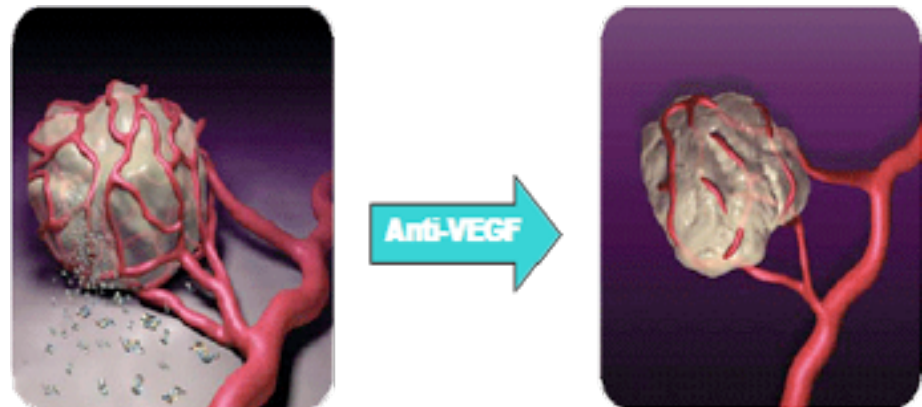


LES ANTI-ANGIOGÉNIQUES EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT DES CBNPC MÉTASTATIQUES

Sophie Freudenberger
CCA Pneumologie
Inter-CHU
20 mars 2010

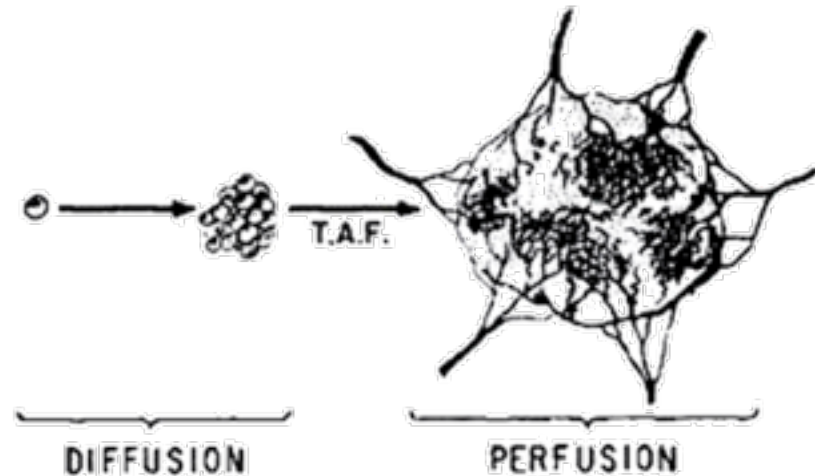


POURQUOI DE NOUVELLES

- CBNPC métastatique : doublet de chimiothérapie, associant un sel de platine à une molécule de troisième génération (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine)
- Depuis le début des années 1970 : amélioration de la survie, qualité de vie
- « Plateau » d'efficacité de la chimiothérapie : médiane de survie de l'ordre de 8 mois, survie à 1 an voisine de 35 à 40%

ANGIOGENÈSE

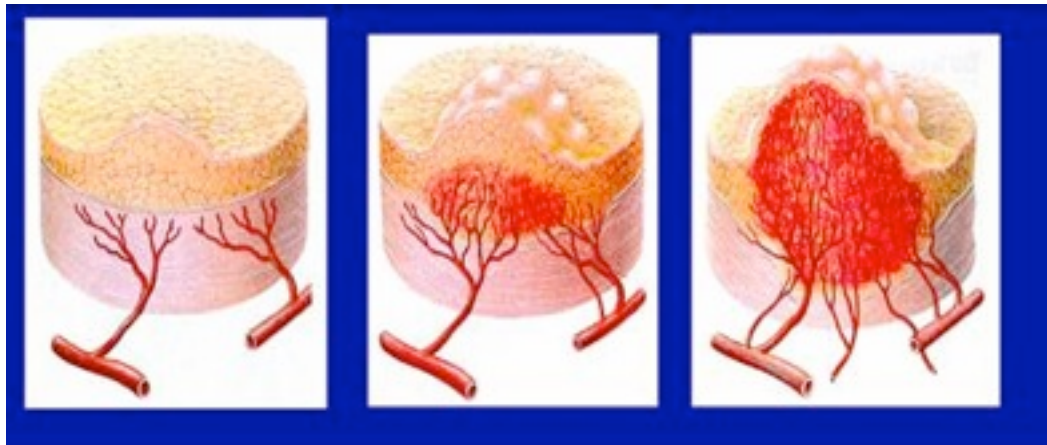
- Angiogenèse: formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants
- Angiogenèse tumorale :
 - 1945, Algire et col: la rapidité de la croissance d'une tumeur greffée chez la souris dépend directement de l'augmentation de la densité des vaisseaux dans l'environnement péri-tumoral
 - 1971, Folkman et col: une tumeur ne peut pas se développer au-delà de 2mm³ en l'absence de néovascularisation



- Figure de l'équipe de Folkman et col (1971), qui montre comment la tumeur acquiert les nutriments vitaux dans les états prévasculaires et

ANGIOGENÈSE

- Angiogenèse tumorale : particularités :
 - Néovaisseaux: dilatés, tortueux, borgnes
 - Immatures (absence de péricytes), perméabilité vasculaire accrue
 - Densité vasculaire hétérogène
- Angiogenèse tumorale également impliquée dans:
 - Transformation des lésions prénéoplasiques en lésions malignes
 - Dissémination des cellules carcinomateuses vers la circulation sanguine
 - Transformation de micro-métastases en véritables lésions métastatiques



