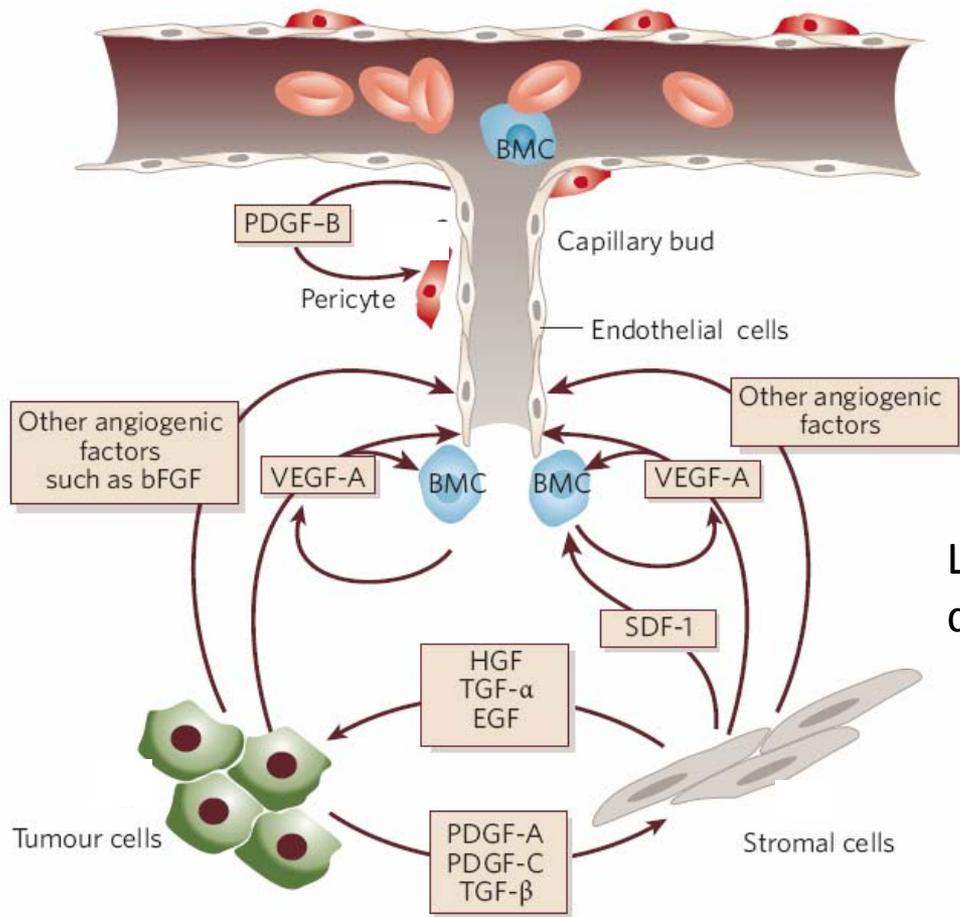


Cancer du sein métastatique HER2 négatif : actualités et perspectives de la place des anti-angiogéniques

Jean-Yves Pierga

Département d'Oncologie médicale
Institut Curie

Complexité de l'angiogenèse

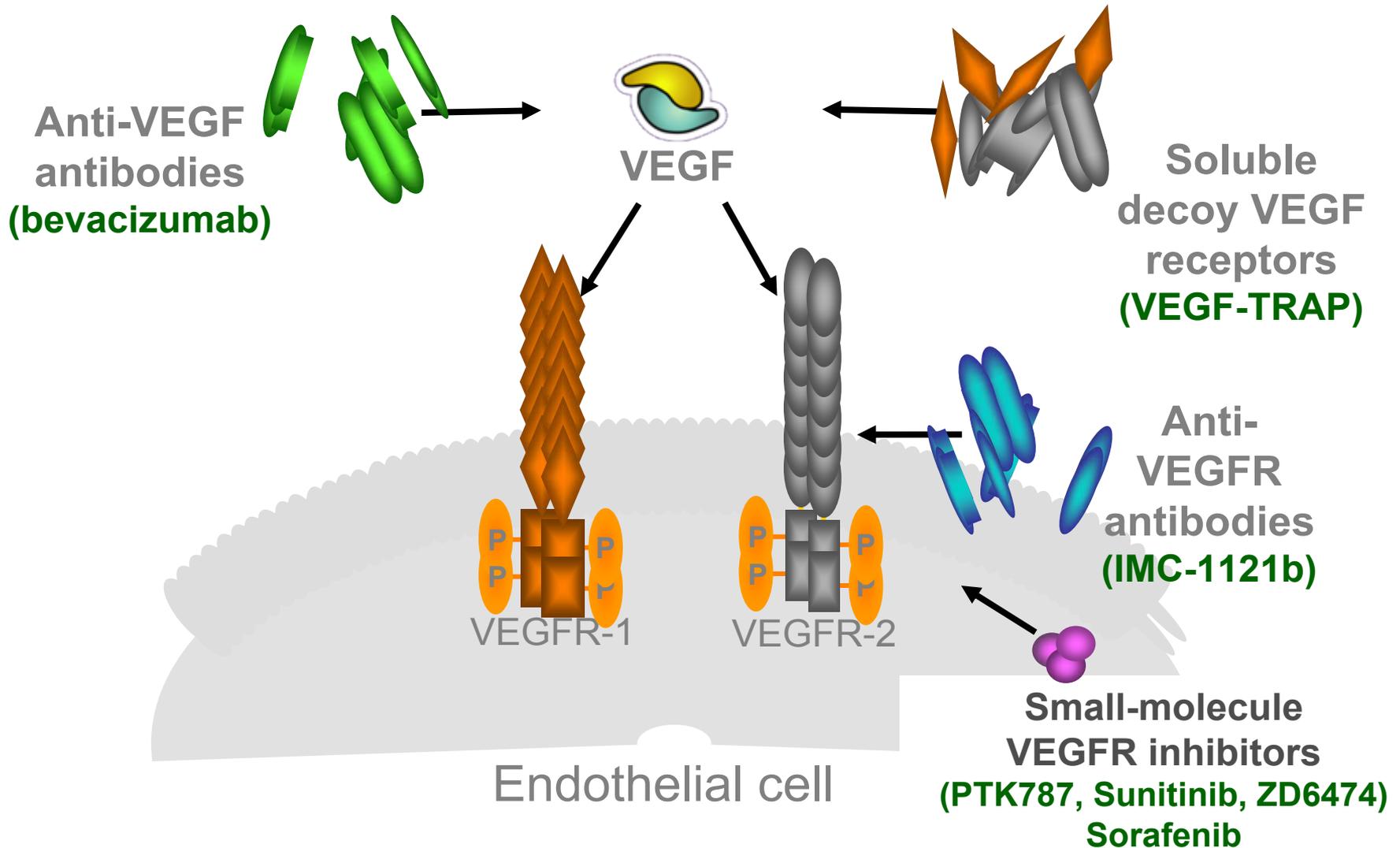


- Interactions complexes entre les facteurs pro et antiangiogéniques
- Interactions complexes entre les cellules tumorales, stromales et endothéliales

