

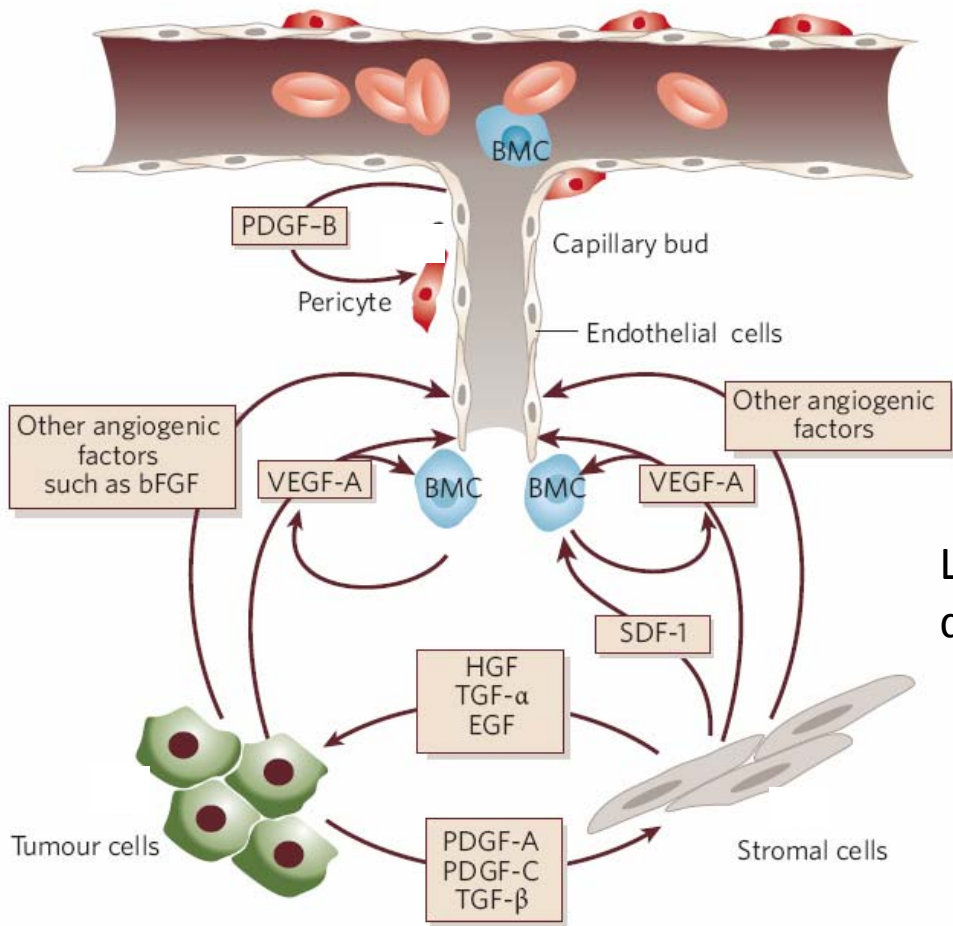
# Cancer du sein métastatique HER2 négatif : actualités et perspectives de la place des anti-angiogéniques

Jean-Yves Pierga

Département d'Oncologie médicale

Institut Curie

# Complexité de l'angiogenèse

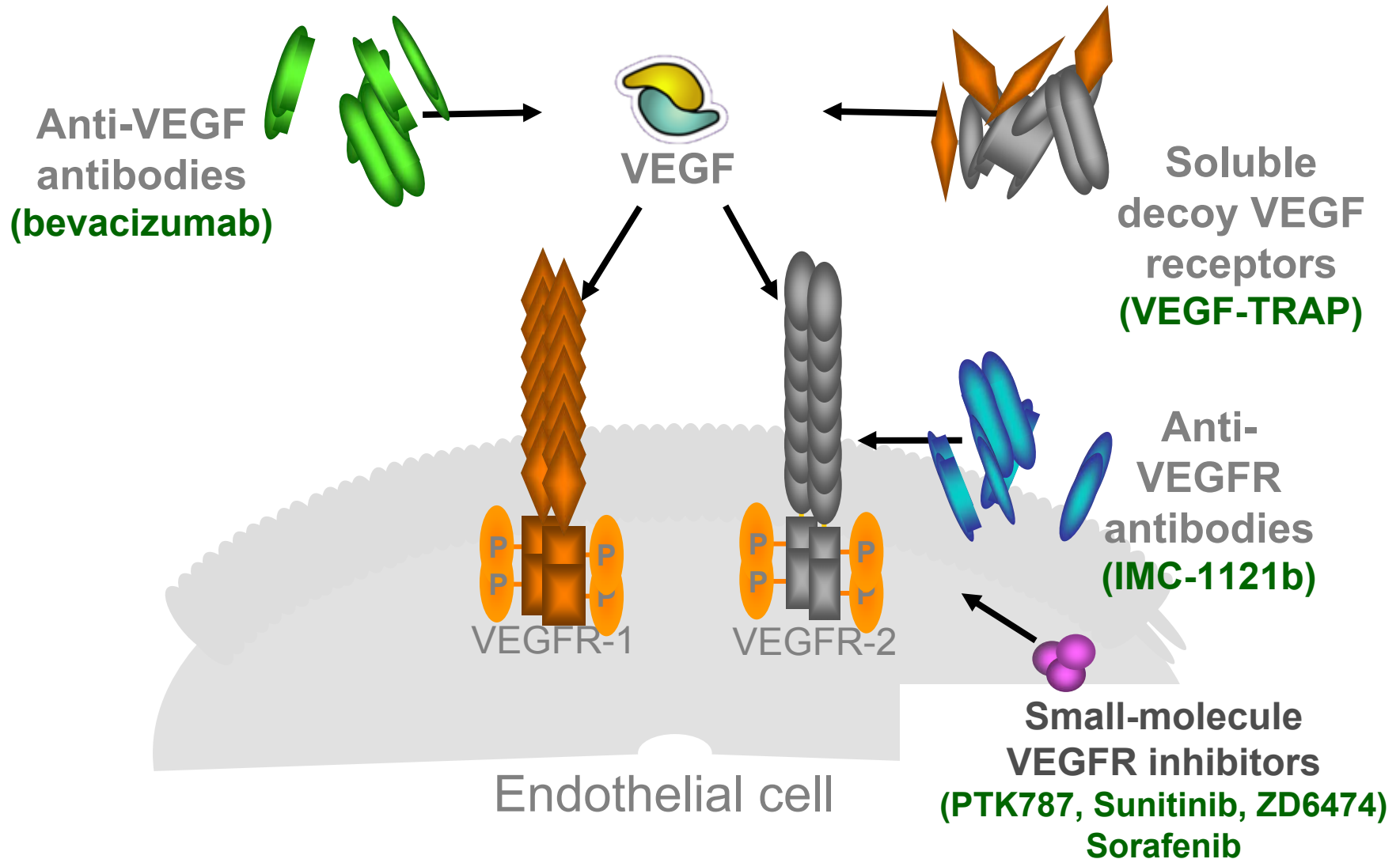


- Interactions complexes entre les facteurs pro et antiangiogéniques
- Interactions complexes entre les cellules tumorales, stromales et endothéliales

L'angiogenèse est un processus complexe de l'environnement tumoral

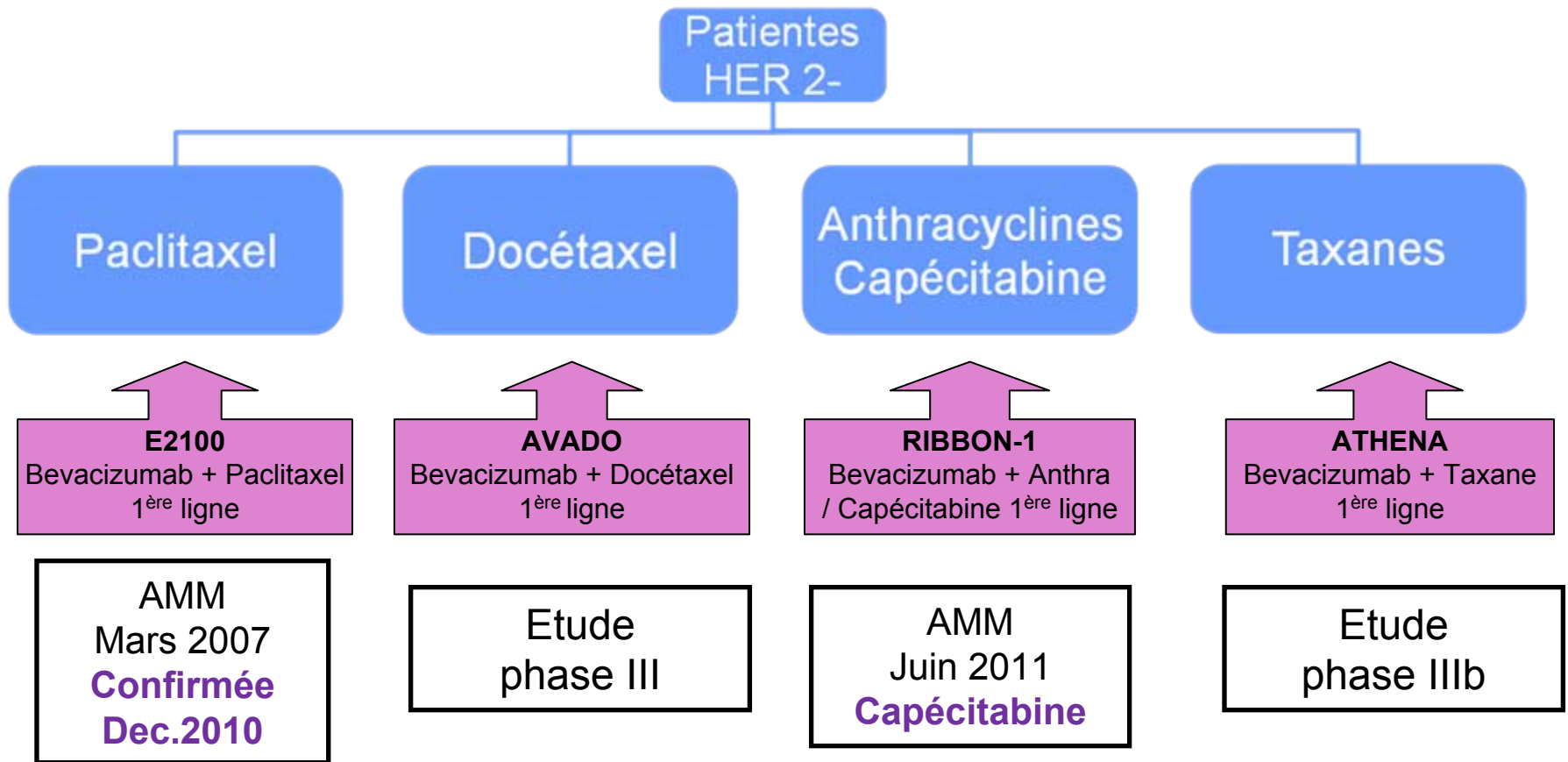
# Anti angiogéniques et cancers

## Multiple agents



# Bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne du Cancer du Sein Métastatique

## Patientes HER 2-



\* CSM : Cancer du Sein Métastatique

# Cancer du sein métastatique

## Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacizumab et de première ligne de chimiothérapie (1) : survie globale

	E2100 (n = 722)		AVADO (n = 488)		RIBBON-1 (Cap) (n = 1 237)		RIBBON-1 (Tax/anthra) (n = 1 237)	
	Non-Bév	Bév	Non-Bév	Bév*	Non-Bév	Bév	Non-Bév	Bév
SSP en mois	5,8	11,3	7,9	8,8	5,7	8,6	8,0	9,2
HR (IC <sub>95</sub> ) stratifié	0,48 (0,39-0,61)		0,62 (0,48-0,79)		0,69 (0,56-0,84)		0,64 (0,52-0,80)	
p	< 0,0001		0,0003		0,0002		< 0,0001	