ANGIOGENÈSE

- Résulte de l'équilibre entre substances:
 - Pro-angiogéniques : VEGF, TGF, TNF, angiogénine, IL8, MMP...
 - Anti-angiogéniques : endostatine, angiostatine, prolactine, hormone de croissance...
- « Switch » angiogénique :
 - Implique les cellules tumorales, endothéliales, péricytes, cellules du stroma tumoral et la matrice extra-cellulaire
 - Activation des cellules endothéliales, libération de facteurs protéolytiques dégradant la MEC, prolifération et migration de cellules endothéliales, créant de nouveaux capillaires
 - Favorisé par hypoxie péri-tumorale (Hypoxia Inducible Factors), activation de certains oncogènes(kras, bcr-abl), cytokines, facteurs de croissance
- La majorité des cancers bronchiques présente un phénotype angiogénique

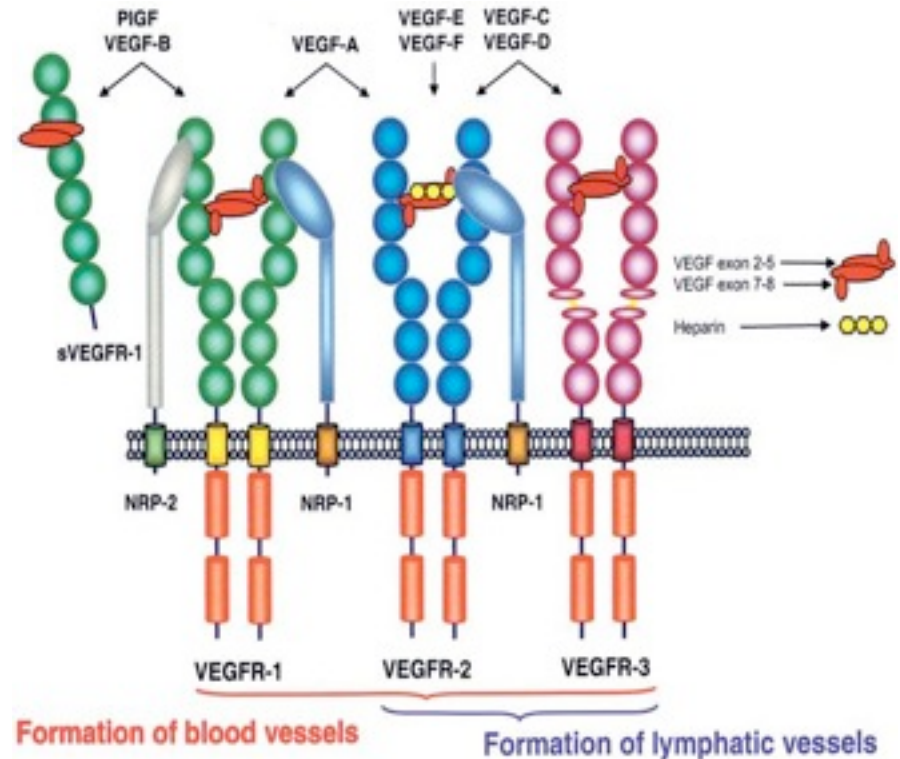
VEGF

- VEGF:
 - 1989
 - Glycoprotéine 45 kDa
 - Au moins 5 isoformes (VEGF-A à VEGF-E)
- VEGF-A:
 - Impact principal dans l'angiogenèse
 - Au moins 6 isoformes
 - Expression déclenchée à la phase précoce de la maladie tumorale, par l'hypoxie tissulaire, existence de mutations sur certains oncogènes
 - Par les cellules tumorales, par les protéoglycanes de la MEC
- Vaisseaux tumoraux ont besoin du VEGF pour se développer et pour persister, alors que les vaisseaux adultes « normaux » ou « stables » ne dépendent pas ou peu du VEGF