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

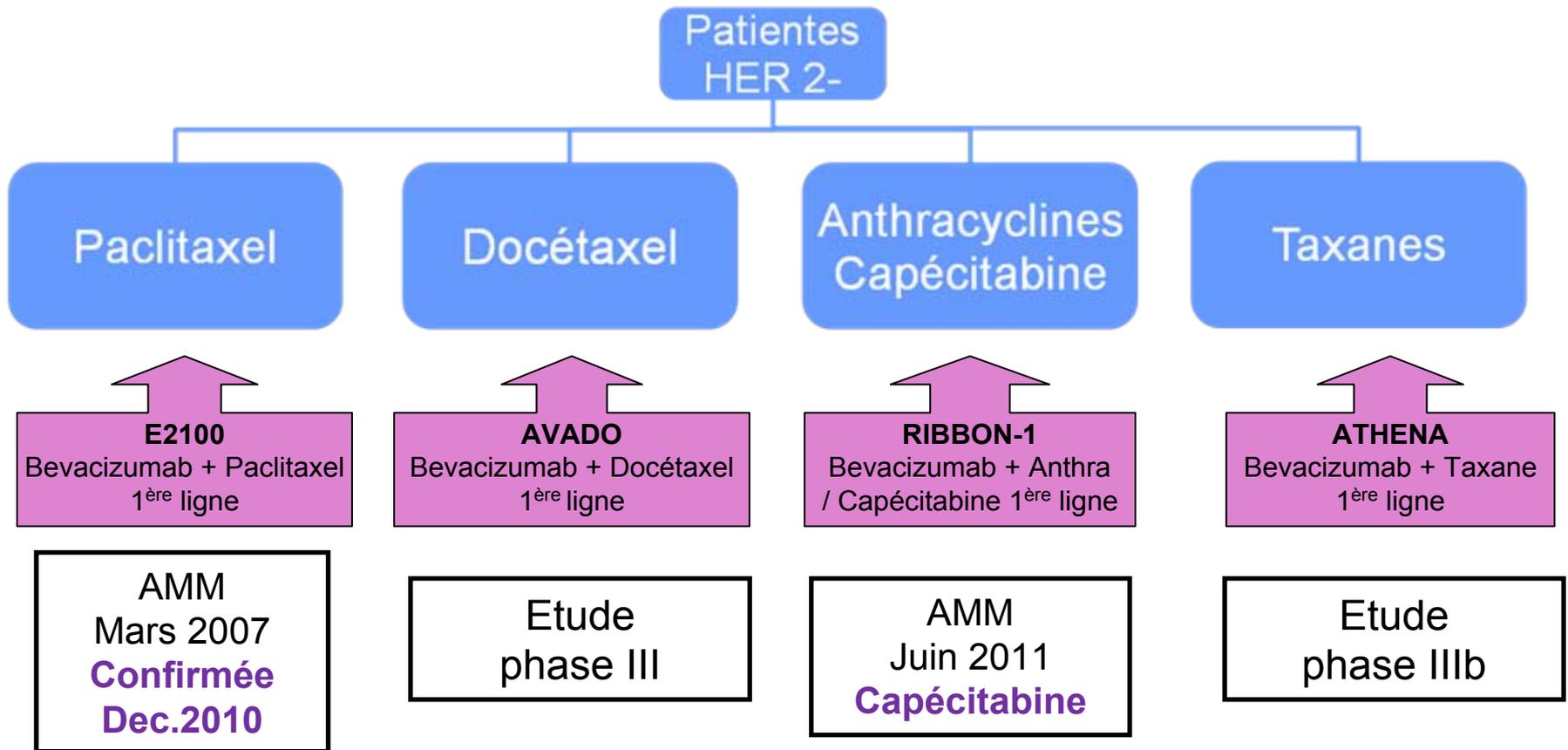
Anti angiogéniques et cancers

Multiple agents



Bevacizumab en 1^{ère} 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 ₉₅) 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 | |

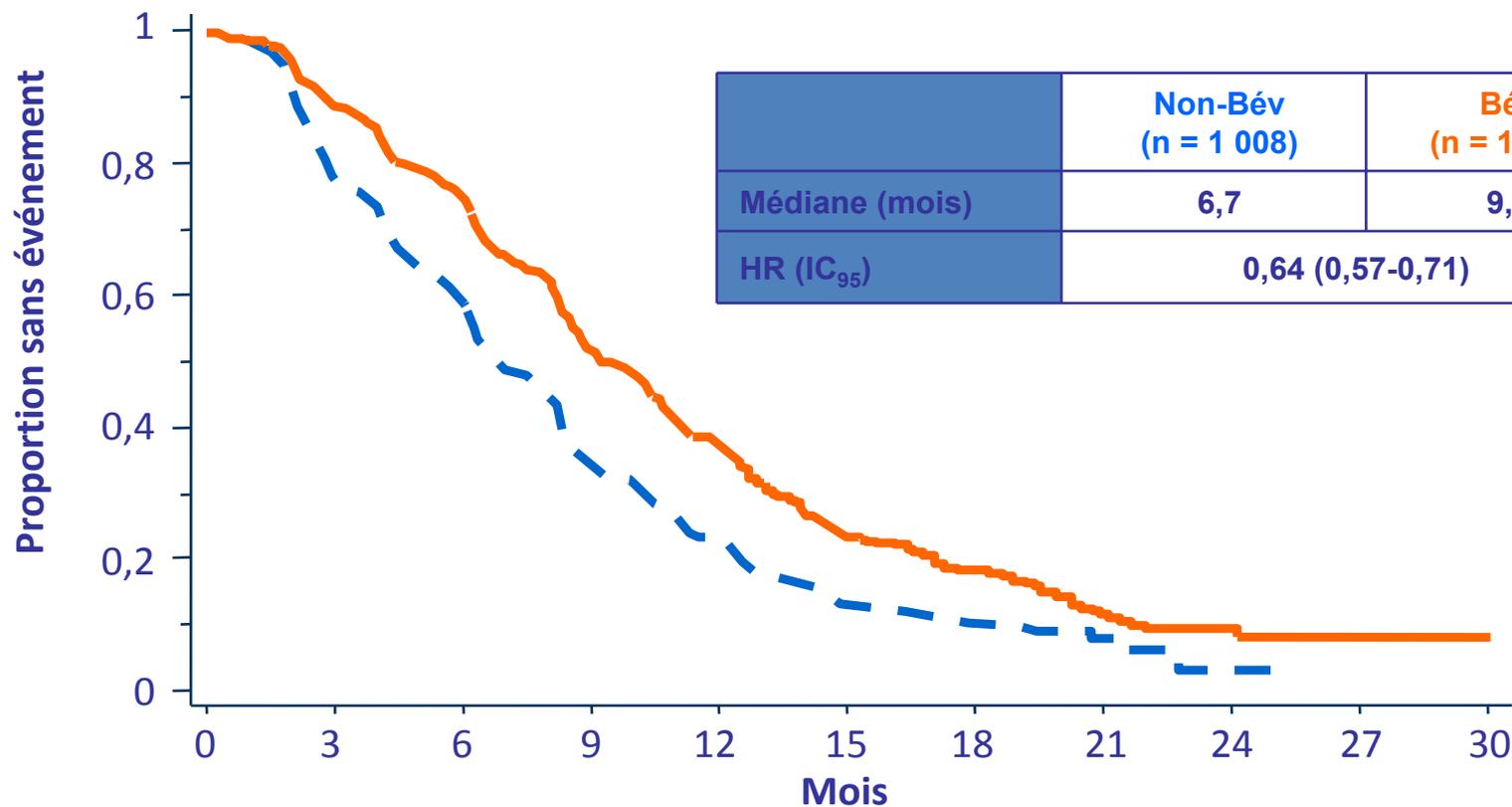
Bév : bévacizumab ; Cap : capécitabine ; SSP : survie sans progression ; Tax/anthra : taxane/anthracycline