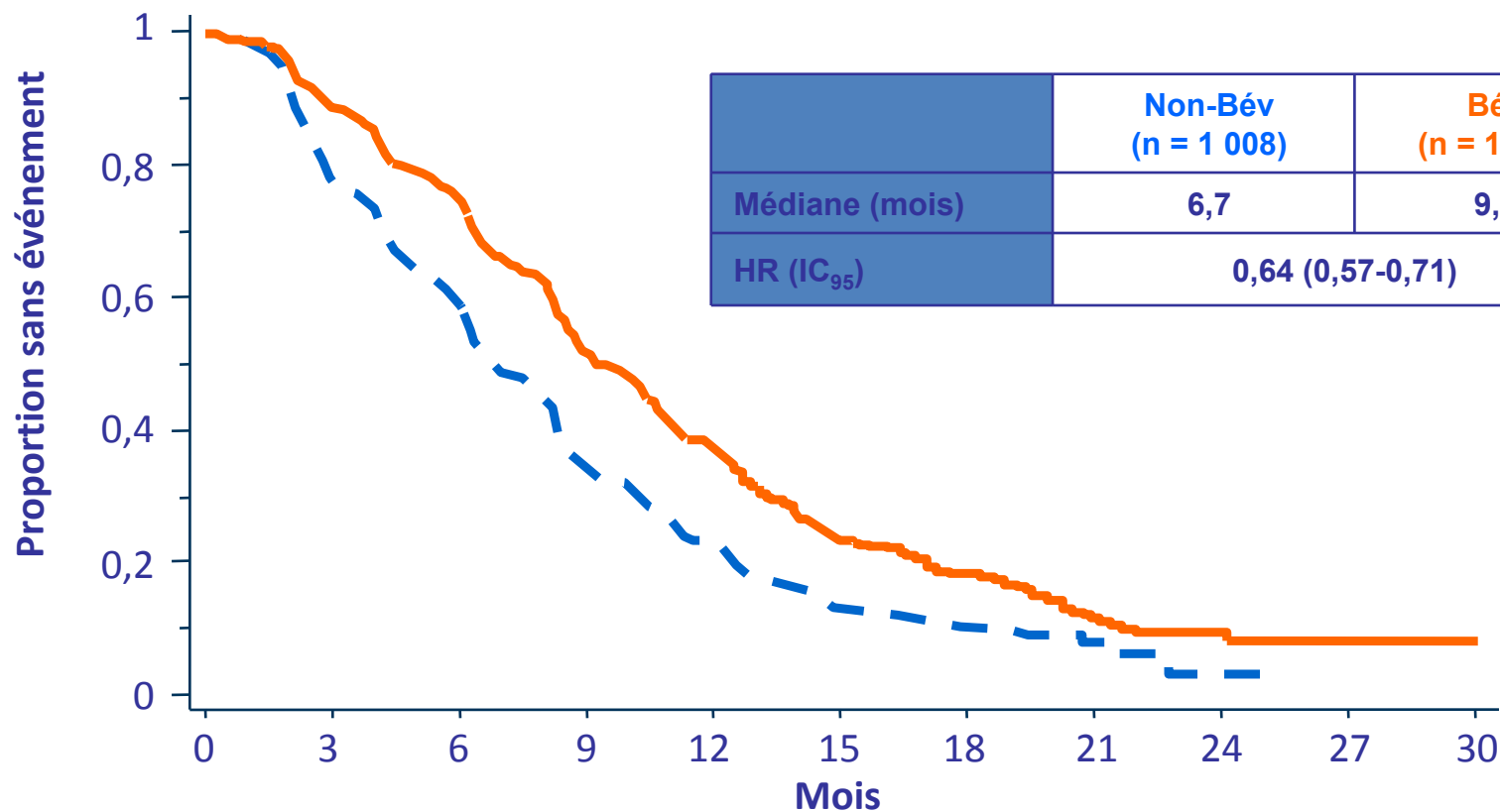
Bév : bévacizumab ; Cap : capécitabine ; SSP : survie sans progression ; Tax/anthra : taxane/anthracycline

\* 15 mg/kg cohorte

Étude	Suivi médian pour la survie
E2100	35
AVADO	29
RIBBON-1 : Cap	23
RIBBON-1 : Tax/anthra	26

# Cancer du sein métastatique

Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacicumab et de première ligne de chimiothérapie (2) : survie sans progression



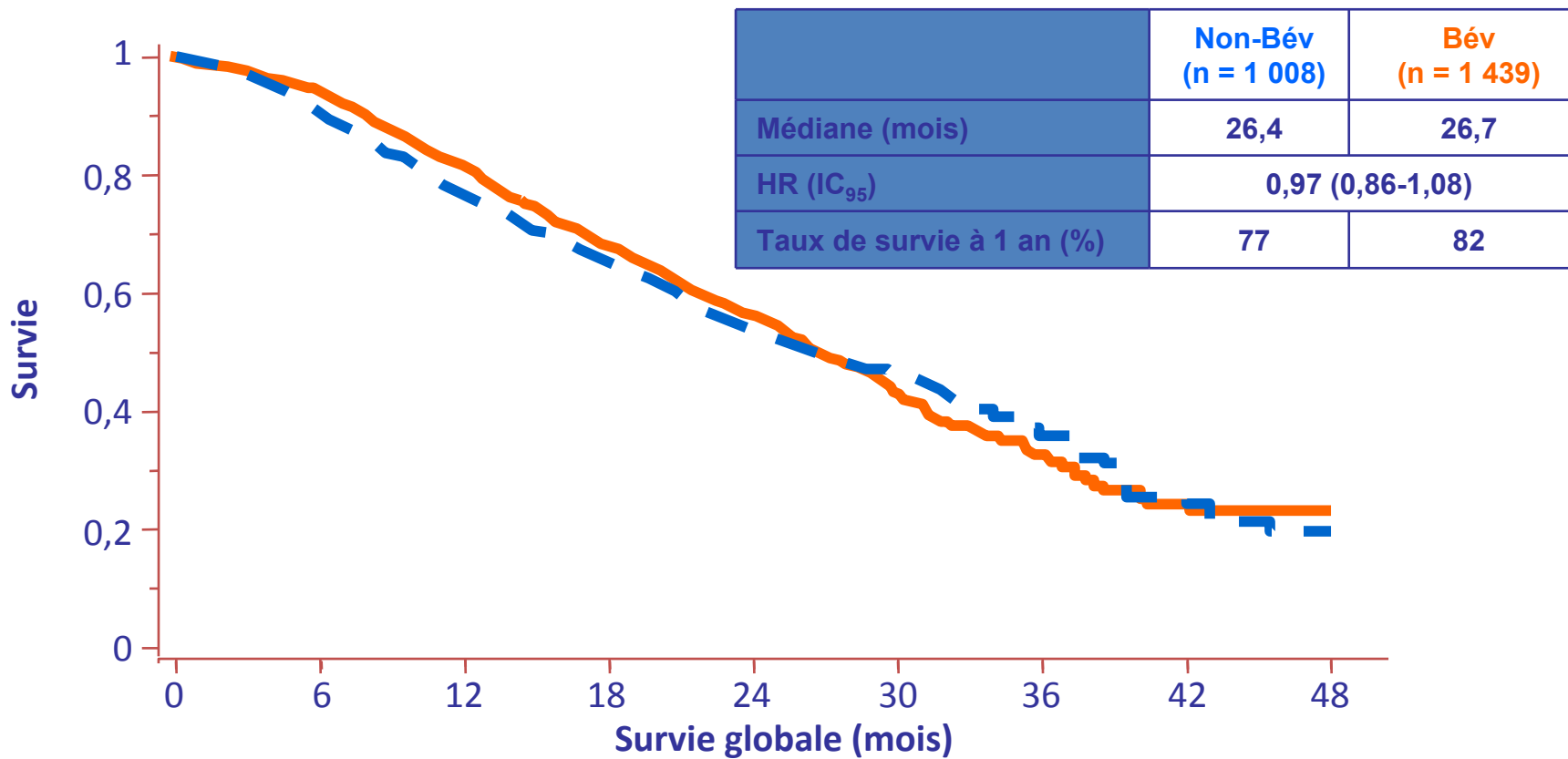
Patientes à risque (n)

— Non-Bév	1 008	680	464	210	111	38	18	9	1	0	0
— Bév	1 439	1 157	885	491	292	134	67	22	8	2	1

# Cancer du sein métastatique

Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacizumab

et de première ligne de chimiothérapie (4) : survie globale, ensemble de la population poolée



Patientes à risque (n)

— Non-Bév	1 008	892	746	621	426	178	51	19	8
— Bévacizumab	1 439	1 333	1 127	916	591	204	55	23	5

# FDA & Bevacizumab

- An FDA advisory committee recommended unanimously that [Avastin](#) no longer be used to treat breast cancer, saying that the risks of the drug far outweighed any benefits (June 2011)
- Medicare will continue to cover Avastin for breast cancer treatment even if U.S. Food and Drug Administration Commissioner Peggy Hamburg decides to withdraw Avastin for such use, according to Don McLeod, a spokesman for the Centers for Medicare and Medicaid.



# Tolérance & Toxicité

# RIBBON-1 : Résultats

*Evénements sélectionnés de grade  $\geq 3$*

	Capécitabine		Taxane		Anthracycline	
	PL (n = 201)	Bev. (n = 404)	PL (n = 102)	Bev. (n = 203)	PL (n = 100)	Bev. (n = 210)
Évènements hémorragiques	0.5	0.2	0	5.4	0	1.0
Neutropénie fébrile	0	0	2.0	8.4	5.0	3.8
Perforation GI	0	0	1.0	2.5	0	0
Hypertension	1.0	10.1	2.0	8.9	0	10.5
Dysfonctionnement systolique du ventricule gauche	0.5	1.5	0	2.5	6.0	6.2
Neutropénie	1.0	1.2	4.9	9.4	4.0	4.3
Protéinurie	0	2.2	0	3.9	0	2.9
Neuropathie sensorielle	0.5	3.0	8.8	8.4	0	0.5
TEV	3.5	5.0	4.9	2.0	1.0	2.9

TEV = Thrombo-embolie veineuse

# Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients

## A Meta-analysis

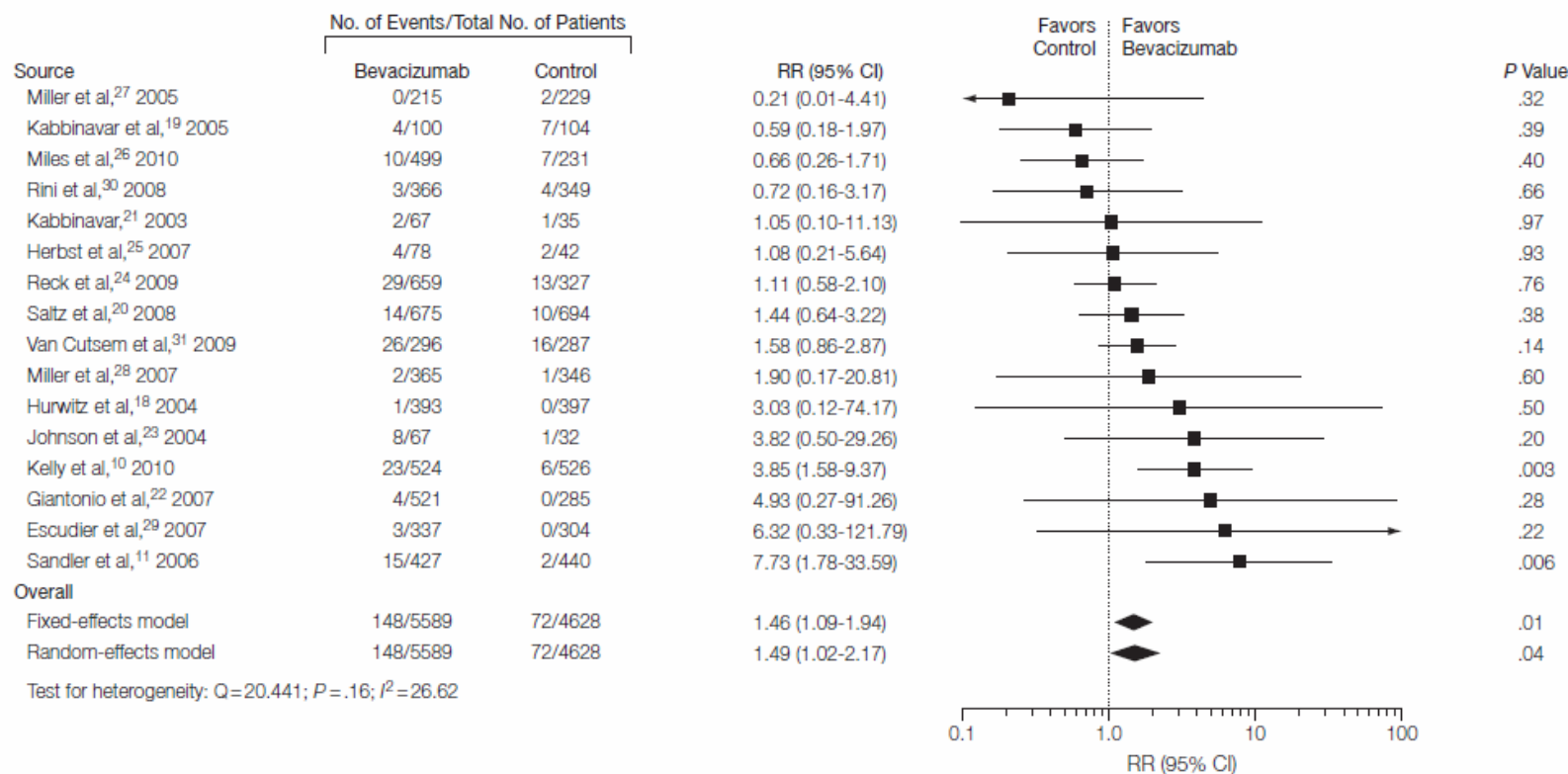
Vishal Ranpura, MD

Sanjaykumar Hapani, MD

Shenhong Wu, MD, PhD

**Context** Fatal adverse events (FAEs) have been reported in cancer patients treated with the widely used angiogenesis inhibitor bevacizumab in combination with chemotherapy. Currently, the role of bevacizumab in treatment-related mortality is not clear.