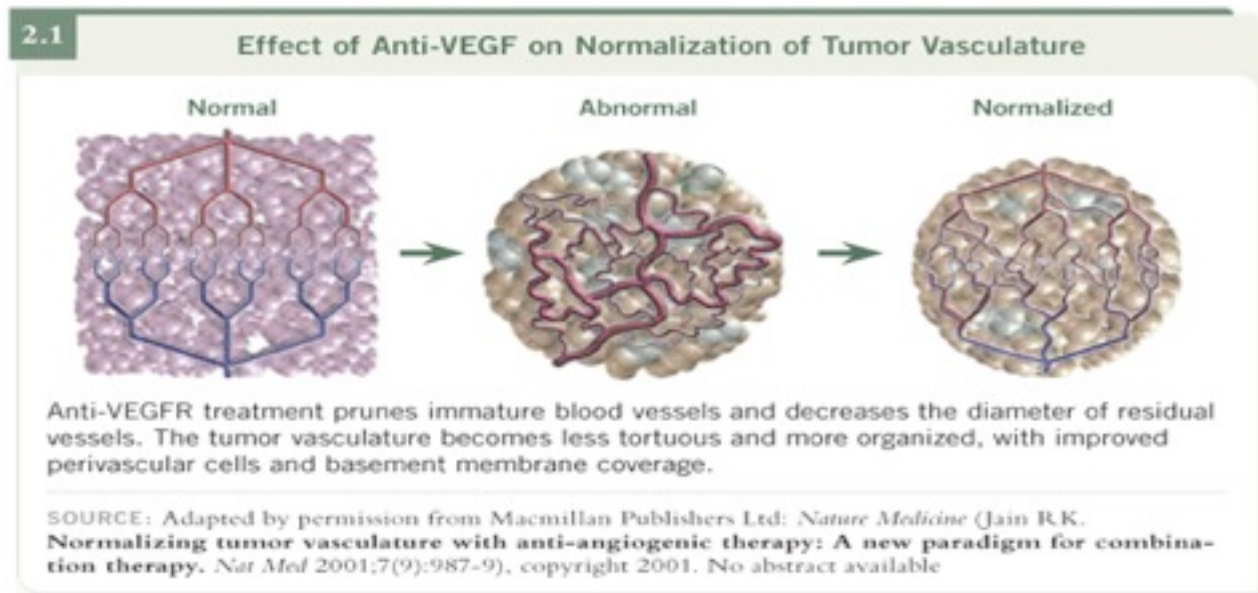
VEGFR

- VEGFR 1, VEGFR 2
- Récepteurs transmembranaires
- A la surface des cellules endothéliales
- Dimérisation, autophosphorylation activatrice de l'activité catalytique tyrosine kinase
- Signal de prolifération endothéliale, de survie et de migration pour la cellule endothéliale, perméabilité vasculaire accrue



ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- Action anti-angiogénique sur les vaisseaux tumoraux, anormaux ou instables, sans effet sur les vaisseaux normaux
- Homogénéisation de la vascularisation tumorale par effet de remodelage vasculaire, réduction de la pression interstitielle tumorale, amélioration de l'oxygénation des cellules tumorales
- Action sur la cellule endothéliale de l'environnement péri-tumoral et non pas sur la cellule tumorale elle-même: mécanisme d'action complémentaire, pas d'effet secondaire cytotoxique, peu de résistance génétique
- Rôle à tous les stades de la carcinogenèse



ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

- Anticorps monoclonal recombinant IgG1 humanisé (93% humain, 7% murin)
- $\frac{1}{2}$ vie 21 jours
- Reconnaît tous les isotypes du VEGF-A
- Bloque la capacité du VEGF à se fixer à son récepteur
- D'où blocage de prolifération, de migration des cellules endothéliales et de l'activation de leur survie nécessaire à la formation de néovaisseaux
- Cancer colorectal métastasé, cancer du sein, cancer du rein, CBNPC non épidermoïde



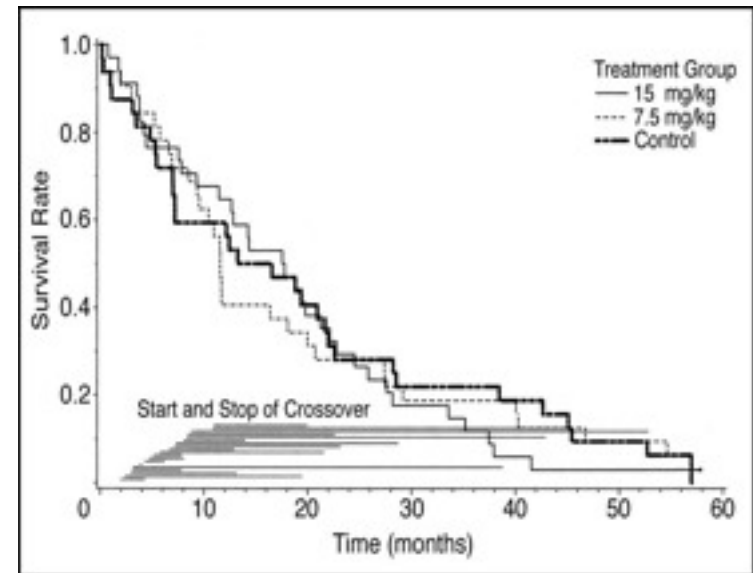
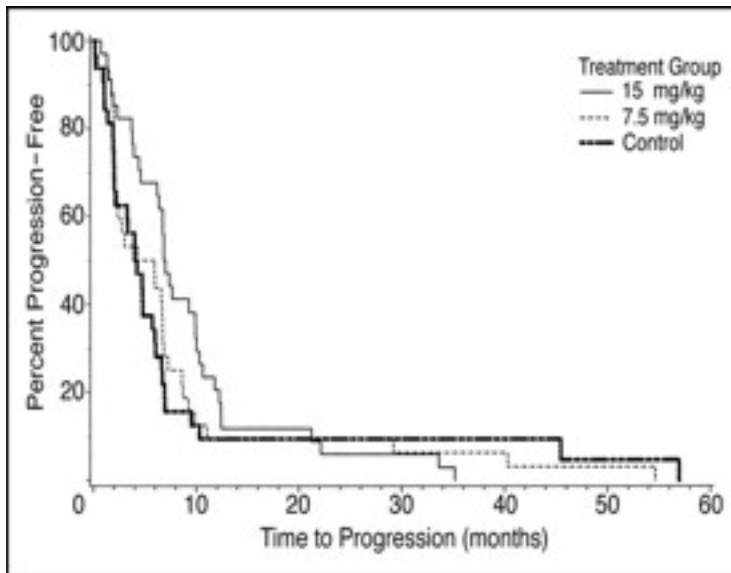
ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