* 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



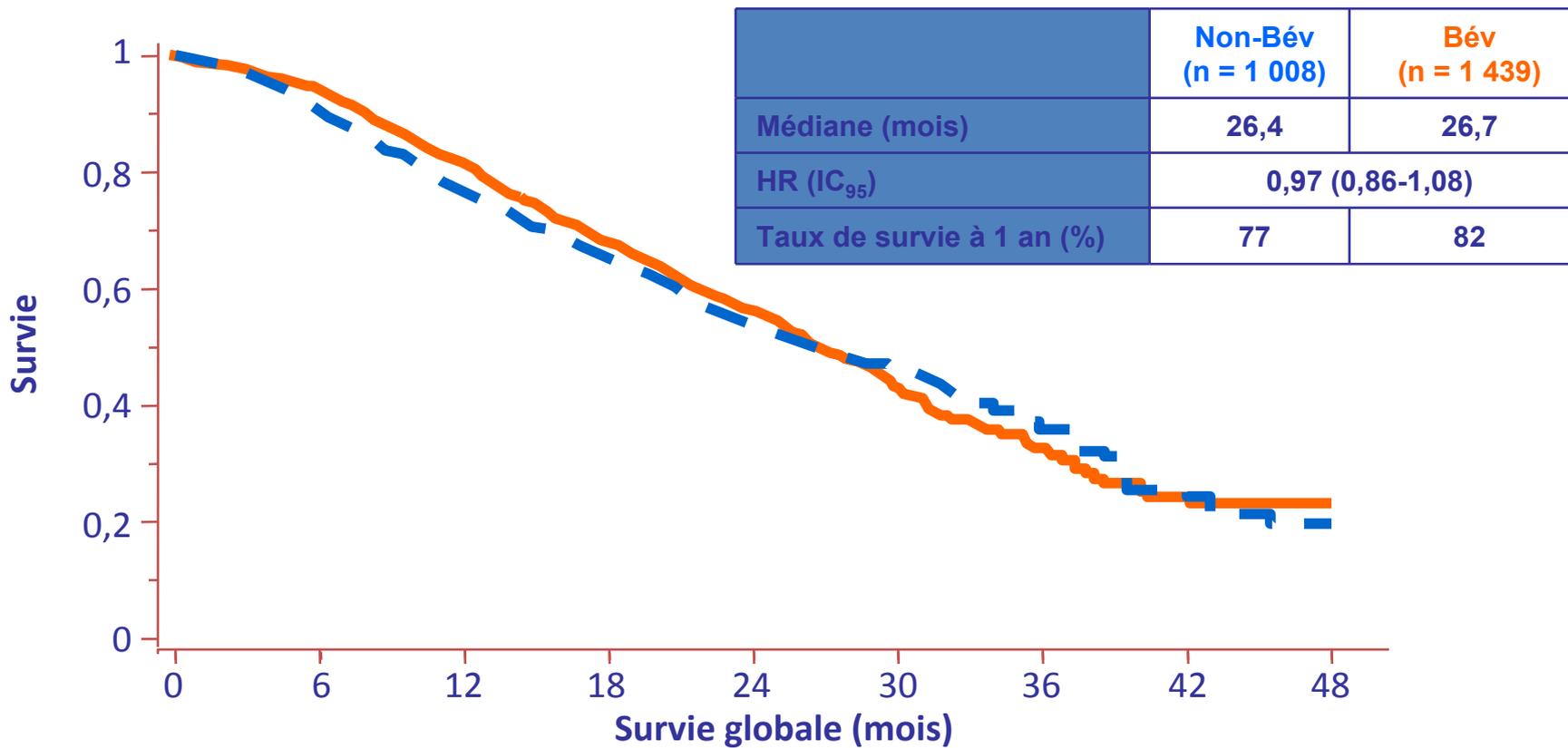
Patientes à risque (n)

| | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| — 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

El sélectionnés de grade ≥ 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

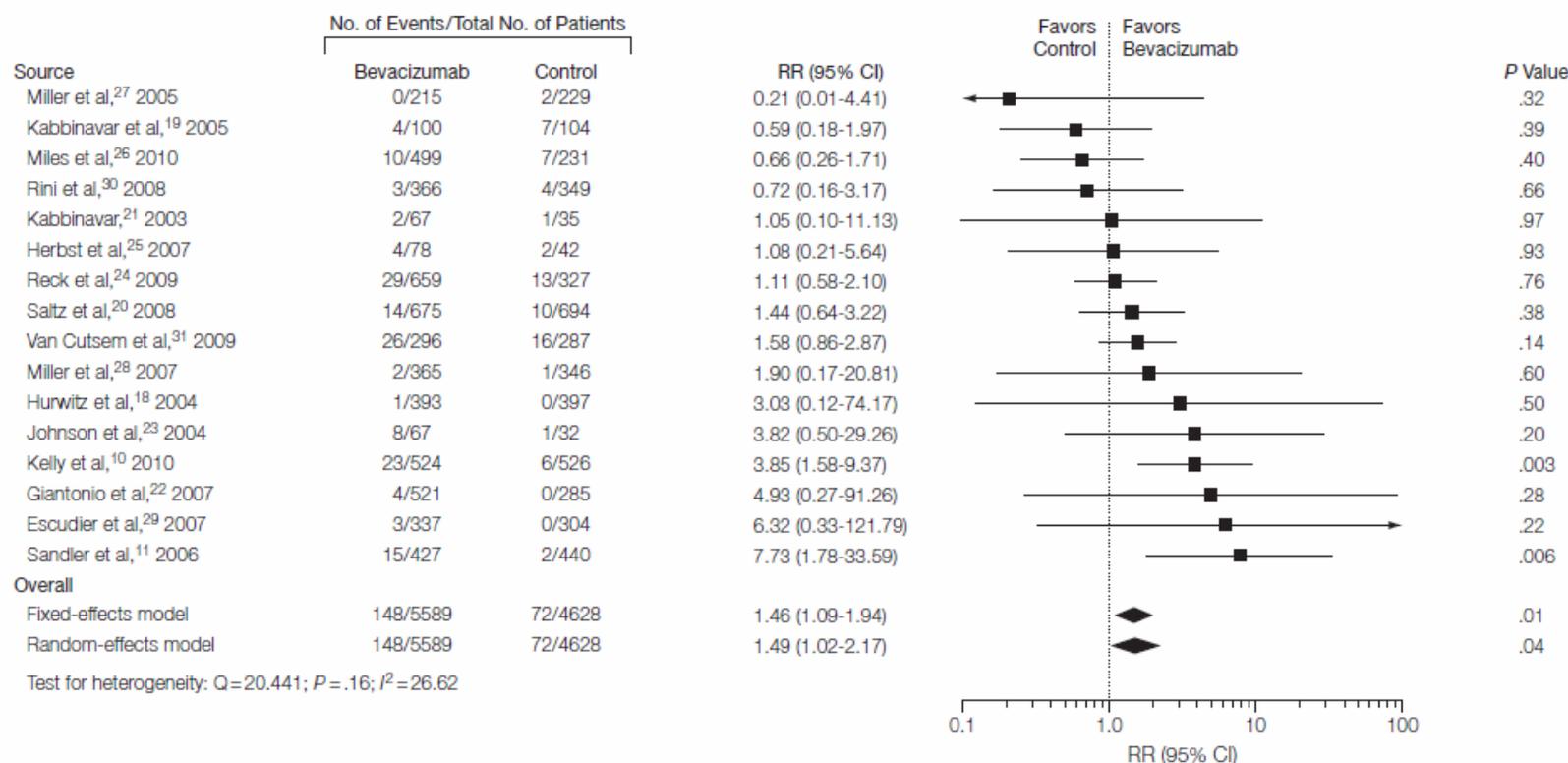
Vishal Ranpura, MD

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/m² i. v.
J1-3 sem. + sunitinib 37,5 mg p.o.
de J2 à J15/3 sem.
(n = 296)

Docétaxel 100 mg/m² 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/m² i. v.
J1-J14/3 sem. + sunitinib 37,5 mg p.o. en
continu
(n = 221)