**Figure 2.** Relative Risk (RR) of Fatal Adverse Events Associated With Bevacizumab vs Control



# Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer.

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2012 Jul 11;7:CD008941.  
[Wagner AD](#), [Thomssen C](#), [Haerting J](#), [Unverzagt S](#)

- While significantly higher rates of adverse events (AEs) grade III/IV (odds ratio (OR) 1.77; 95% CI 1.44 to 2.18) and serious adverse events (SAEs) (OR 1.41; 95% CI 1.13 to 1.75) were observed in patients treated with bevacizumab, rates of treatment-related deaths were lower in patients treated with bevacizumab (OR 0.60; 95% CI 0.36 to 0.99).

# Autres anti angiogéniques

# Cancer du sein métastatique

Schéma des deux études SUN 1064 et SUN 1099 (1) :  
association du sunitinib et de la chimiothérapie

## SUN 1064

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i. v.  
J1-3 sem. + sunitinib 37,5 mg p.o.  
de J2 à J15/3 sem.  
(n = 296)

Docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i.v.  
J1/3 sem.  
(n = 297)

Pas CT antérieure pour métastase  
17 % sans CT adjuvante  
28 % < 12 mois d'intervalle libre  
20 % de triple-négatifs

## SUN 1099

Capécitabine 2 000 mg/m<sup>2</sup> i. v.  
J1-J14/3 sem. + sunitinib 37,5 mg p.o. en  
continu  
(n = 221)

Capécitabine 2 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.  
J1/3 sem.  
(n = 221)

78 % de CT antérieure pour métastase  
Ayant reçu des anthracyclines ou  
des taxanes  
27 % de triple-négatifs

CT : chimiothérapie ; i.v. : intraveineux ; p.o. : per os

# Cancer du sein métastatique

Schéma des deux études SUN 1064 et SUN 1099 (2) :  
association du sunitinib et de la chimiothérapie

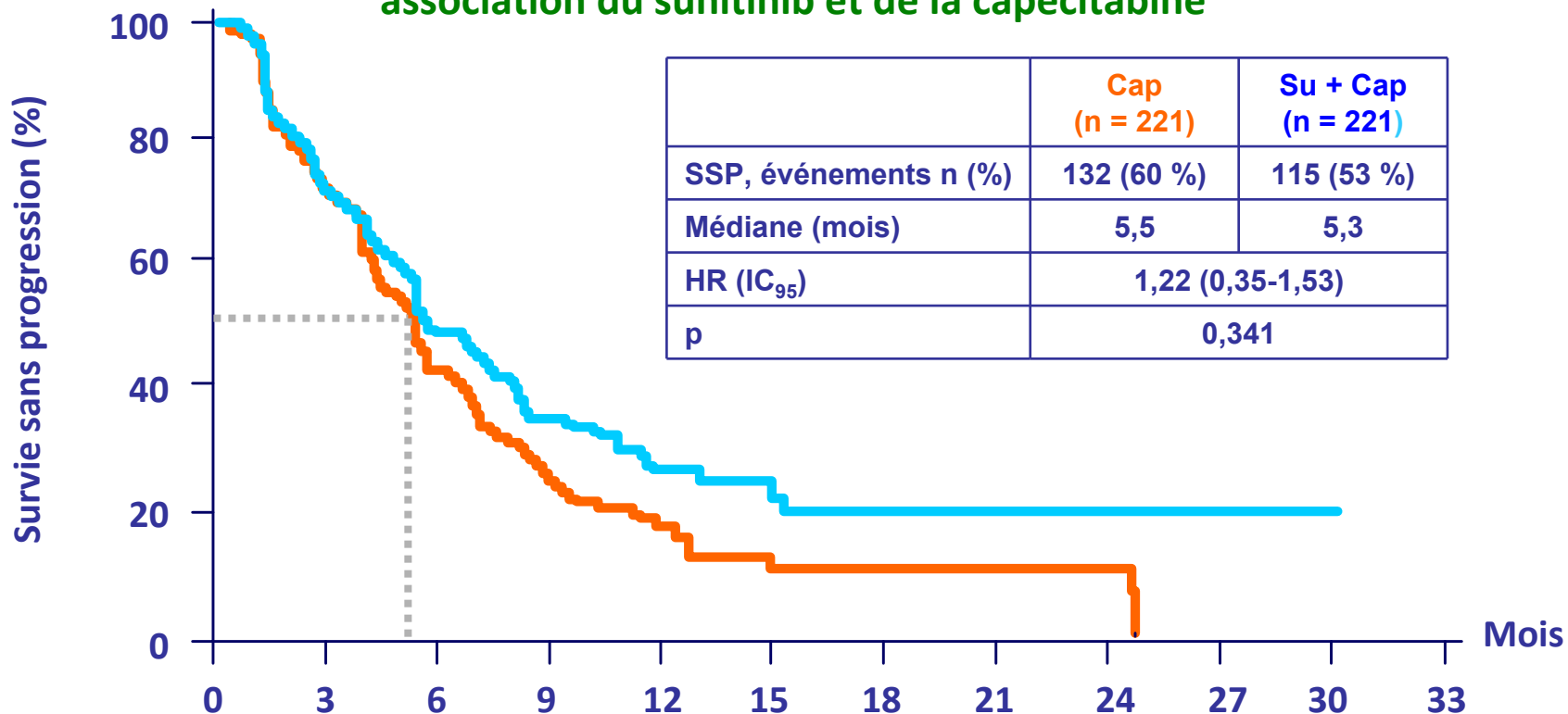
	SUN 1064 Bergh J. et al.		SUN 1099 Crown J. et al.	
<b>Traitement</b>	Doc	Doc + Su	Cap	Cap + Su
<b>Effectif (n)</b>	297	296	221	221
<b>Survie sans progression (mois)</b>	8,3	8,6	5,9	5,5
<b>Extra-total</b>	HR = 0,92 p = 0,29		HR = 1,22 p = 0,941	
<b>Réponse objective (%)</b>	48	58	18	19
	p = 0,016		NS	
<b>Survie globale (mois)</b>	25,5	24,8	16,5	16,4
	p = 0,904		p = 0,484	

Cap : capécitabine ; Doc : docétaxel ; Su : sunitinib

# Cancer du sein métastatique

Survie sans progression dans l'étude SUN 1099 (3) :

association du sunitinib et de la capécitabine



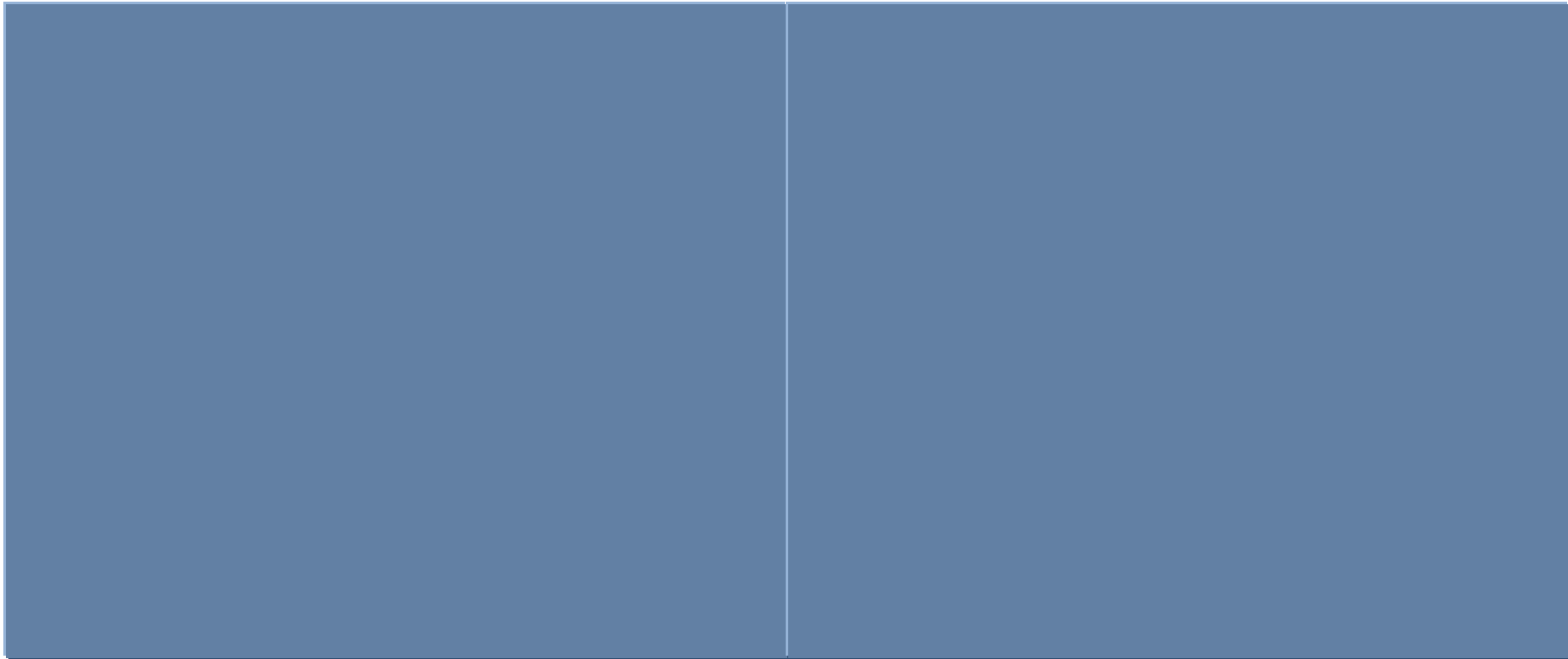
Patientes à risque (n)

Su + Cap	201	104	57	26	16	7	4	3	2	0	0
Cap	201	105	64	36	16	10	5	3	2	2	1

Cap : capécitabine ; SSP : survie sans progression ; Su : sunitinib



# Sorafenib in Combination With Capecitabine: An Oral Regimen for Patients With HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