- Etudes de phase I:
 - Pas de toxicité majeure de la molécule, seule ou en association avec une chimiothérapie (5 FU, paclitaxel, carboplatine)
- Etude de phase II:
 - Randomisée
 - 99 patients CPNPC localement avancé ou métastatique
 - Soit carboplatine-paclitaxel (AUC 6, 200mg/m²) toutes les 3 semaines, soit chimiothérapie + bevacizumab 7,5 mg/kg, soit chimiothérapie + bevacizumab 15 mg/kg
 - Cross over possible en cas de progression, bevacizumab seul à 15mg/kg

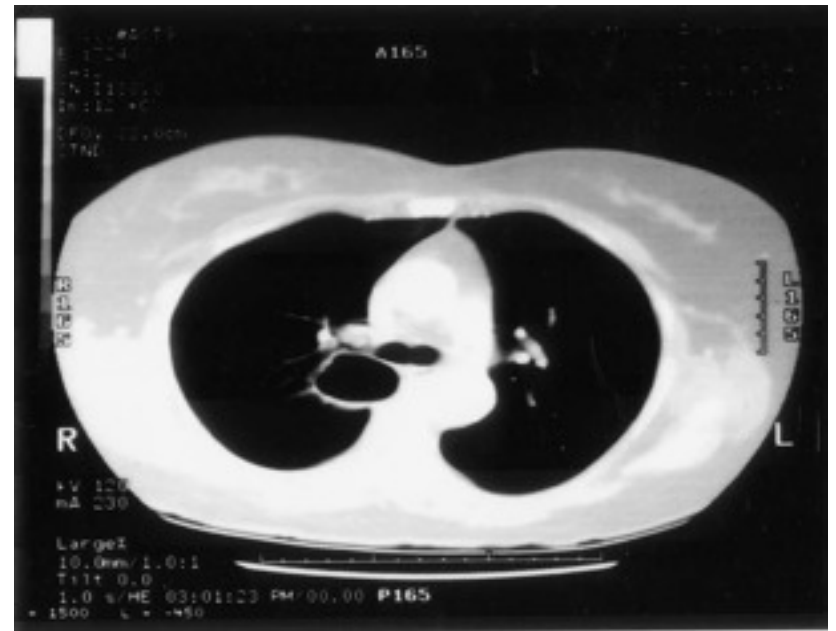
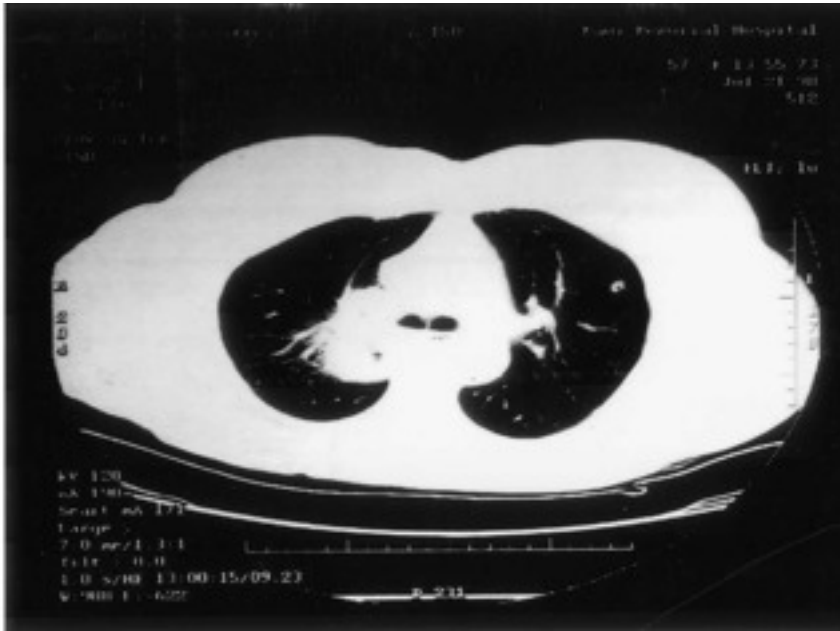
Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.
Johnson D, J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)



- Meilleurs taux de réponse avec bevacizumab 15mg/kg (31,5% vs 18,8%)
- Amélioration de la survie sans progression (7,4 mois vs 4,2 mois)
- Amélioration de la survie globale (17,7 mois vs 14,9 mois) NS
- Survie globale « anormalement » bonne car cross over possible (19 patients)