Capécitabine 2 500 mg/m² 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

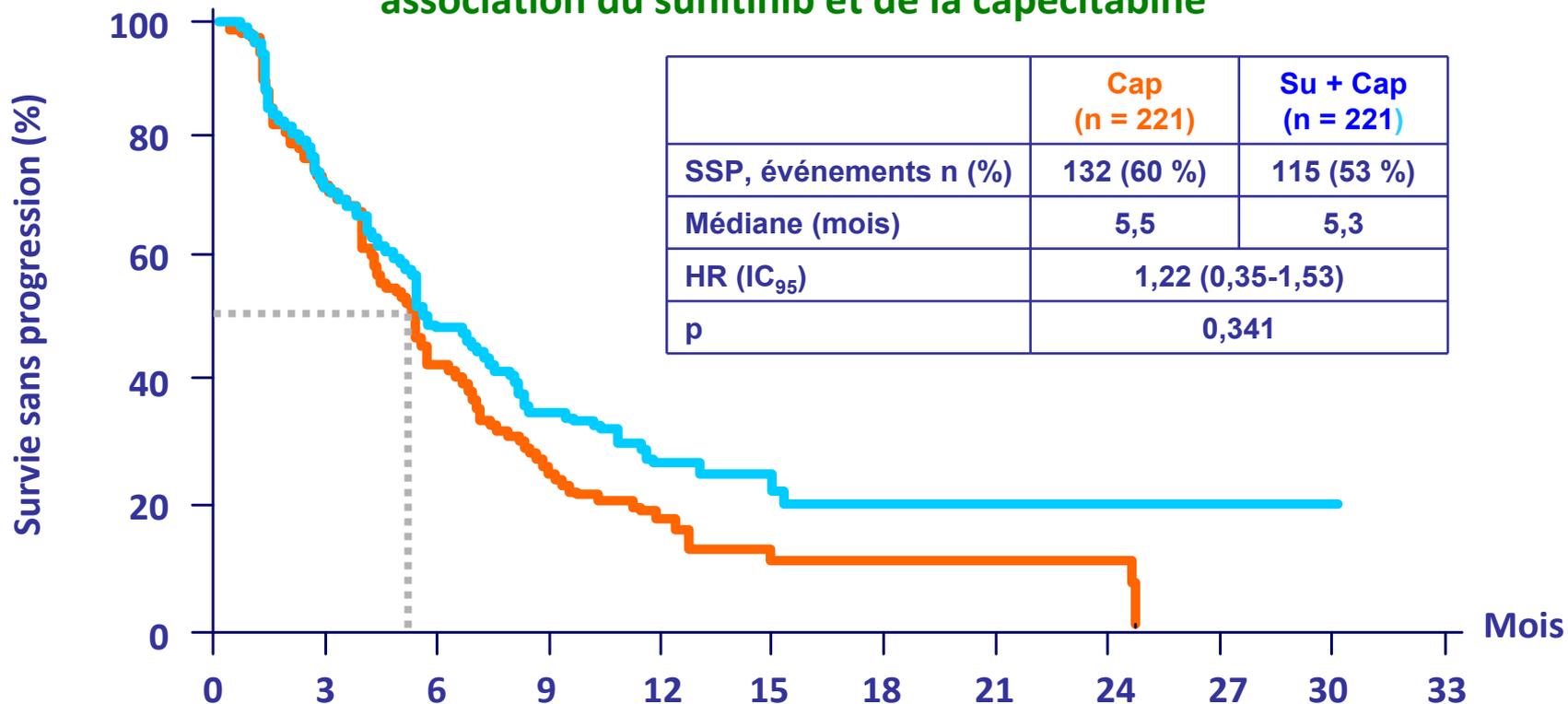
| | SUN 1064 Bergh J. et al. | | SUN 1099 Crown J. et al. | |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|
| Traitement | Doc | Doc + Su | Cap | Cap + Su |
| Effectif (n) | 297 | 296 | 221 | 221 |
| Survie sans progression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

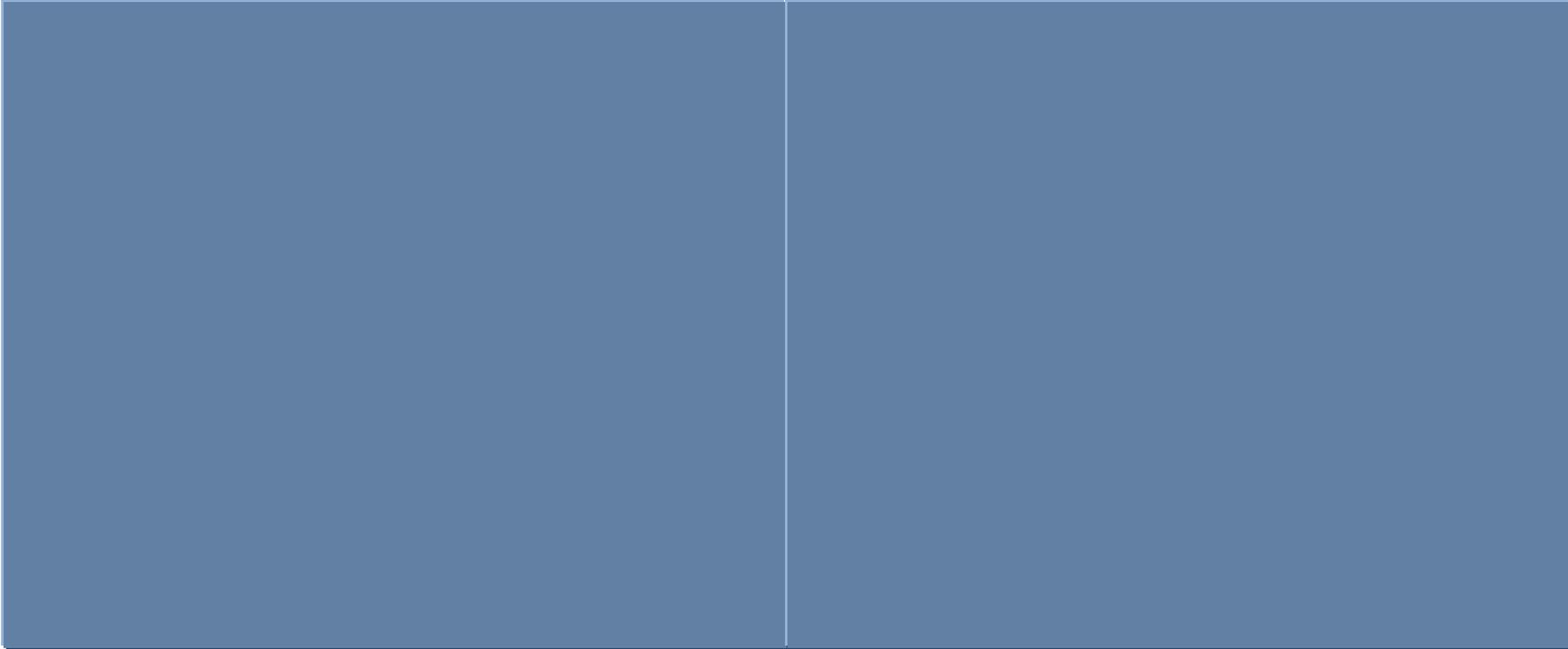


Patientes à risque (n)

| | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| 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