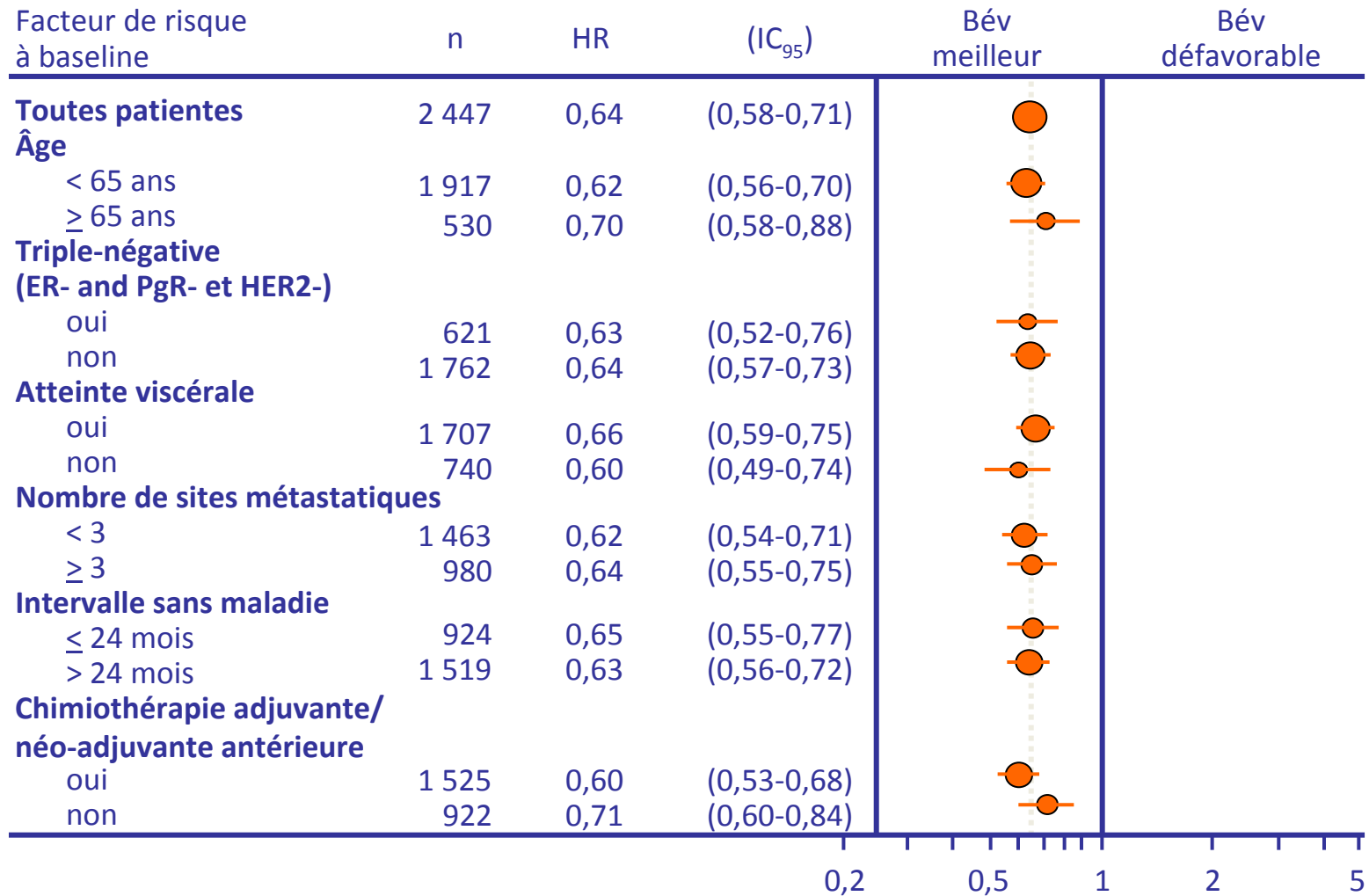


# Selection des patientes

- Tous les sous-groupes de patientes bénéficient de l'addition de bevacizumab
- Limits of these analysis ?
- Predictive factors of response ?
- Tumor biology
  - Inflammatory breast cancer ?
  - Triple negative breast cancer ?
- Host
  - VEGF Polymorphisms

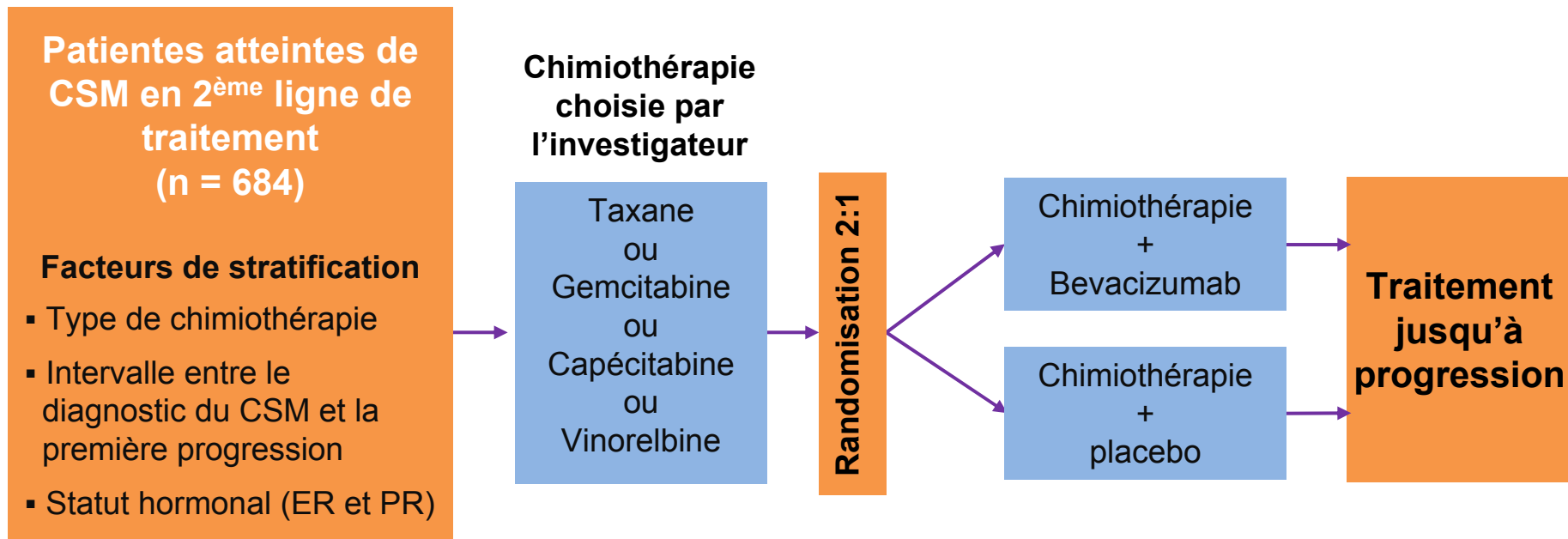
# Cancer du sein métastatique

## Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacicumab et de première ligne de chimiothérapie (3) : survie sans progression par sous-groupes



# RIBBON-2

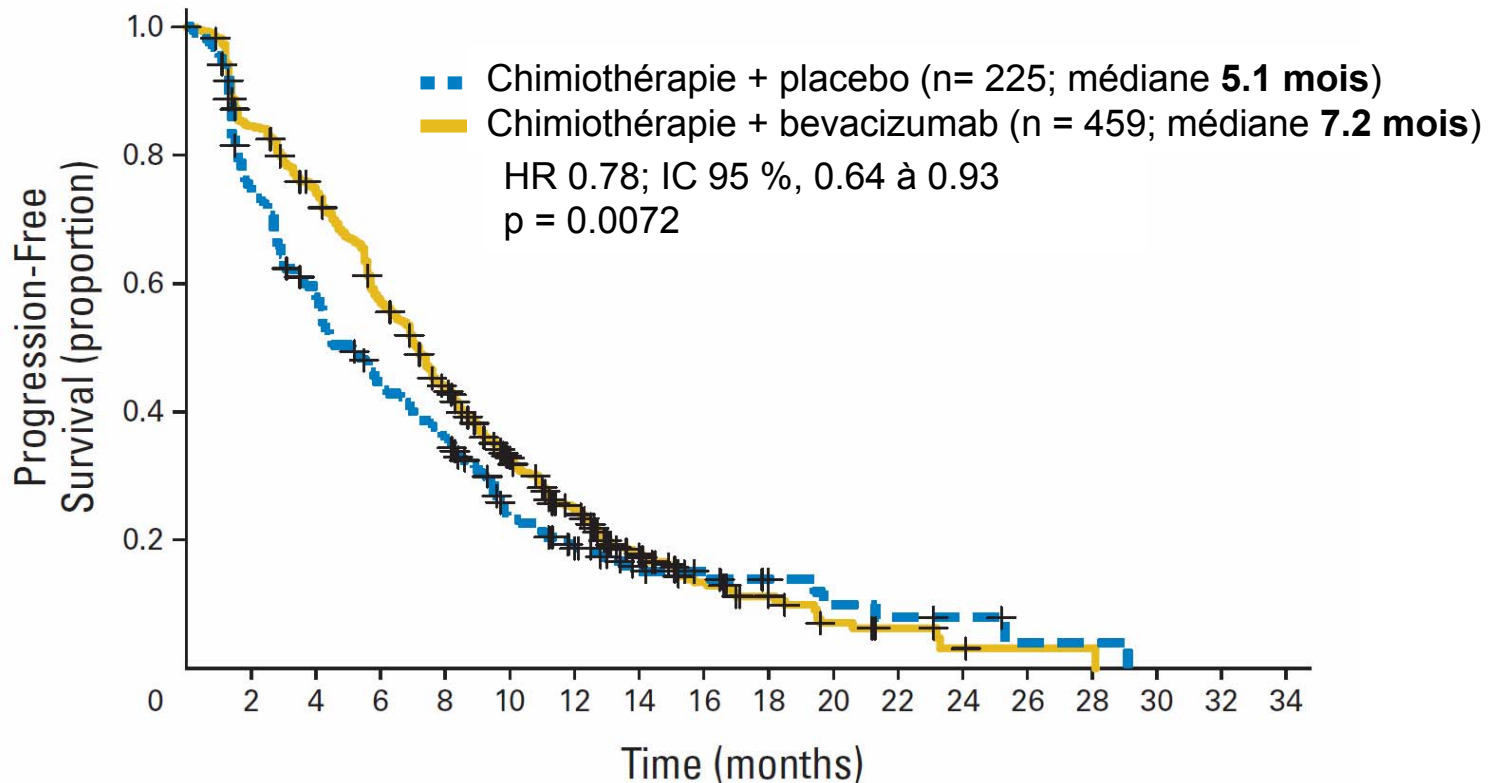
## Schéma de l'étude



- Taxanes (paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>/sem pendant 3 ou 4 sem ; paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, nab-paclitaxel 260 mg/m<sup>2</sup>, ou docétaxel 75–100 mg/m<sup>2</sup>/3 sem)
- Gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8/3 sem)
- Capécitabine (2000 mg/m<sup>2</sup> J1–14/3 sem)
- Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>/sem /3 sem)
- Bevacizumab ou placebo (15 mg/kg/3 sem ou 10 mg/kg/2 sem, déterminé selon le protocole de chimiothérapie)