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

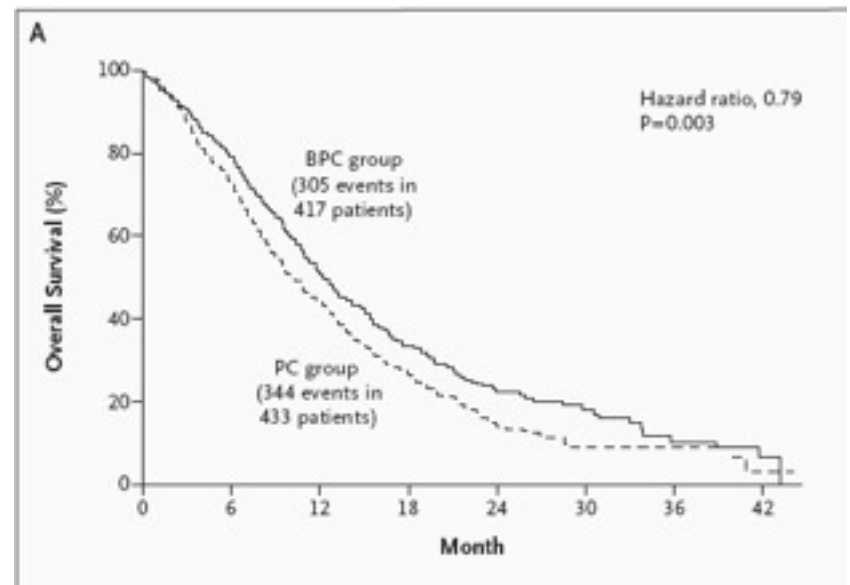
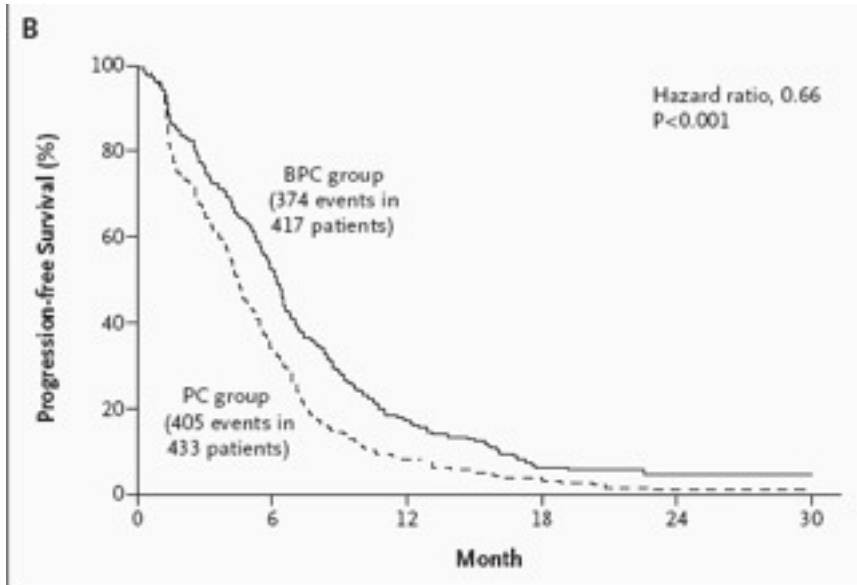


- Tendence à une toxicité plus importante: leucopénie, diarrhée, fièvre, céphalées
- Toxicité: 6 patients sur 99 ont présenté des événements hémorragiques significatifs, 4 fatals (tous: tumeurs centrales, proches des gros vaisseaux; 5: excavation ou nécrose tumorale centrale; 4: épidermoïdes)

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

- Etude de phase III: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): E4599
 - Etude multicentrique, randomisée, en ouvert
 - Critère principal: survie globale
 - Critères inclusion:
 - CBNPC non épidermoïde
 - Stade IIIB (épanchement pleural), stade IV, ou rechute
 - PS 0-1
 - Critères d'exclusion: ATCD d'hémoptysie significative (> ½ cuillère à café de sang rouge), métastases cérébrales, angor instable, anticoagulants
 - 878 patients:
 - 444: chimiothérapie seule (carboplatine AUC 6- paclitaxel 200mg/m², 6

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)



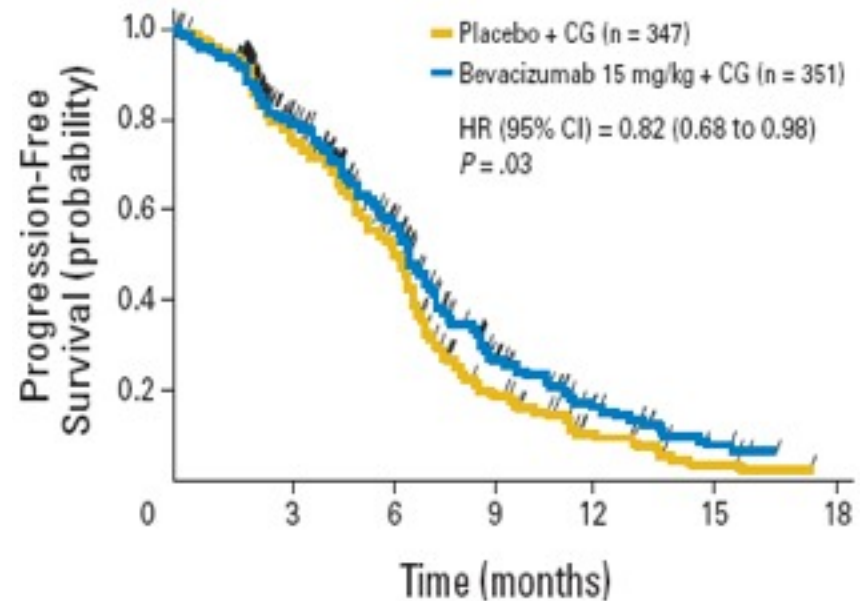
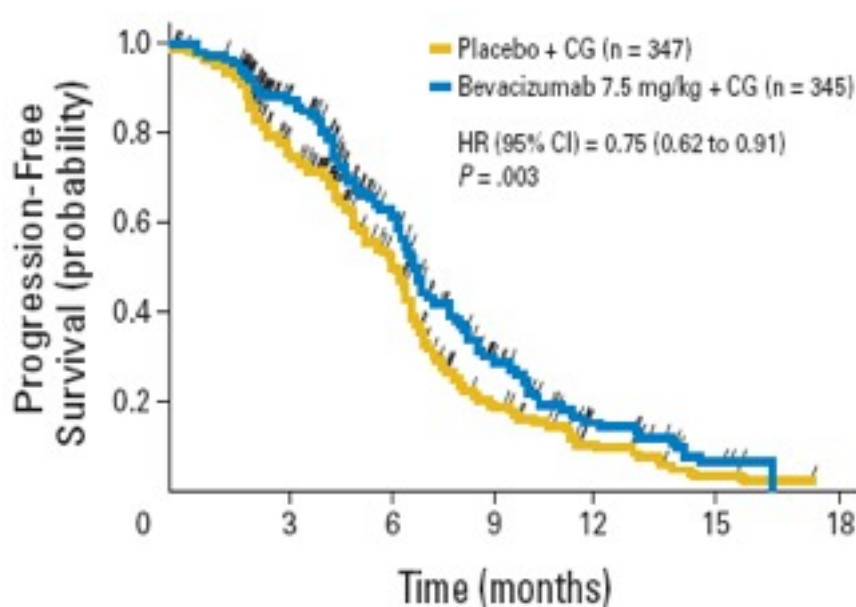
- Amélioration du taux de réponse (35% vs 15%)
- Amélioration de la survie sans progression (S) (6,2 mois vs 4,5 mois)
- Amélioration de la survie globale (**12,3 mois** vs 10,3 mois)
- Analyse en sous-groupe: plus de 70 ans: pas d'amélioration significative de la survie ou de la survie sans progression, toxicité plus importante
- Toxicité: 1,2 % hémorragie fatale