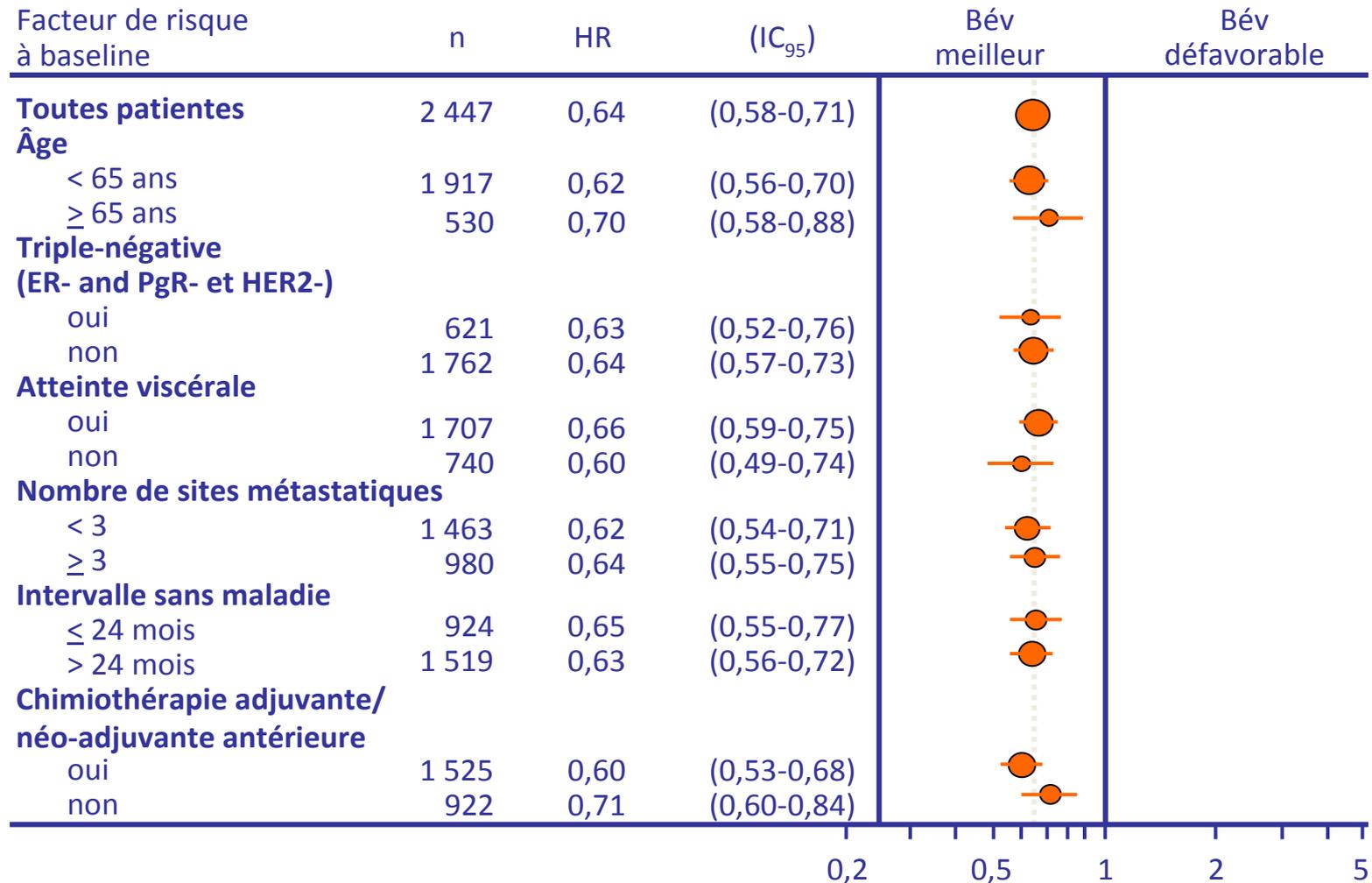


Selection des patientes

- 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

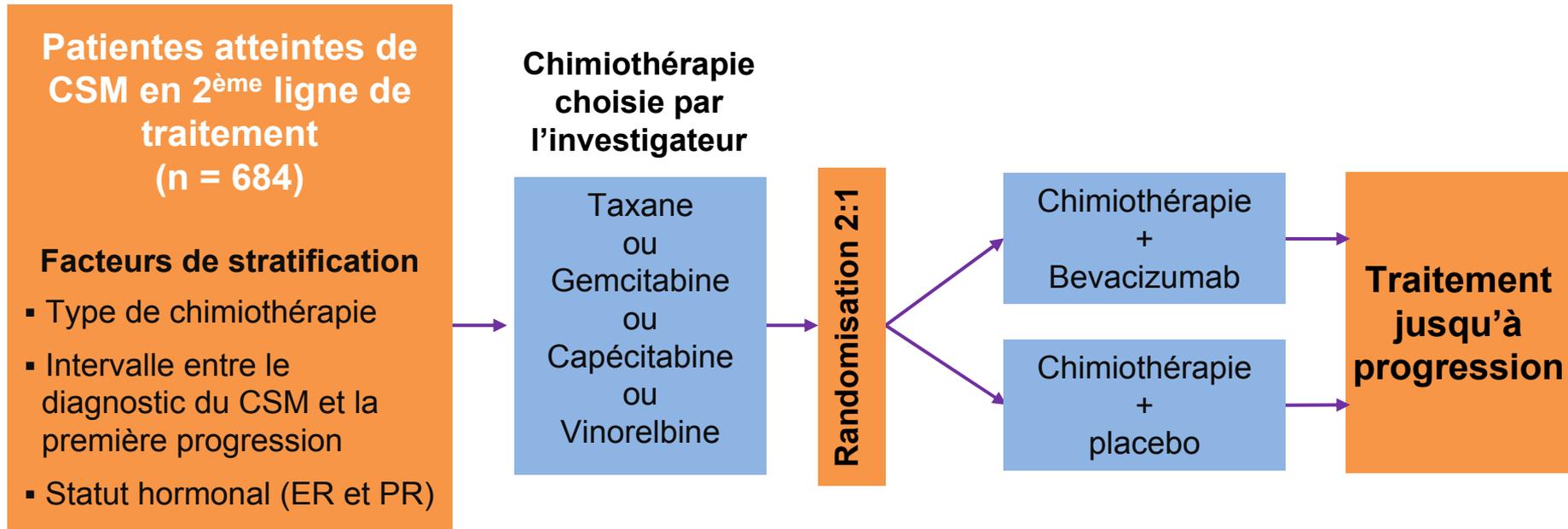
Cancer du sein métastatique

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



RIBBON-2

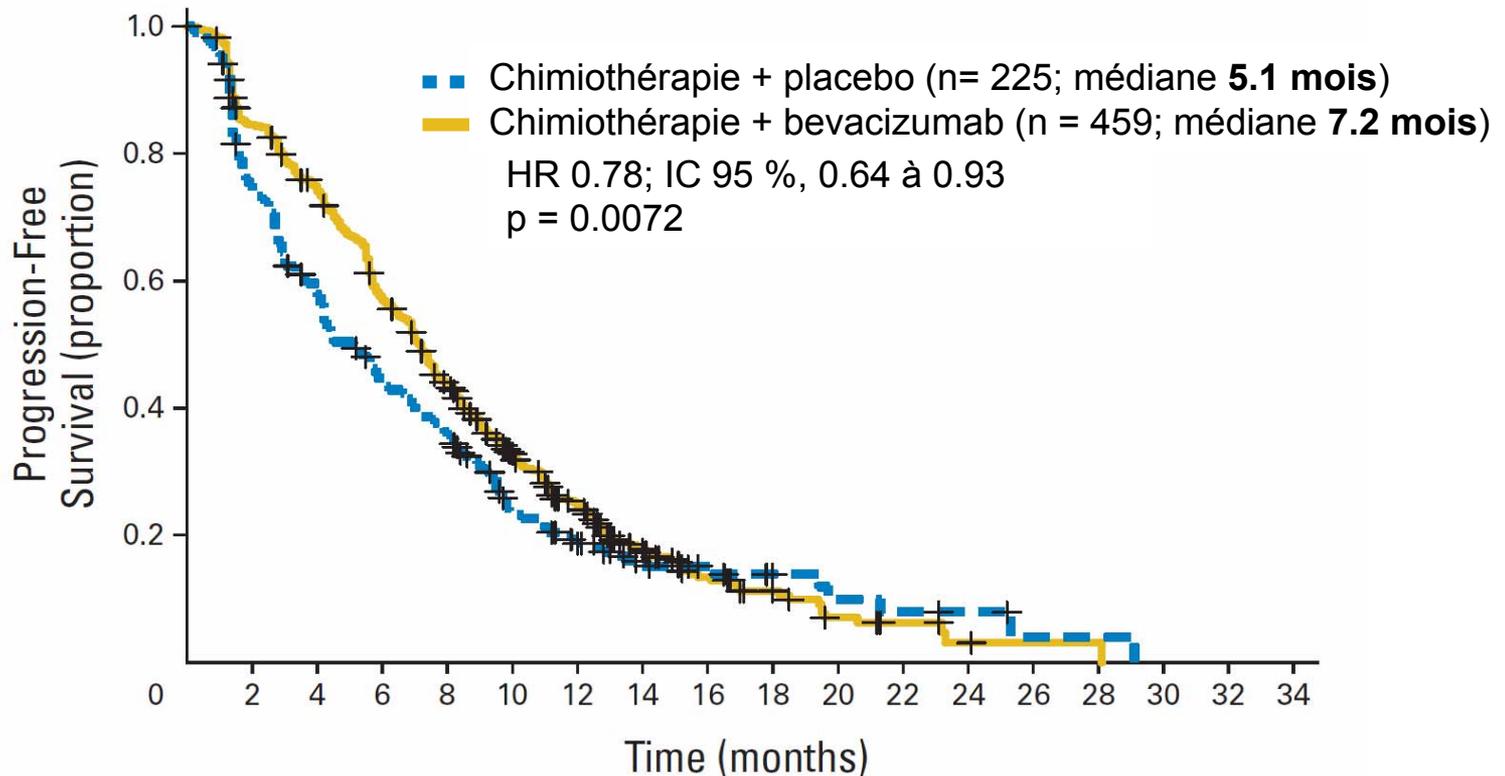
Schéma de l'étude



- Taxanes (paclitaxel 90 mg/m²/sem pendant 3 ou 4 sem ; paclitaxel 175 mg/m², nab-paclitaxel 260 mg/m², ou docétaxel 75–100 mg/m²/3 sem)
- Gemcitabine (1250 mg/m² J1 et J8/3 sem)
- Capécitabine (2000 mg/m² J1–14/3 sem)
- Vinorelbine (30 mg/m²/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)