# RIBBON-2

## *Survie sans progression (ITT)*

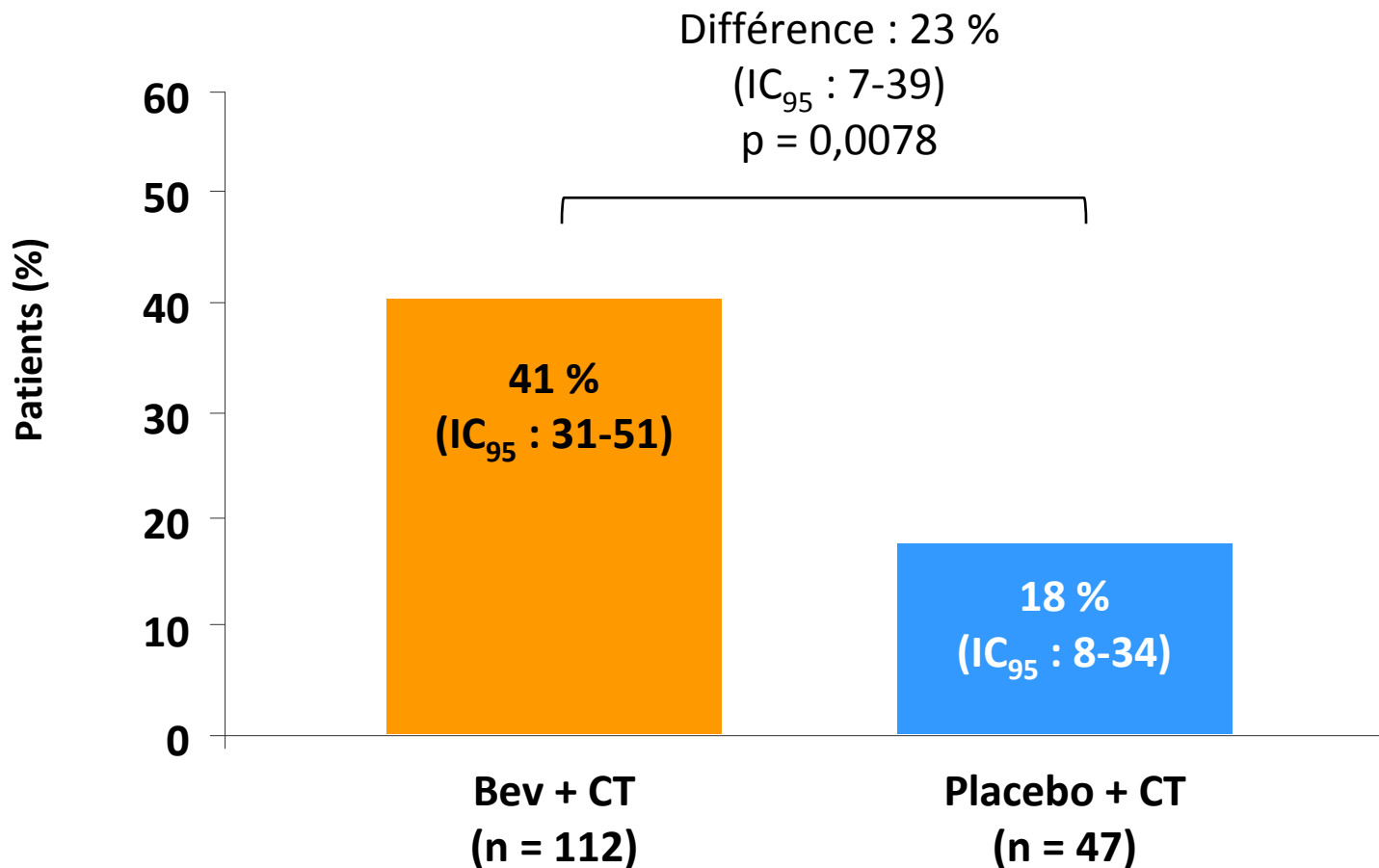


No. at risk

Chemotherapy + placebo	225	165	129	93	77	44	33	19	12	8	5	4	3	1	1	0	0	0
Chemotherapy + bevacizumab	459	381	334	254	190	130	87	47	27	18	9	5	2	1	1	0	0	0

## Etude Ribbon-2 dans la population des tumeurs triple négatives

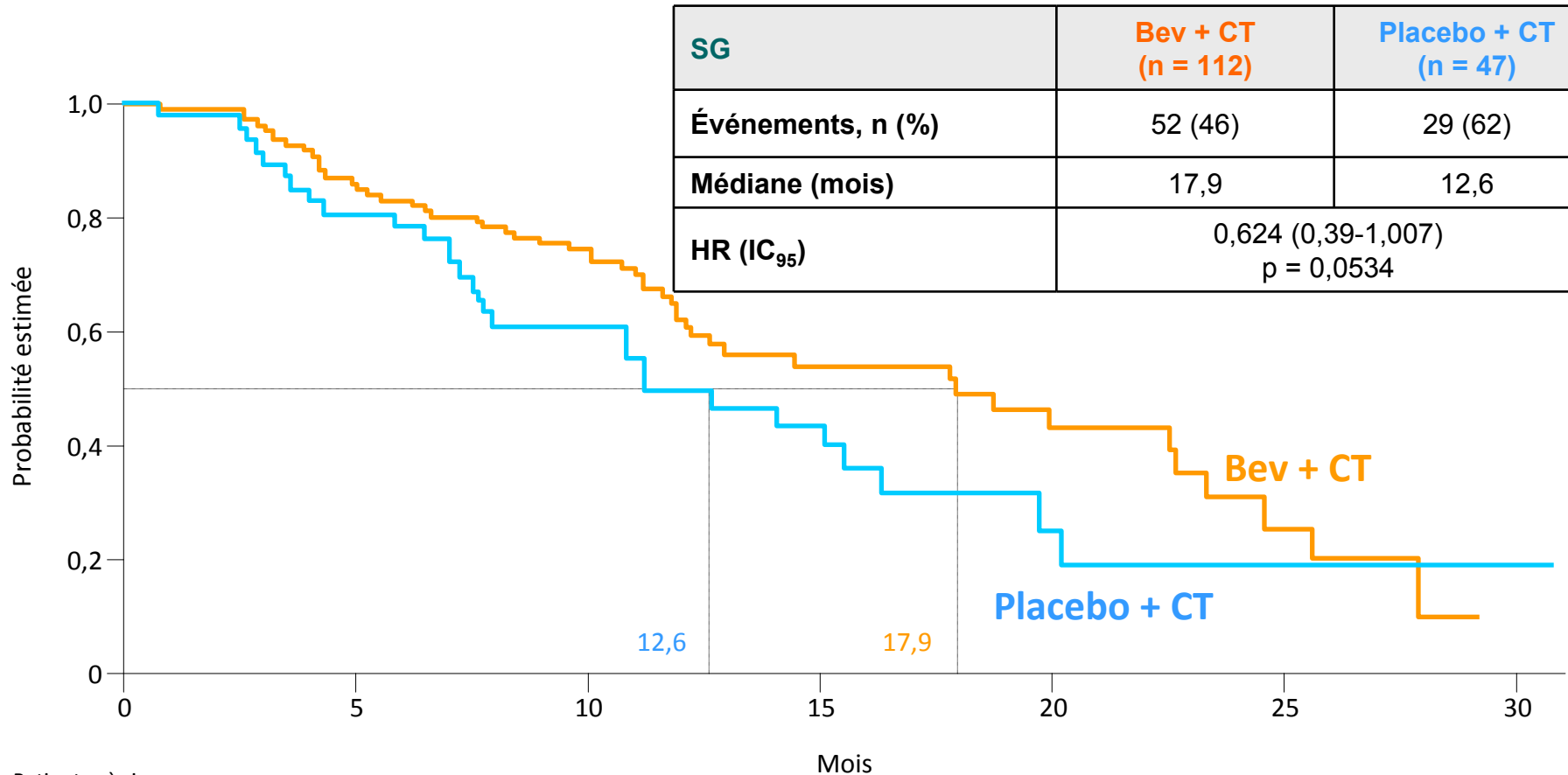
### Réponse objective



# Etude Ribbon-2 dans la population des tumeurs triple négatives

## Survie globale (analyse intermédiaire)

SG	Bev + CT (n = 112)	Placebo + CT (n = 47)
Événements, n (%)	52 (46)	29 (62)
Médiane (mois)	17,9	12,6
HR (IC <sub>95</sub> )	0,624 (0,39-1,007) p = 0,0534	



Patientes à risque

Bev + CT	112	92	73	27	14	5
Placebo + CT	47	38	25	14	4	2

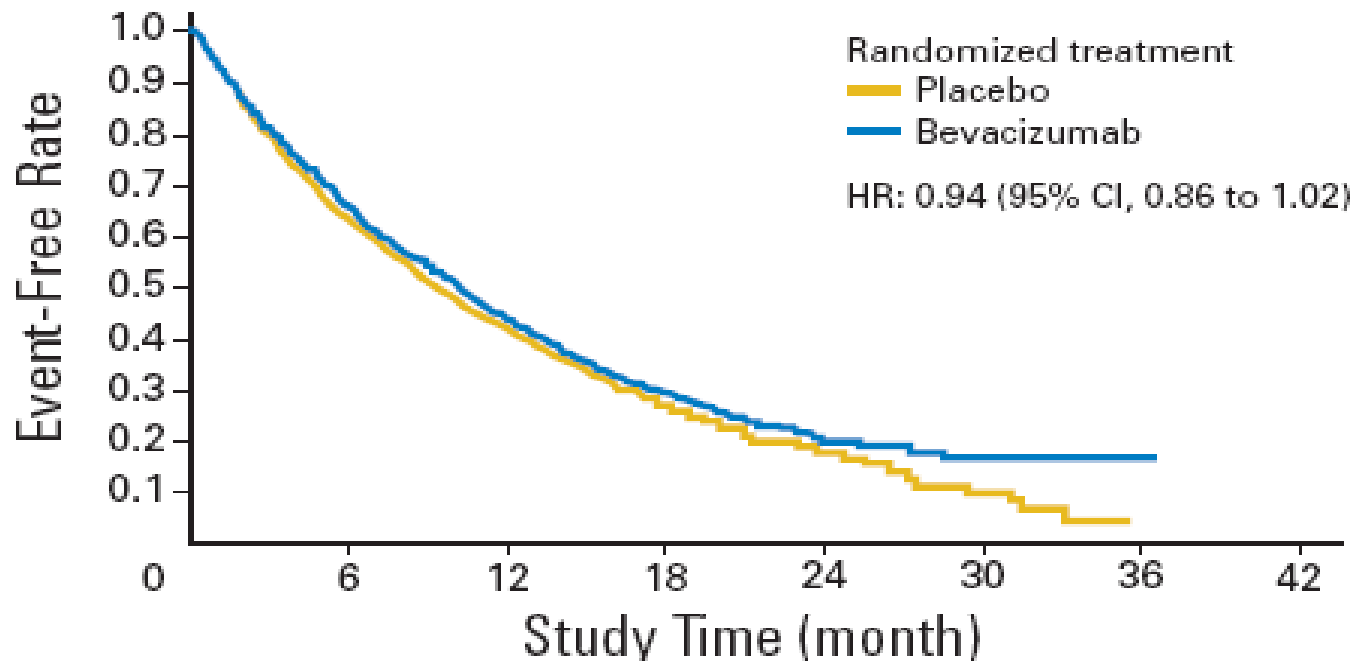
# Durée du traitement

- Jusqu'à la progression ?
- Après la progression?
  - Open phase of RIBBON1
  - Follow-up
- Effet rebond ?
  - Induction of tumor-independent circulating proangiogenic factors may occur after discontinuation of angiogenic blockade, possibly resulting in rapid tumor regrowth
  - No trends with longer follow-up in the different studies
  - Same observation in other pathologies



# Disease Course Patterns After Discontinuation of Bevacizumab: Pooled Analysis of Randomized Phase III Trials

David Miles, Nadia Harbeck, Bernard Escudier, Herbert Hurwitz, Leonard Saltz, Eric Van Cutsem, Jim Cassidy, Barbara Mueller, and Florin Sirzén



# ATHENA – Bevacizumab $\geq$ 1 an

**21% (473) des patients d'ATHENA ont reçu Avastin pendant  $\geq$ 1 an**

## Profil des patientes

Les patients ayant reçu Avastin pendant  $\geq$ 1 an avaient une maladie souvent indolente. Cependant, 63% des patientes avaient  $>$  3 sites métastatiques, 29% des métastases hépatique et 16% un TNBC.

