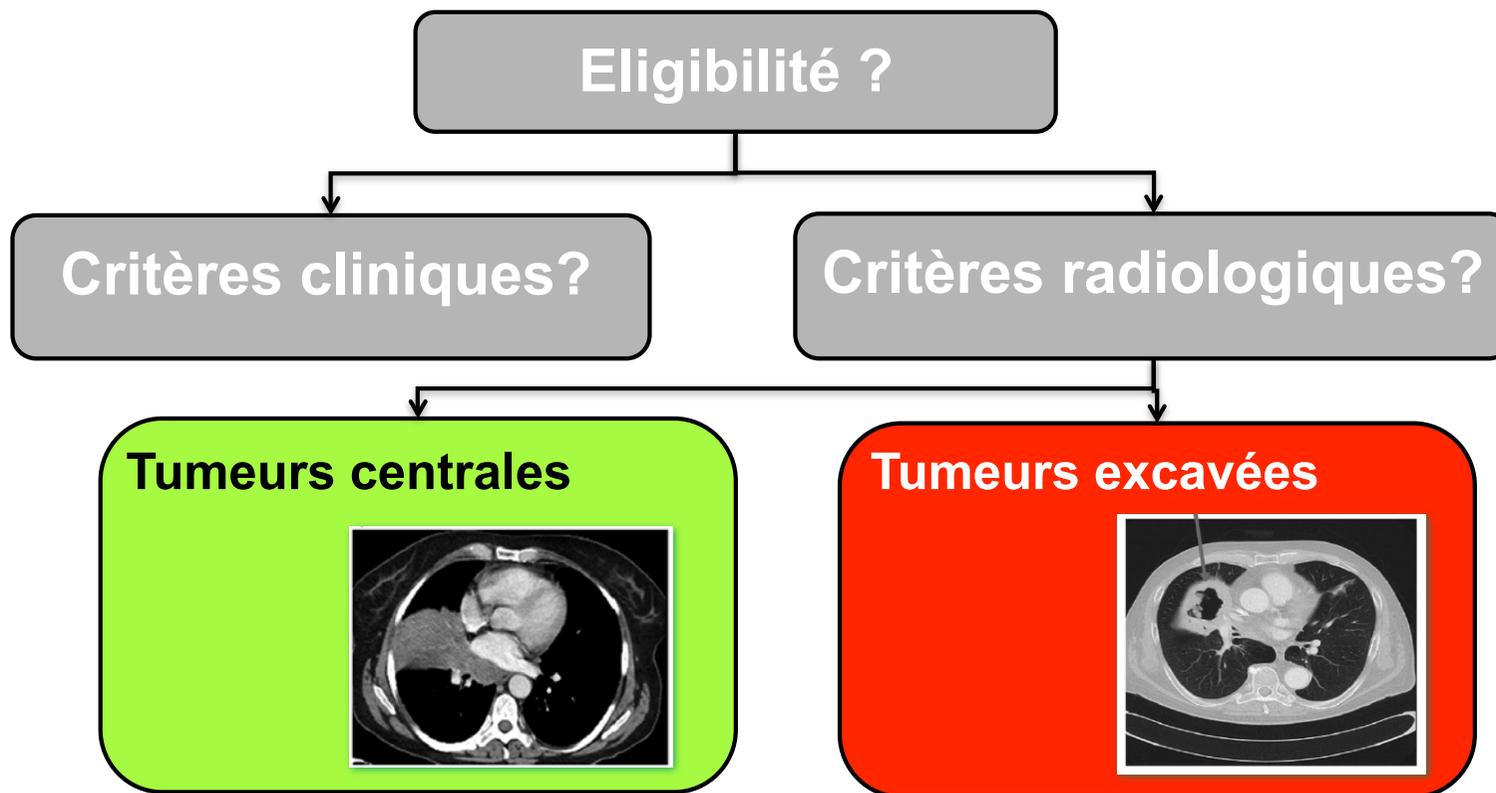
Conclusions



×

×

Conclusions



Conclusions