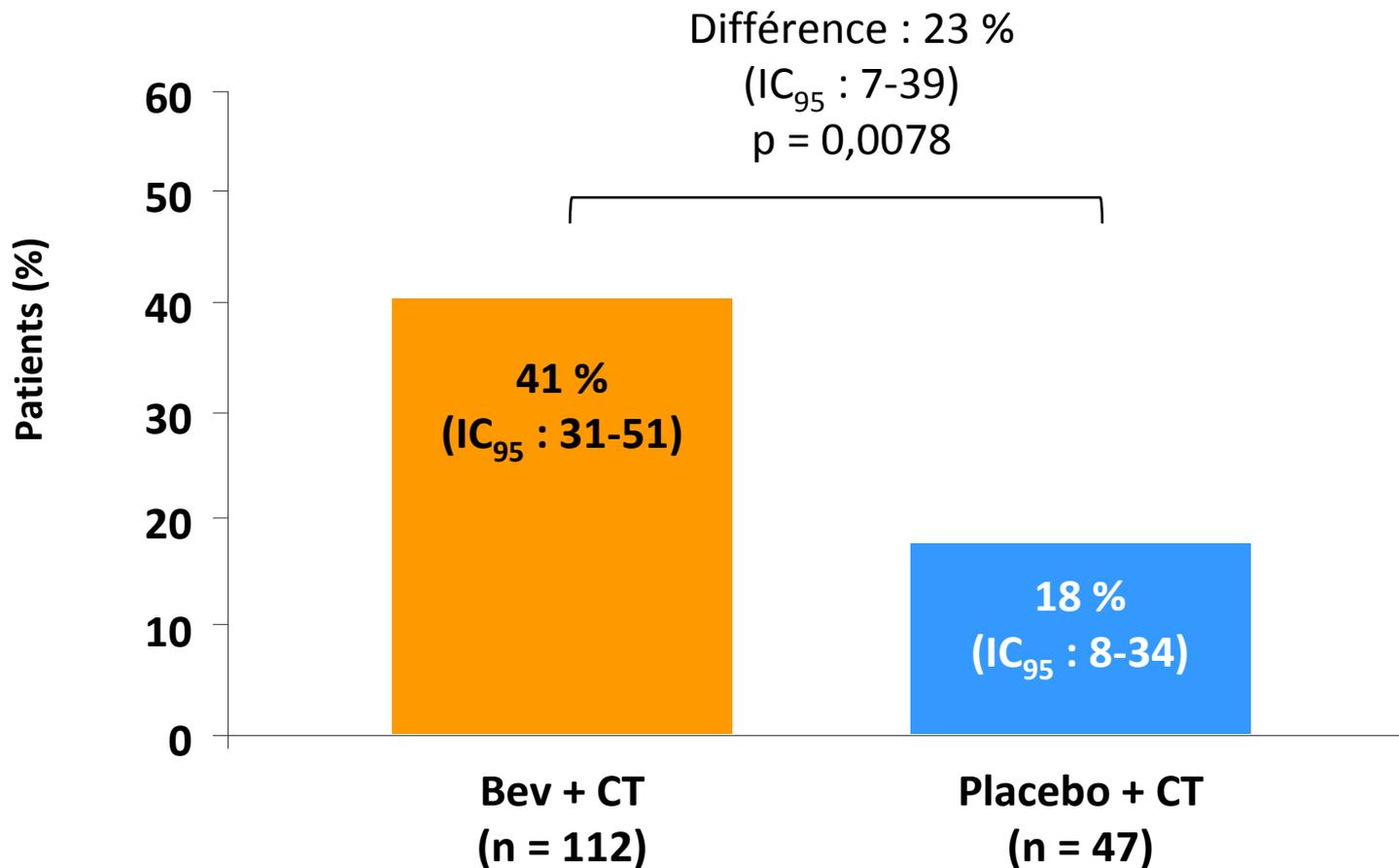


No. at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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

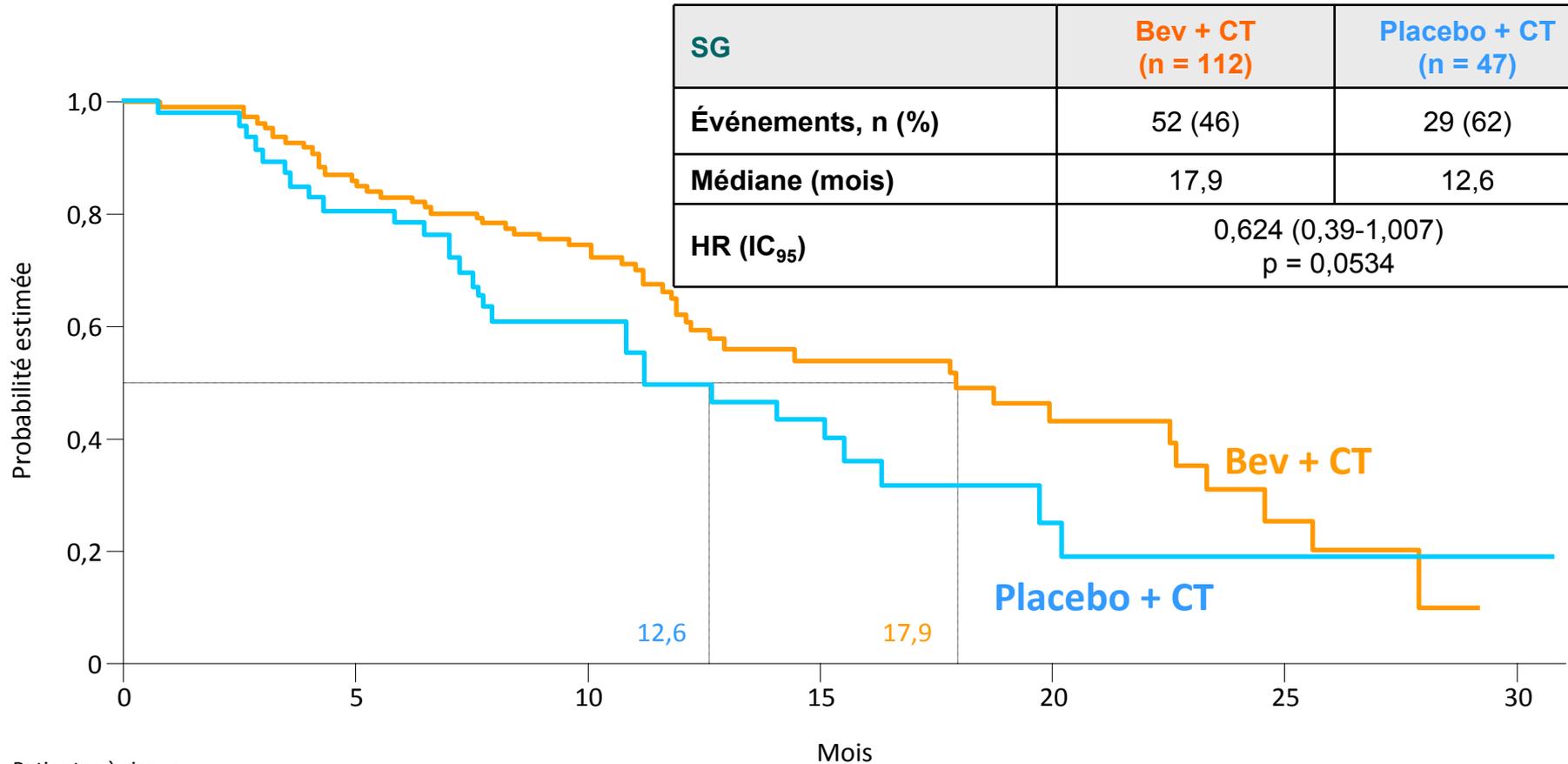
Réponse objective



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 ₉₅) | 0,624 (0,39-1,007) p = 0,0534 | |