## Tolérance

Le traitement prolongé par Avastin n'a pas majoré le taux d'évènements indésirables et aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

## Efficacité

TTP (médiane, mois) : 19,9 mois (18,9 – 21,8 mois)

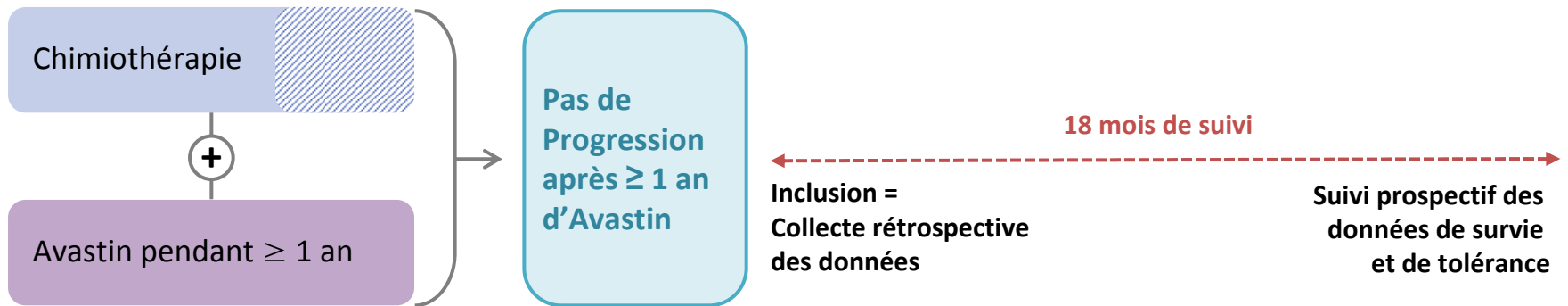
OS (médiane, mois) : 29,6 mois (IC95% 27,4 – 31,8 mois)

**Conclusion : L'analyse des patients traités par Avastin pendant plus d'un an suggère que ces patients peuvent bénéficier d'Avastin pendant une longue période sans augmentation de la toxicité et avec un contrôle de la maladie à long terme encourageant.**

# • COLOMBE

## • COhort LOng responders Metastatic Breast canCEr

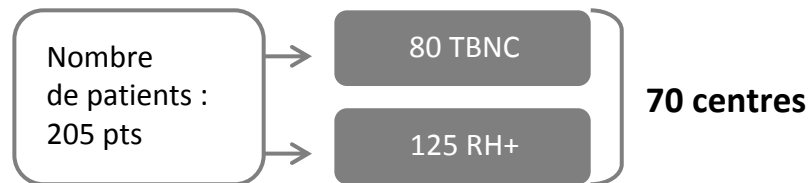
### 1L HER2- mBC



Type d'étude :  
Etude observationnelle (cohorte ambispective), nationale, multicentrique.

Population :  
– patients adultes ;  
– cancer du sein métastatique ou localement avancé ;  
– traités en 1<sup>ère</sup> ligne par Avastin pendant au moins 12 mois ;  
– sans progression durant au moins 12 mois après le début du traitement par Avastin.

Promoteur : Roche



AGENDA

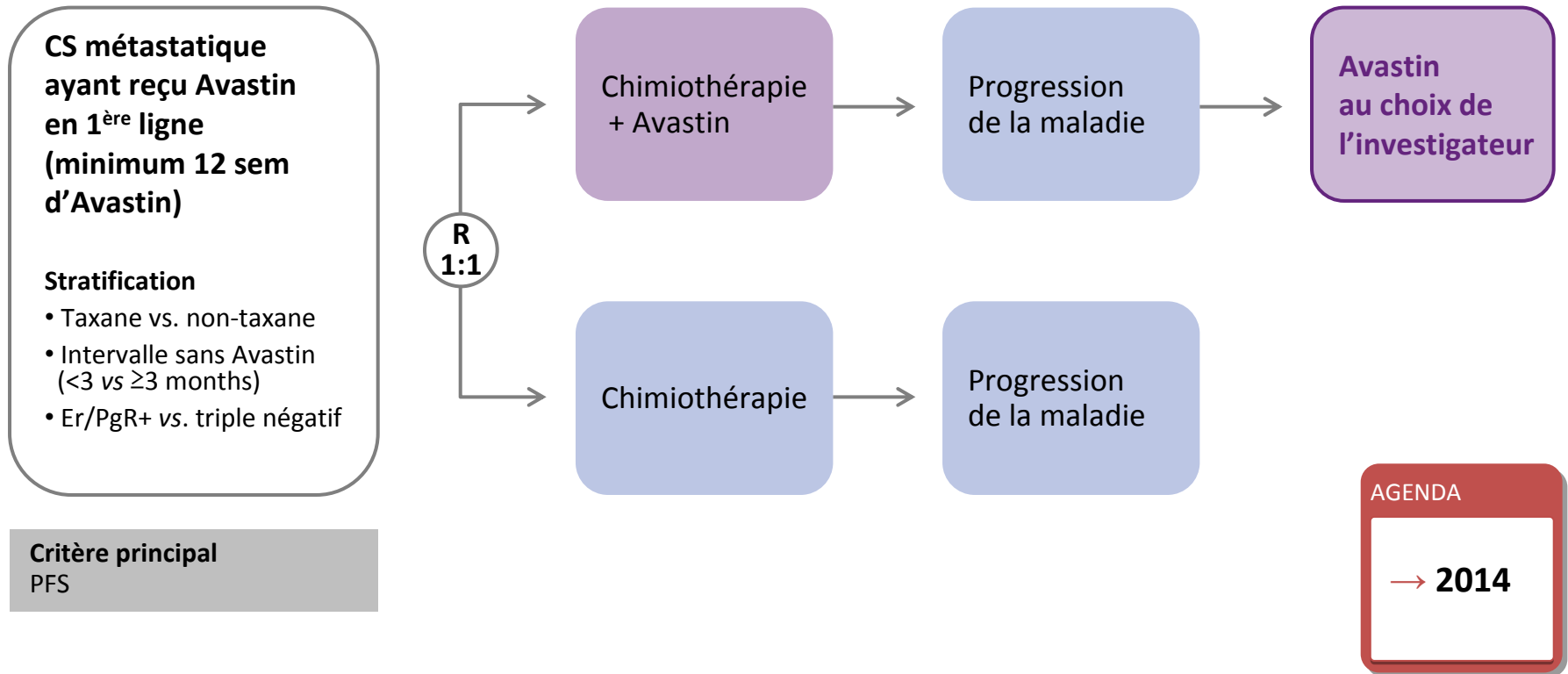
2012

→ ESMO

# • TANIA (MO 22998)

## • Treatment Across multiple LiNes wIth Avastin

Étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de la poursuite ou de la réintroduction du bevacizumab en association à une chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein localement récidivant ou métastatique après un traitement de première ligne par chimiothérapie et bevacizumab.

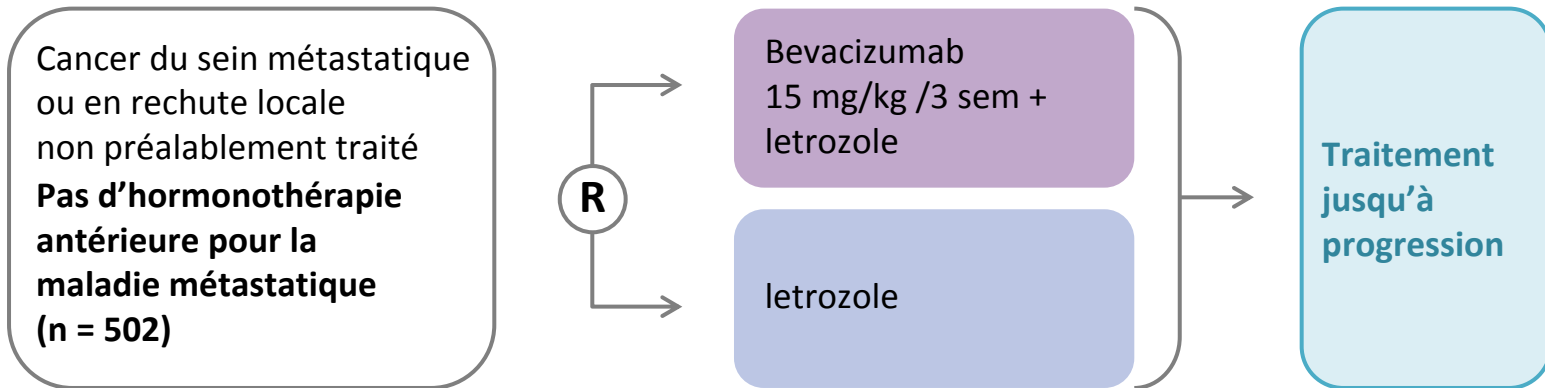


# Association avec l'hormonothérapie

# • CALGB

## • Design de l'étude

Étude multicentrique, randomisée, de phase III



Critères de stratification :

- lésion mesurable (oui/non) ;
- intervalle sans maladie (DFI)  
(du diagnostic initial jusqu'à la première  
progression) : ≤ 24 mois ou > 24 mois.

PI : M Dickler

FPI : Sep 2008

LPI : Q3/2012

### Critère principal

Survie Sans Progression

### Critères secondaires

SSP à 6 et 12 mois, SG, TTF,  
ORR, durée (RD), CBR,  
tolérance, Survie à 3 ans

### Critères tertiaires

biomarqueurs prédictifs  
de toxicité, d'efficacité  
(CEC, CTC, VEGF, CYP2D6,  
CYP19, SNPs)

**Amendement 13 mai 2011**

Étude en ouvert (tamoxifène  
et placebo sont supprimés)

AGENDA

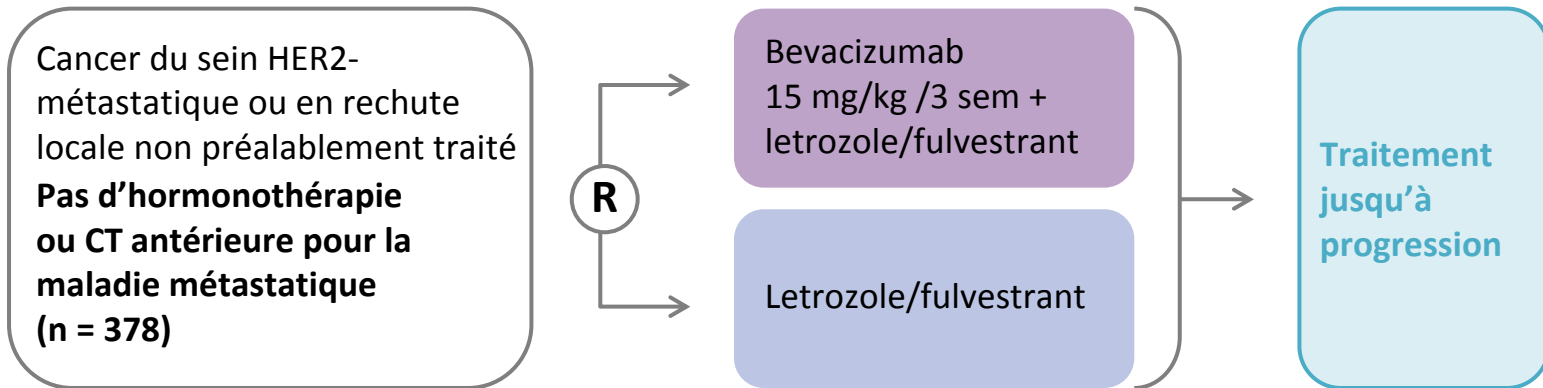
**2012**

→ SABCS

- LEA

- Design de l'étude

Étude multicentrique, randomisée, de phase III



Critères de stratification :

- antécédent d'hormonothérapie avec un inhibiteur d'aromatase (oui/non) ;
- nombre de sites impliqués (un vs multiple) ;
- lésion mesurable vs non mesurable ;
- pays participant (Espagne vs Allemagne).

Coordinateurs :

Dr. Miguel Martín, Dr. Juan de la Haba,  
Dr. Sibylle Loibl.

Période d'inclusion : Q4 2007- Q4 2010.

Durée anticipé de suivi : 24 mois.

Date estimée de fin d'étude : Q1 2014.