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

- Etude phase III: AVAiL: BO 17704:
 - Etude multicentrique, randomisée, double aveugle
 - Critère principal: survie sans progression
 - Critères inclusion:
 - CBNPC non à prédominance épidermoïde
 - De stade avancé ou en rechute
 - PS 0-1
 - Critères exclusion: idem E4599 (ATCD d'hémoptysie significative (> ½ cuillère à café de sang rouge), métastases cérébrales, angor instable, anticoagulants) plus envahissement des gros vaisseaux
 - 1043 patients, 63 % ♂, 84 % adénocarcinomes
 - Randomisation en 3 bras:

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

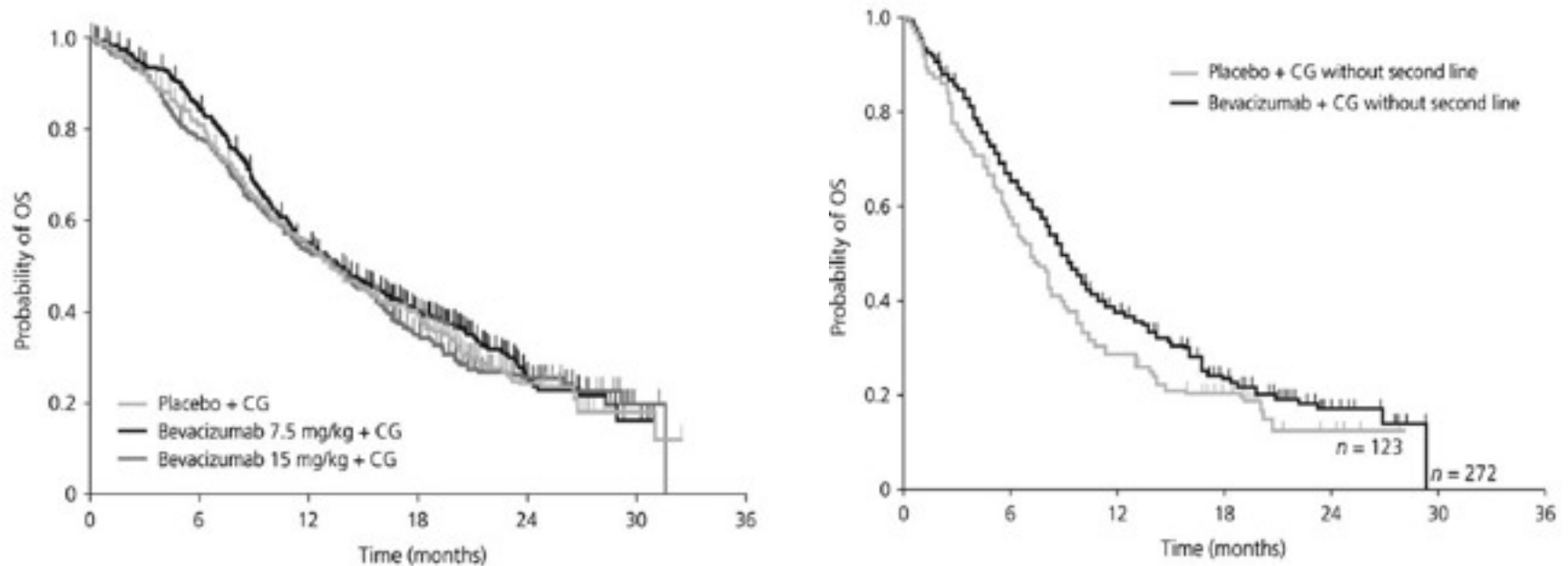


- Amélioration du taux de réponse (37,8% groupe 15mg/m², 34,6% groupe 7,5mg/m², 21,6% placebo)
- Amélioration de la survie sans progression à 1 an (6,7 mois groupe 15mg/m², 6,5mois groupe 7,5mg/m², 6,1 mois placebo)

Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL.

Reck M, JCO 2009; 27: 1227-34.

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)



- Pas d'amélioration significative de la survie globale, mais simple tendance
- Survie globale **>13 mois** pour l'ensemble des 3 bras

Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL.