Patientes à risque

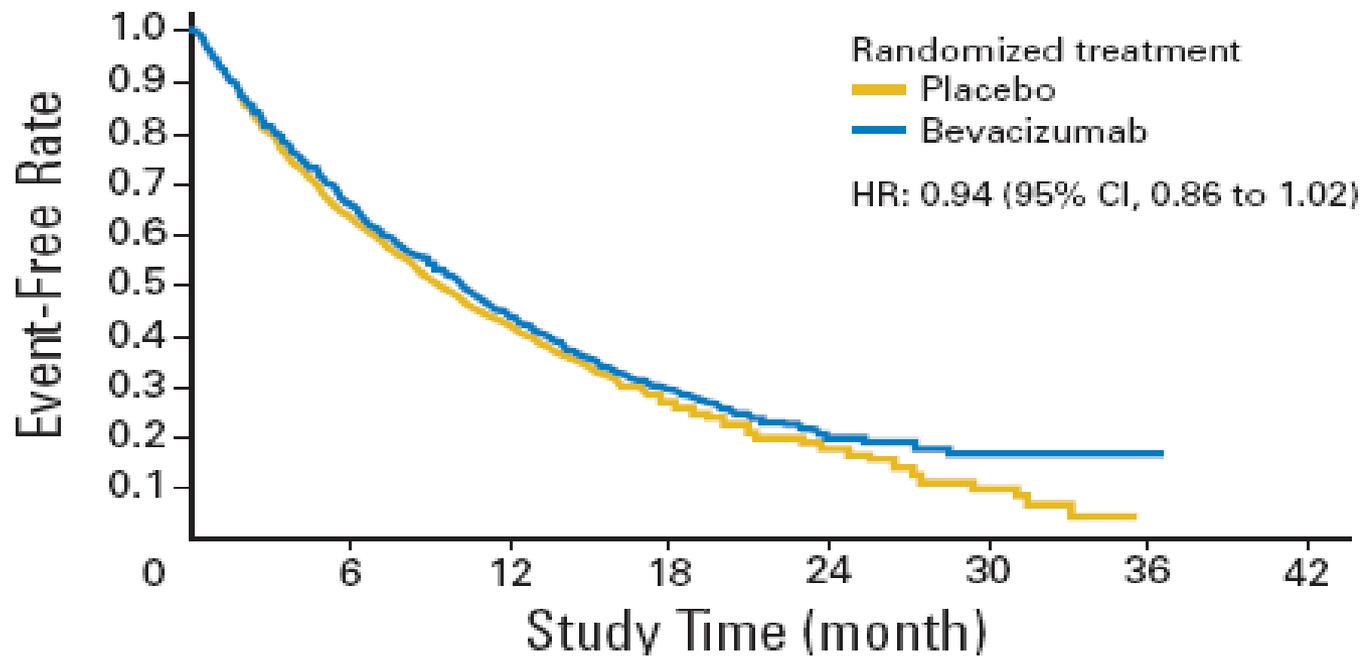
| | | | | | | |
|--------------|-----|----|----|----|----|---|
| Bev + CT | 112 | 92 | 73 | 27 | 14 | 5 |
| Placebo + CT | 47 | 38 | 25 | 14 | 4 | 2 |

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)

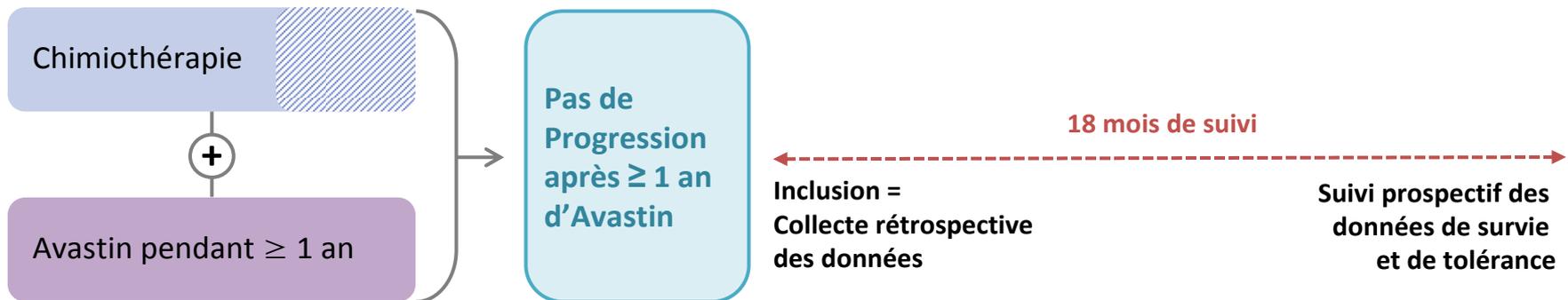
OS (médiane, mois) : 29,6 mois (IC95% 27,4 – 31,8 mois)

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

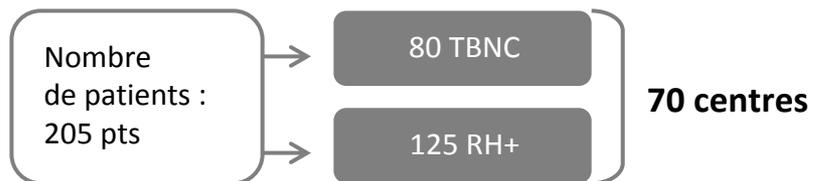
1L HER2- mBC



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

Population :
– patients adultes ;
– cancer du sein métastatique ou localement avancé ;
– traités en 1^{ère} 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