**Critère principal**

Survie Sans Progression

**Critères secondaires**

SSP à 6 et 12 mois, SG, TTF, ORR, durée (RD), CBR, tolérance, Survie à 3 ans

**Critères tertiaires**

biomarqueurs prédictifs de toxicité, d'efficacité (CEC, CTC, VEGF, CYP2D6, CYP19, SNPs)

AGENDA

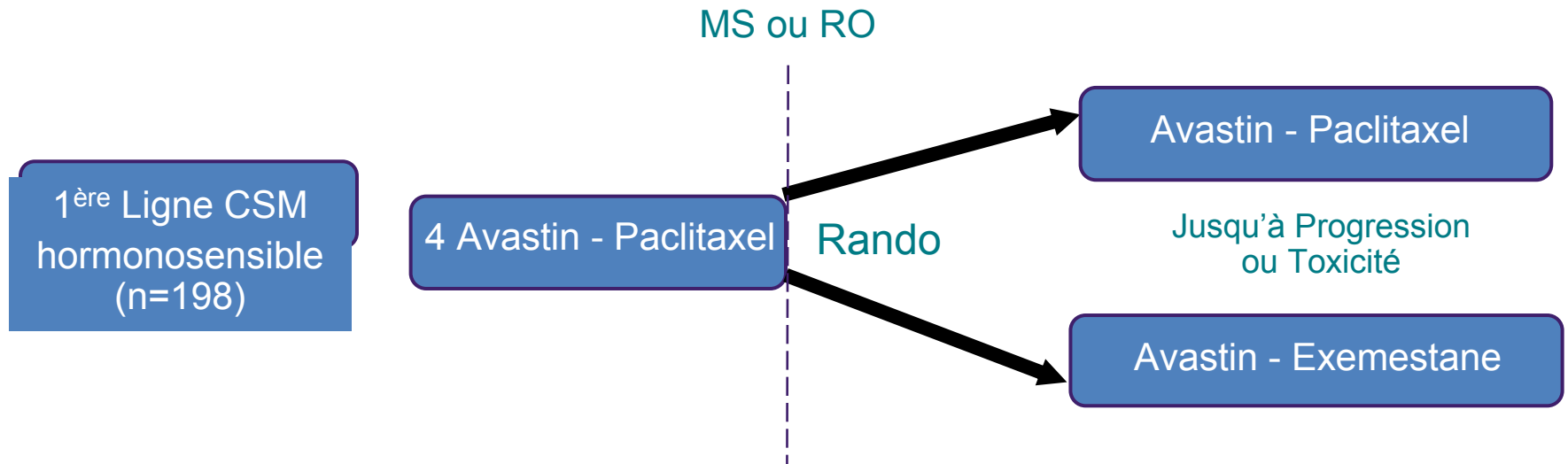
**2012**

→ SABCS



AROBASE (ML)

**Entretien HER2-/RH+**

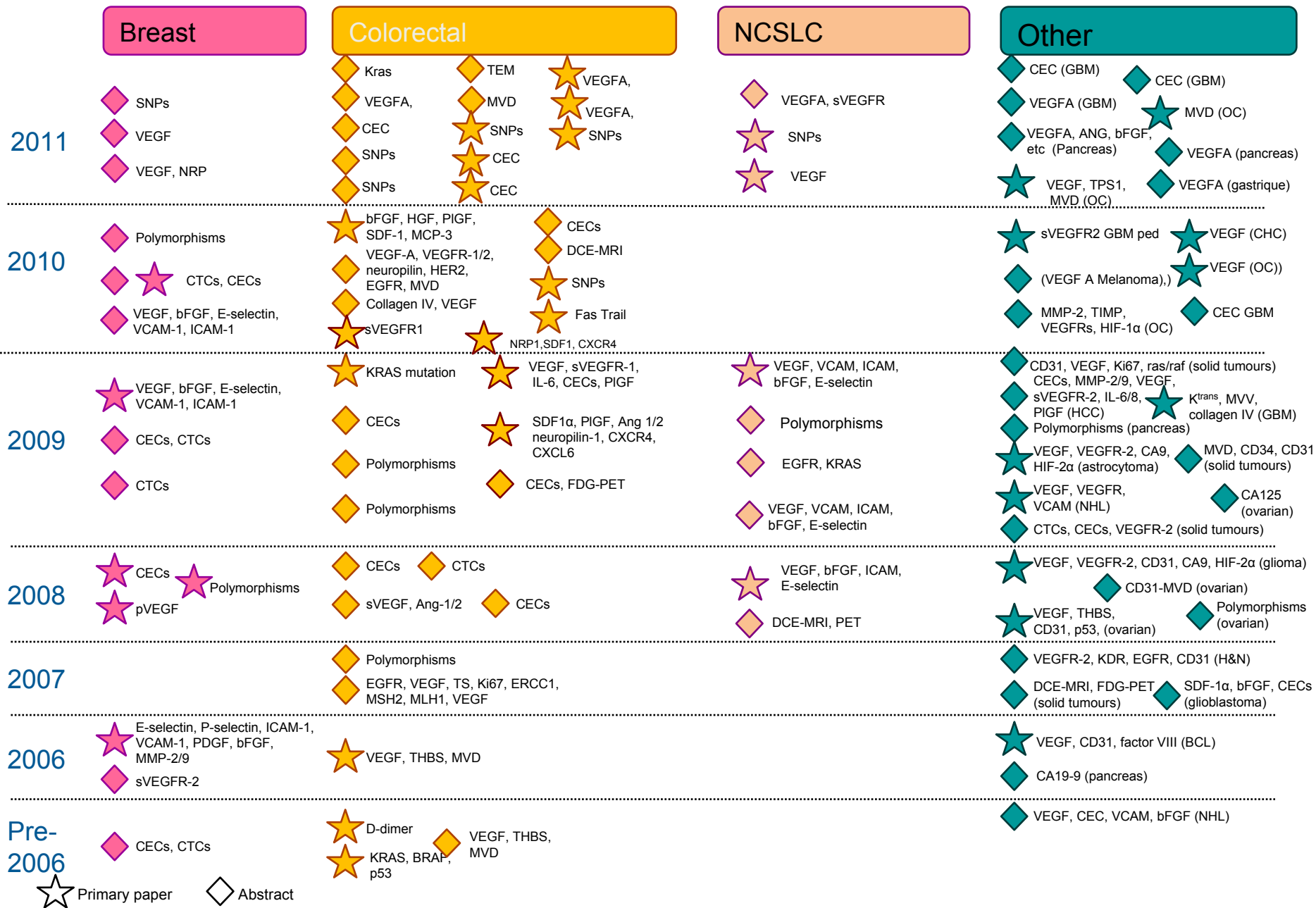


Objectif Principal: Survie sans progression



# Perspectives

# Données publiées dans la recherche de biomarqueurs pour bevacizumab



Primary paper
 Abstract

# Recherche de biomarqueurs pour Bevacizumab

marqueurs qui pourraient avoir une valeur prédictive



## Plasma:

- ▶ un taux élevé de pVEGFA à baseline:
  - AVADO (Cancer du sein métastatique L1)<sup>1</sup>; AVAGAST (cancer gastrique L1)<sup>2</sup> ; AVITA (cancer du pancréas L1)<sup>3</sup>
  - Valeur pronostique démontrée dans d'autres types tumoraux, mais pas toujours prédictive<sup>4</sup>.
  
- ▶ un taux élevé de pVEGFR2 :
  - AVADO (Cancer du sein métastatique L1)<sup>1</sup> et AVITA (cancer du pancréas L1)<sup>3</sup>
  