Reck M, JCO 2009; 27: 1227-34.

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

- E4599 et AVAiL:
 - Potentialisation de l'activité de la chimiothérapie cytotoxique par le bevacizumab
 - Augmentation cliniquement et statistiquement significative des taux de réponse et de survie sans progression
 - Bénéfice similaire avec les doses 7,5 mg/kg et 15 mg/kg
 - Gain de survie démontré uniquement avec le schéma carboplatine-taxol et la dose de 15mg/kg

TOLÉRANCE DU BEVACIZUMAB EN ASSOCIATION AVEC LA

- Majoration significative du nombre de décès en relation avec le traitement (E4599), non retrouvée dans AVAiL
- Influence sur la toxicité de la chimiothérapie:
 - Pas d'interaction significative entre les pharmacocinétiques du bevacizumab et des cytotoxiques
 - Accroissement de la toxicité hématologique dans l'étude ECOG (lignée blanche), non retrouvé dans AVAiL
 - Pas d'aggravation des autres toxicités de la chimiothérapie (sous réserve que les toxicités de grade <3 n'ont pas été enregistrées dans ECOG)

TOXICITÉ DU BEVACIZUMAB

- Toxicité commune « de classe »
 - HTA
 - Protéinurie
 - Accidents thrombo-emboliques artériels
 - Retard de cicatrisation
 - Perforation gastro-intestinale (++) si pathologie digestive néoplasique)

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- HTA
 - Effet secondaire le plus fréquent
 - Apparaît le plus souvent qlq semaines après le début du traitement, s'aggrave avec le nombre de cycles
 - Directement lié à la dose de bevacizumab
 - Incidence jusqu'à 32%
 - 11 à 16 % nécessitent un ttt anti-HTA en association, 1% crise HTA grave, arrêt du ttt
 - Ttt par anti-HTA conventionnels dès HTA grade 2 (IC ou IEC conseillés), suspendre le bevacizumab si grade 3, interrompre si pas de contrôle de l'HTA
 - Physiopathologie:
 - Par inhibition de la production de NO par les vaisseaux
 - Peut-être par diminution de la densité capillaire

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- Protéinurie
 - 23% des patients traités par bevacizumab
 - Dépendant de la dose
 - Presque constamment associée à une HTA
 - Physiopathologie: par altération de la barrière endothéliale séparant le sang glomérulaire rénal de l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman
 - BU systématique avant administration, si >2+: protéinurie des 24h, si > 2g/24h: arrêt ttt anti-angiogénique

Thérapie ciblée des cancers, L'angiogenèse. Robert J, John Libbey Eurotext, 2009.

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- Thrombose artérielle:
 - Majoration significative du risque de thrombose artérielle (ECOG: 3,8% vs 1,7%)
 - Facteurs de risque: ATCD de thrombose artérielle, âge > 65 ans
 - Anticoagulants: exclus dans la majorité des études. Majoration du risque hémorragique avec le ttt anti-coagulant (HBPM), mais indpdt de l'utilisation du bevacizumab par rapport au placebo (AVAIL)
 - ATCD de thrombose artérielle dans les 6 mois avant le début de la chimiothérapie: CI bevacizumab

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- Thrombose artérielle:
 - Toute pathologie artérielle en particulier coronarienne ou cérébrale doit être soigneusement évaluée avant le début du ttt. Un ttt par anti-agrégant par aspirine à faible dose ne CI pas le ttt
 - Si accident thrombotique veineux au cours de la chimiothérapie + bevacizumab: poursuite du bevacizumab, début ttt anticoagulant
 - Survenue d'une EP impliquant le pronostic vital ou d'une thrombose artérielle implique l'arrêt définitif du bevacizumab

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

- Retard de cicatrisation:
 - Physiopathologie: bloque l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui favorise la constitution du tissu de granulation cicatriciel
 - Respect d'un délai de 4 semaines entre un acte chirurgical et l'introduction du ttt par bevacizumab
 - Délai min de 7 jours avant pose de CIP
 - Délai de 6 à 8 semaines avant chirurgie réglée

TOXICITÉ DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES SPÉCIFIQUE AU CBPC

- Majoration du risque hémorragique:
 - ECOG: hémorragie >grade2: risque passe de 0,7% à 4,4%
 - Majorité: epistaxis
 - Métastase cérébrales: exclus.
 - Hémoptysie grave en cas de nécrose cavitaire de la masse: ++ si épidermoïde, situation centrale de la tumeur, proximité des gros vaisseaux, caractère spontanément hémorragique de la lésion tumorale

MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- Patients exclus devant un cas d'hémorragie cérébrale fatale chez un patient traité pour un hépatocarcinome en 1997
- Risque d'hémorragie cérébrale est identique chez les patients traités avec le bevacizumab ou non
- Etude rétrospective
 - Portant sur 13 essais contrôlés de phase II/III, 2 essais ouverts mono-bras: métastases = critère d'exclusion
 - 2 études prospectives, métastases traitées incluses
 - Risque de développer une hémorragie cérébrale est indépendant du traitement par bevacizumab

MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- Etude phase II
 - Multicentrique, ouverte
 - CBNPC
 - Première ligne: bevacizumab 15mg/kg et doublet de chimiothérapie comportant un sel de platine ou erlotinib
 - Seconde ligne: bevacizumab avec une monochimiothérapie ou erlotinib
 - Pas d'épisode d'hémorragie cérébrale >2.
 - Deux hémorragies pulmonaires grade 5

Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases.
Socinski, JCO 2009, 31: 5255-5261.