- ▶ un taux bas de ICAM-1 :
  - ECOG 4599, AVAIL (Poumon)<sup>4</sup>
  
- ▶ un taux élevé de bFGF :
  - AVAIL (Poumon)<sup>5</sup>
  
- ▶ une diminution des taux de E-selectin :
  - ECOG 4599 (Poumon)<sup>4</sup>

1. Miles SABCS 2010; 2. Shah ESMO 2011;

3. Van Cutsem ESMO 2011; 4. Bernaards ASCO 2010

5. Dowlati et al. Clin Cancer Res 2008;14:1407-12

6 Leighl et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7:558 (Abstr. 9172)

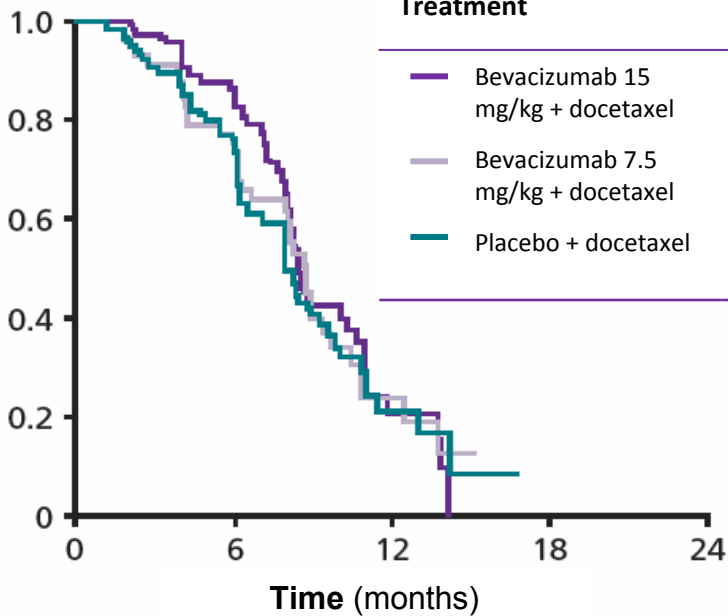
# AVADO

## *PFS according to VEGF-A plasma level*

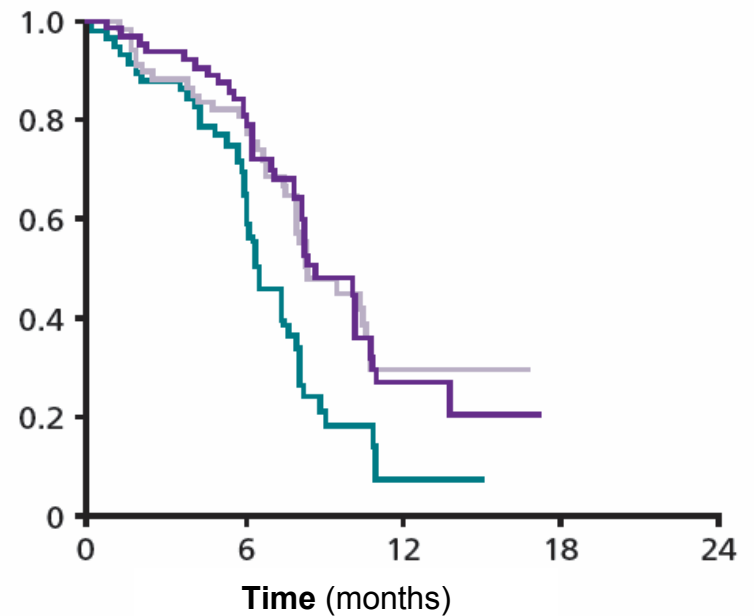
VEGF-A low

VEGF-A high

Probability



Probability

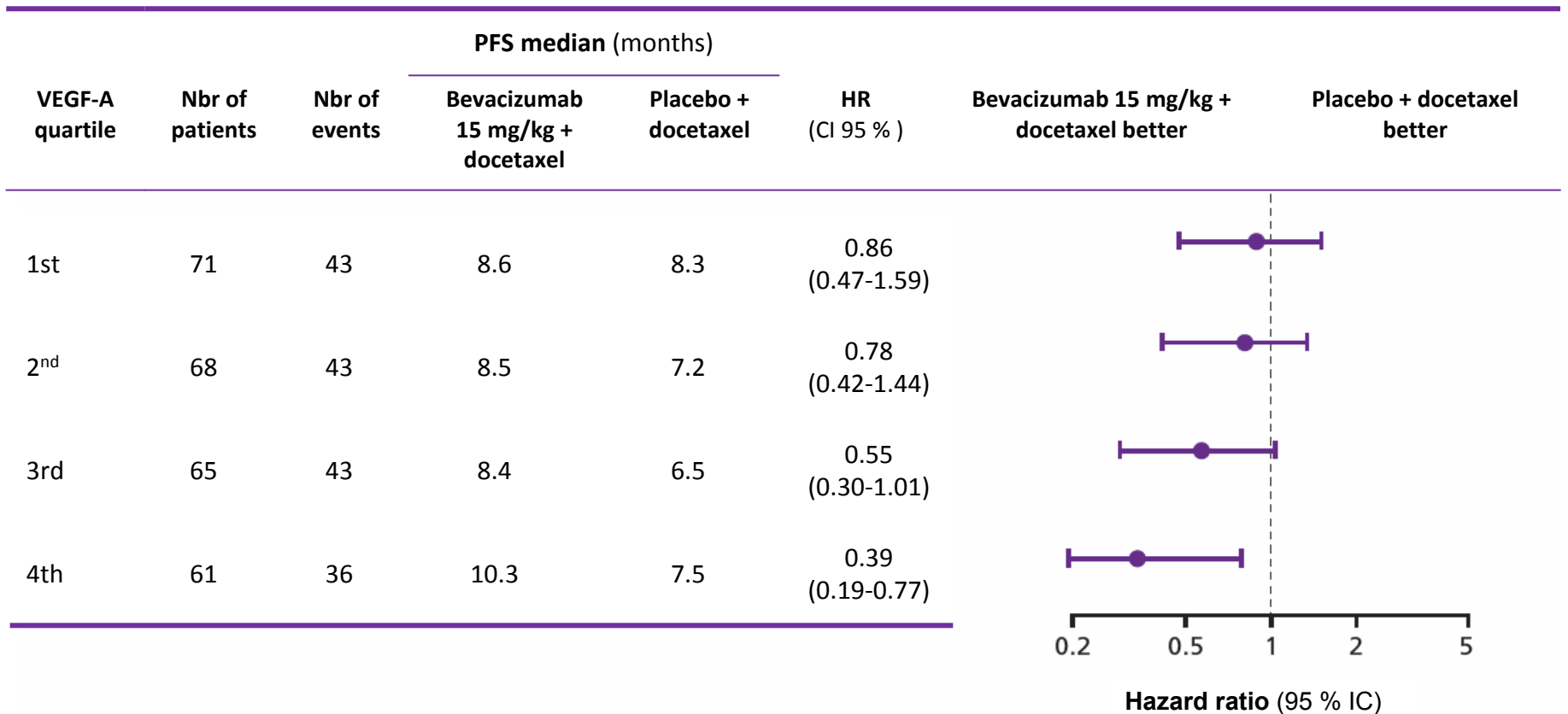


Number at risk	0	6	12	18	24
68	52	6	0	0	0
58	40	5	0	0	0
66	45	5	0	0	0

Number at risk	0	6	12	18	24
65	50	8	0	0	0
69	51	2	0	0	0
57	36	1	0	0	0

# AVADO

## *PFS according to VEGF-A quartile*



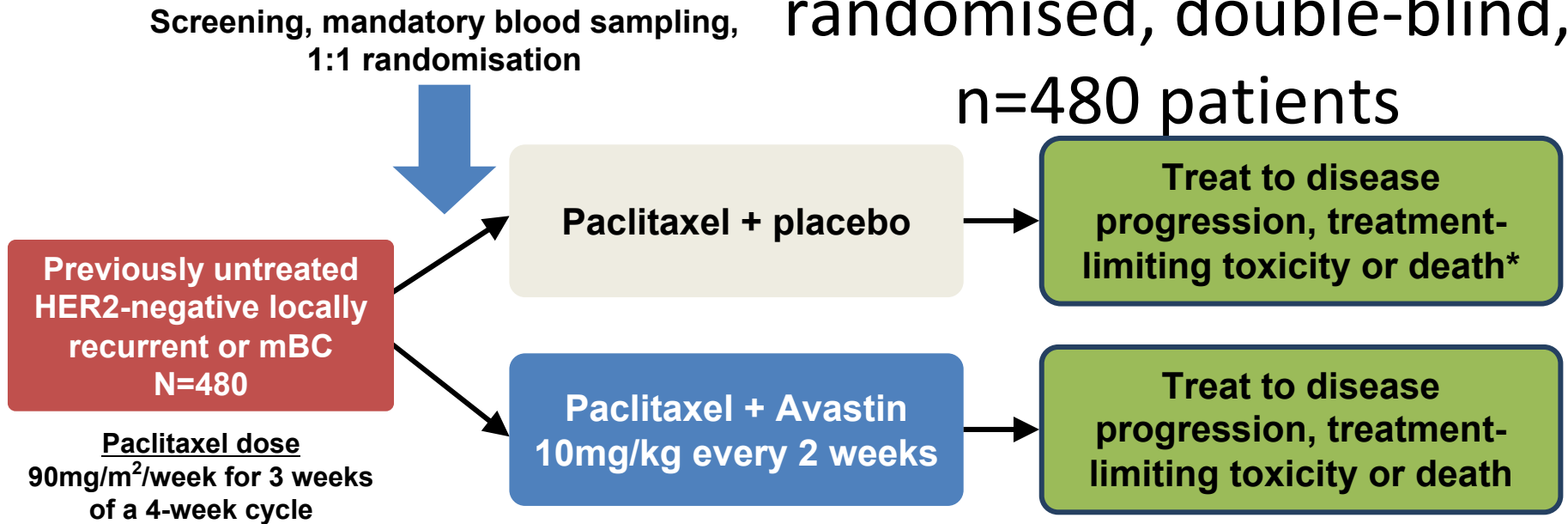
# G025632

## MERiDiAN

**Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of Avastin and associated biomarkers, in combination with paclitaxel compared with paclitaxel plus placebo as first-line treatment of patients with HER2-negative metastatic breast cancer**

# MERIDIAN

Study design: phase III,  
randomised, double-blind,  
n=480 patients



- Stratification factors
  - Plasma VEGF-A level (low, high)
  - Prior adjuvant chemotherapy (yes, no)
  - Hormone receptor status (positive, negative)
  - Region (Asia, North America/Europe, other)
- Primary objective
  - To evaluate the efficacy of Avastin plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel, by
    - PFS in the ITT population (investigator-assessed)
    - PFS in ITT patients with high plasma VEGF-A levels (investigator-assessed)

# Recherche de biomarqueurs pour Avastin

marqueurs qui pourraient avoir une valeur prédictive



## Tissu tumoral :

- ▶ un taux bas de neuropiline :
  - NO16966 (Cancer colorectal métastatique L1)
  - AVF2119g (Cancer du sein métastatique L2/L3)
  - AVAGAST (Non-Asians) (gastrique)
  
- ▶ un taux élevé de CD31 :
  - NO16966 (colorectal L1)





# Recherche de biomarqueurs pour Avastin

marqueurs qui pourraient avoir une valeur prédictive



## ADN : Polymorphismes

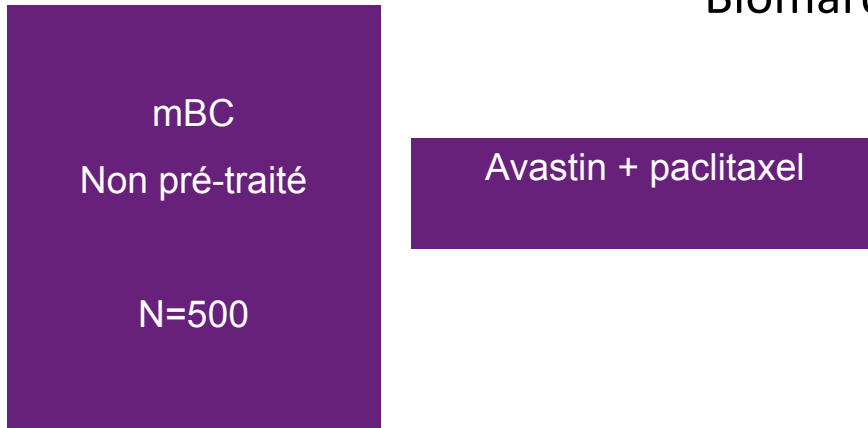
- Les génotypes *VEGF -2578 AA & VEGF -1154 AA* :
  - ECOG 2100 (cancer du sein L1)<sup>1</sup>
- L'allèle *rs9582036-A* du *VEGFR-1* :
  - AVITA (Pancréas L1)<sup>2</sup>

1. Schneider et al. J Clin Oncol 2008;28:4672-78

2 Lambrechts et al. Eur J Cancer 2009;7(Suppl.3):{abstr. 1618A

# COMET

## Cohorte prospective Avastin + Paclitaxel avec Recherche de Biomarqueurs



- Etude Soutien Recherche
- Promoteur : UNICANCER
- Objectif
  - Identifier les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité d'Avastin, de l'échappement au traitement et de la réponse au traitement.

### Axes de recherche biomarqueurs



CEC/CTC



Métabolites sériques /  
facteurs immuns circulants



Pharmacogénétique



Graisse viscérale

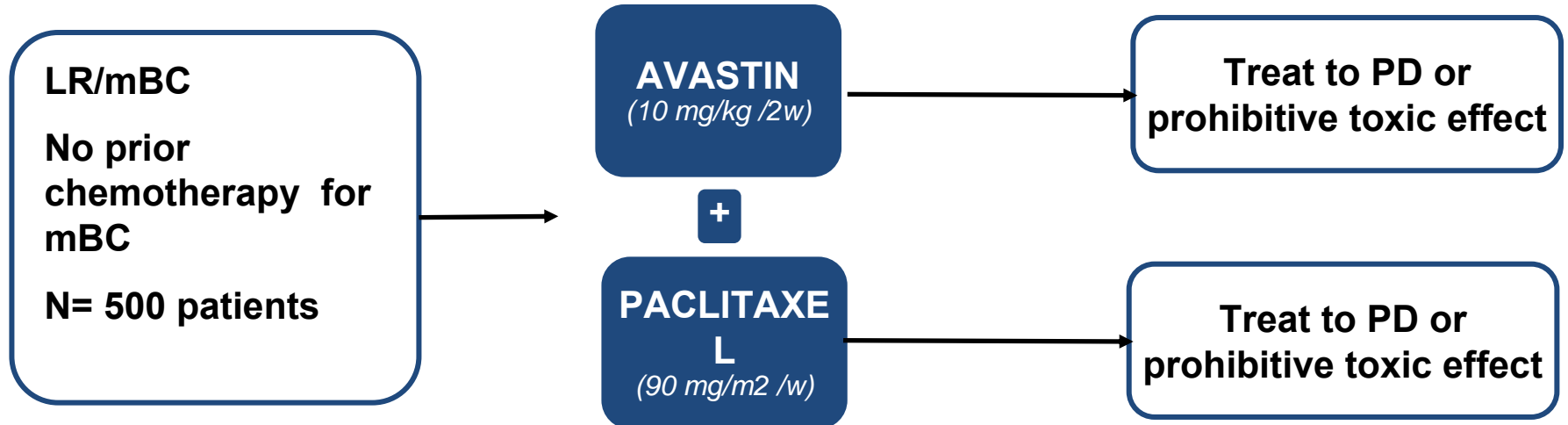


Qualité de vie



testing moléculaire

# DESIGN of COMET2



8 biomarker projects

*Prospective study validating biological predictive factors and imaging response to bevacizumab (AVASTIN®) combined to chemotherapy with weekly paclitaxel in the 1st line treatment of metastatic breast cancer patients*

20 centers  
FPI : Q1 2012  
Follow-up : 2 years  
LPI : Q1 2014  
Data analysis : Q1 2016



# Avastin

Principales études en cours

## Métastatique

### HER2-

**AROBASE**  
RH+  
Avastin + chimio

**A-TAXEL**  
TN  
Avastin + Xeloda +  
Taxol

**IMELDA**  
Maintenance  
Avastin

**TANIA**  
Après  
progression  
Chimio ± Avastin

**COLOMBE**  
Longues  
répondeuses  
Chimio ± Avastin

### HER2+

**AVEREL**  
Herceptin + Taxotère  
± Avastin

**HAX**  
Herceptin + Avastin  
+ Xeloda

**MERIDIAN**  
Avastin taxol  
Stratif. VEGF A

**Cohorte  
UNICANCER**  
Avastin taxol  
BIOMARQUEURS

## Adjuvant

### HER2-

**BEATRICE**  
TN  
Anthras ± Taxotère ±  
Avastin

**TolÉRAB**  
Tolérance  
Radiothérapie  
± Avastin

### HER2+

**BETH**  
N+ ou N- HR  
Chimio + Herceptin ±  
Avastin

## Néoadjuvant

### HER2-

**BEVERLY 1**  
inflammatoire  
Avastin + chimio

### HER2+

**BEVERLY 2**  
inflammatoire  
Chimio + Herceptin +  
Avastin

**AVATAXHER**  
Herceptin + Taxotère ±  
Avastin

# Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer.

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2012 Jul 11;7:CD008941.  
[Wagner AD](#), [Thomssen C](#), [Haerting J](#), [Unverzagt S](#)

- The overall patient benefit from adding bevacizumab to first- and second-line chemotherapy in metastatic breast cancer can at best be considered as modest. It is dependent on the type of chemotherapy used and limited to a prolongation of PFS and response rates in both first- and second-line therapy, both surrogate parameters.
- In contrast, bevacizumab has no significant impact on the patient-related secondary outcomes of OS or QoL, which indicate a direct patient benefit. For this reason, the clinical value of bevacizumab for metastatic breast cancer remains controversial.

# Molecular Epidemiology of the Metastatic Disease: Disease Segmentation + Decreased Incidence