- Diminution du risque par restauration d'une intégrité vasculaire?

BEVACIZUMAB

- Autorisation européenne de mise sur le marché:
 - Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde
 - CI en cas de proximité avec les gros vaisseaux
 - Posologie 7,5 ou 15 mg/kg en association avec la chimiothérapie, et poursuivi seul en l'absence de progression de la maladie
 - Seule posologie ayant démontrée un bénéfice de survie: 15mg/kg avec carbo-taxol (ECOG), mais avec plus de toxicité (HTA, protéinurie)

BIOMARQUEURS / IMAGERIE

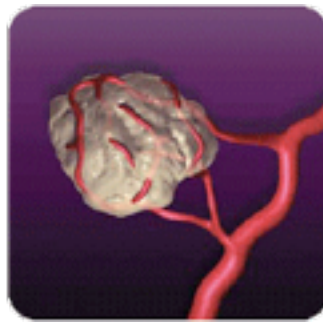
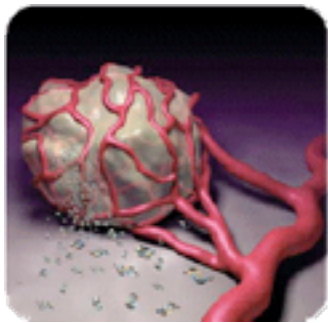
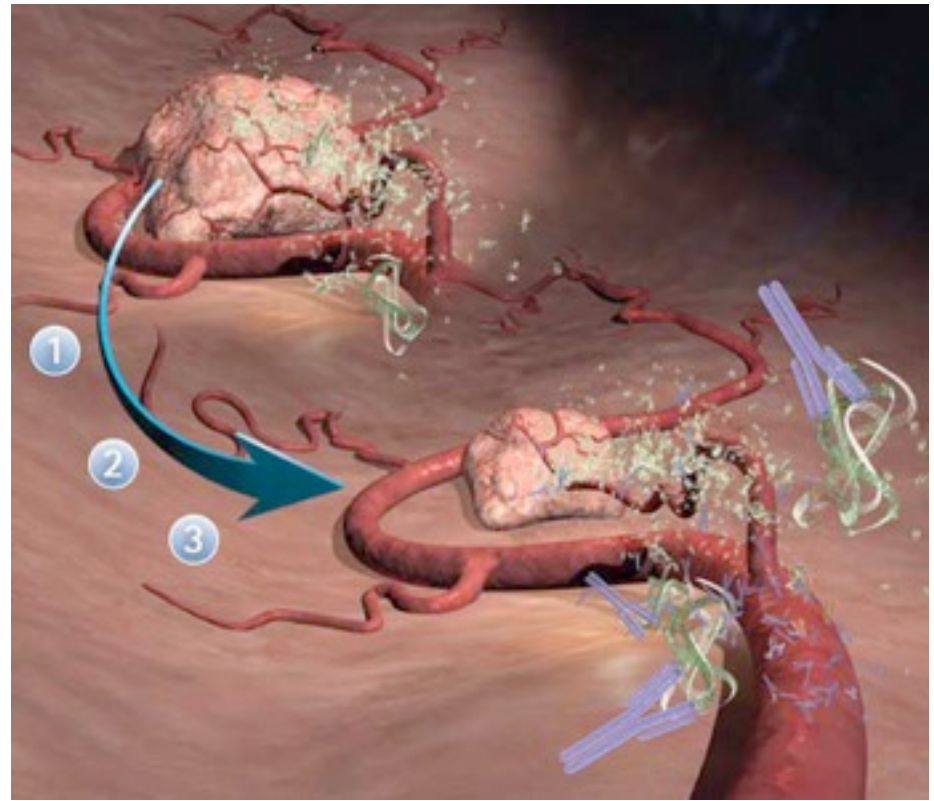
- Aucun des biomarqueurs testé n'apparaît fiable (dosage VEGF plasmatique)
- Dosage des cellules apoptotiques et des cellules viables pour monitorer le ttt anti-angiogénique?
- IRM dynamique ou échographie avec injection de produit de contraste: permettrait l'identification précoce non invasive des répondeurs aux thérapeutiques anti-angiogéniques.
- PET avec marqueurs spécifiques?

AUTRE ANTI-ANGIOGÉNIQUE

- Pazopanib
 - Protocole d'étude VEG111128
 - Pazopanib: inhibe voie VEGF
 - Etude randomisée, multicentrique
 - Comparaison association cisplatine-pemetrexed versus pemetrexed-pazopanib
 - Critère principal: survie sans progression
 - Comprimé de 400mg, posologie 800mg/jour en 1 prise

CONCLUSION

- Angiogenèse tumorale constitue une nouvelle voie de traitement des CBNPC
- VEGF est le facteur principal de cette vascularisation anarchique
- Bevacizumab est un Ac anti-VEGF, empêchant sa fixation sur le VEGFR
- Combinaison avec un doublet de chimiothérapie comportant un sel de platine permet une amélioration de la survie sans progression, dans une étude: amélioration de la survie globale
- Toxicité propre: HTA, protéinurie
- Risque hémorragique dans CBNPC: épidermoïde, proximité gros vaisseaux



**LES ANTI-ANGIOGÉNIQUES
EN PREMIÈRE LIGNE
DE TRAITEMENT
DES CBNPC MÉTASTATIQUES**