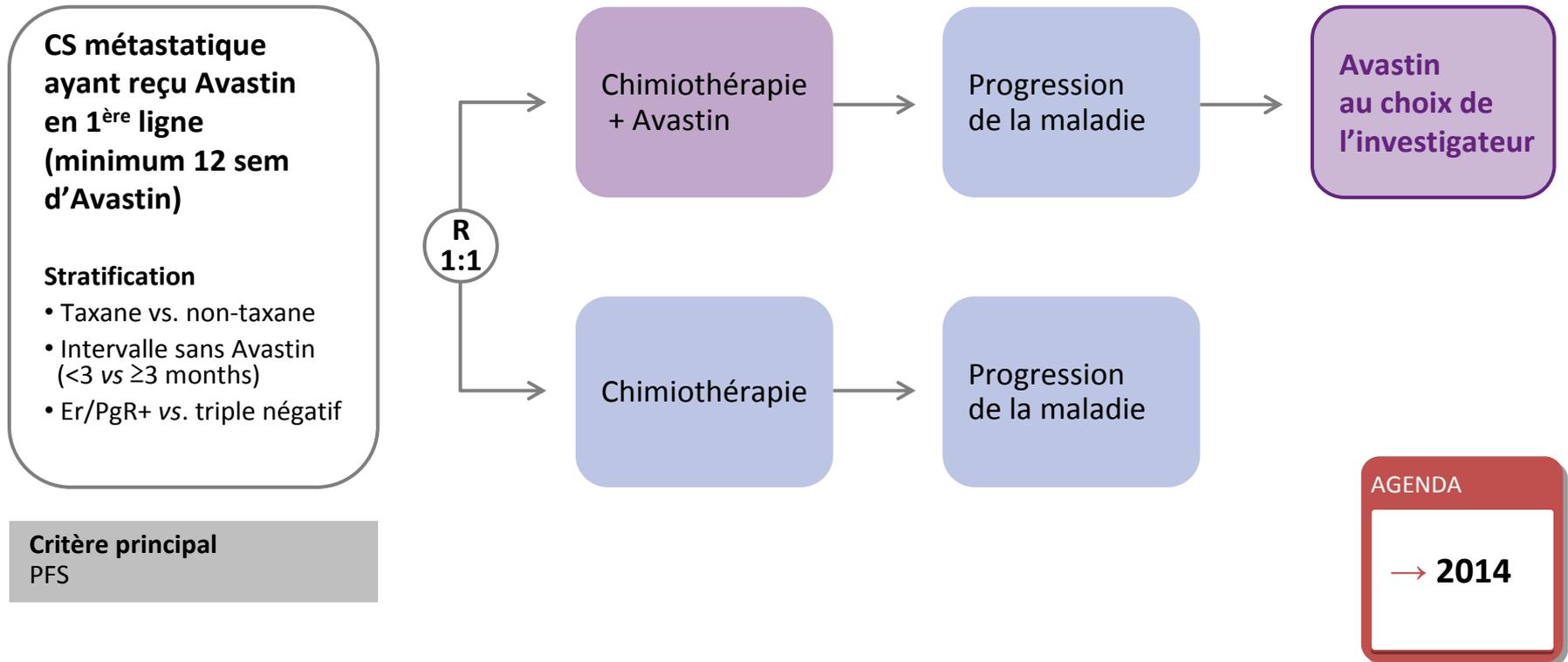
2012

→ 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.

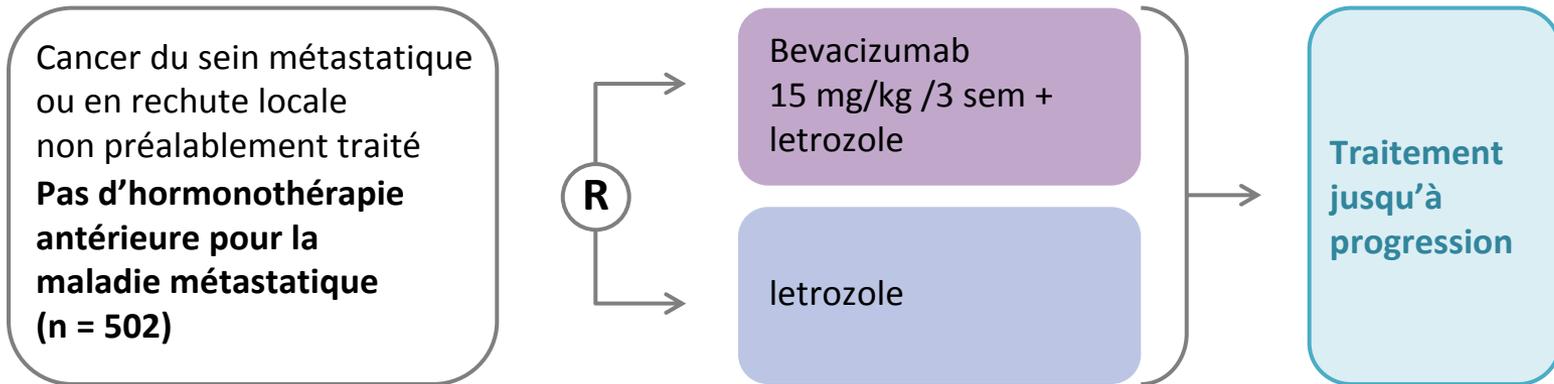


Association avec l'hormonothérapie

• 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

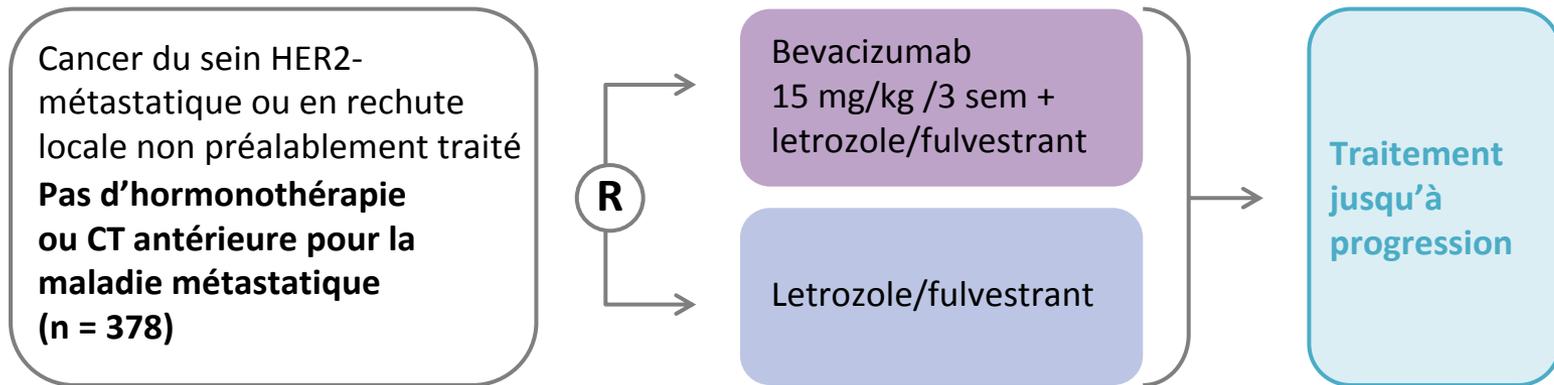
2012

→ 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

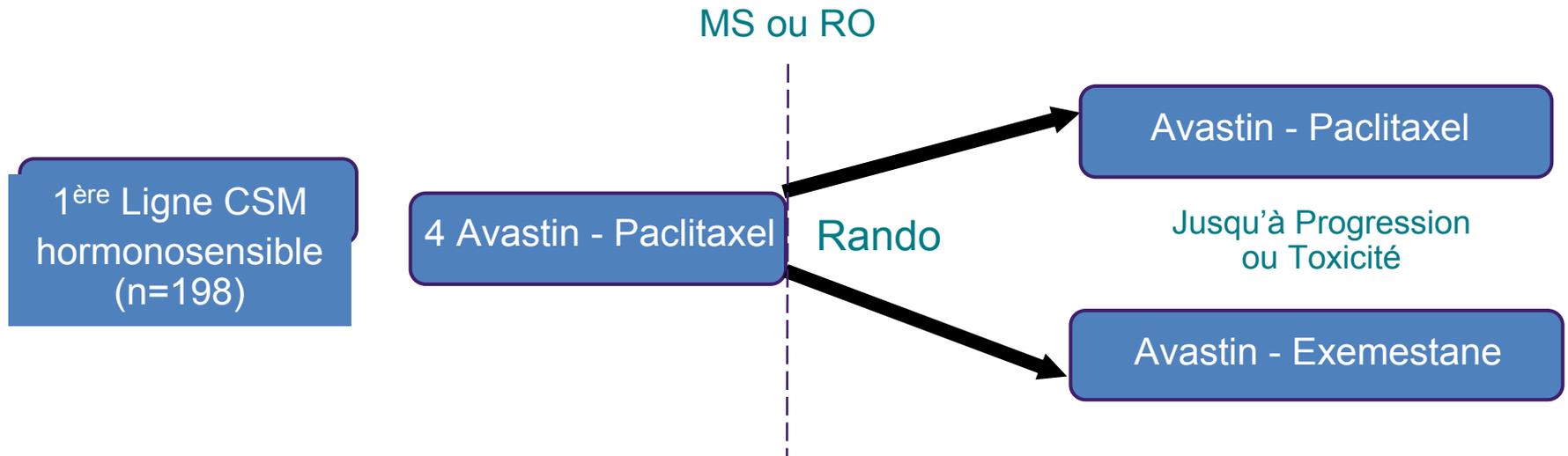
2012

→ SABCS



AROBASE (ML)

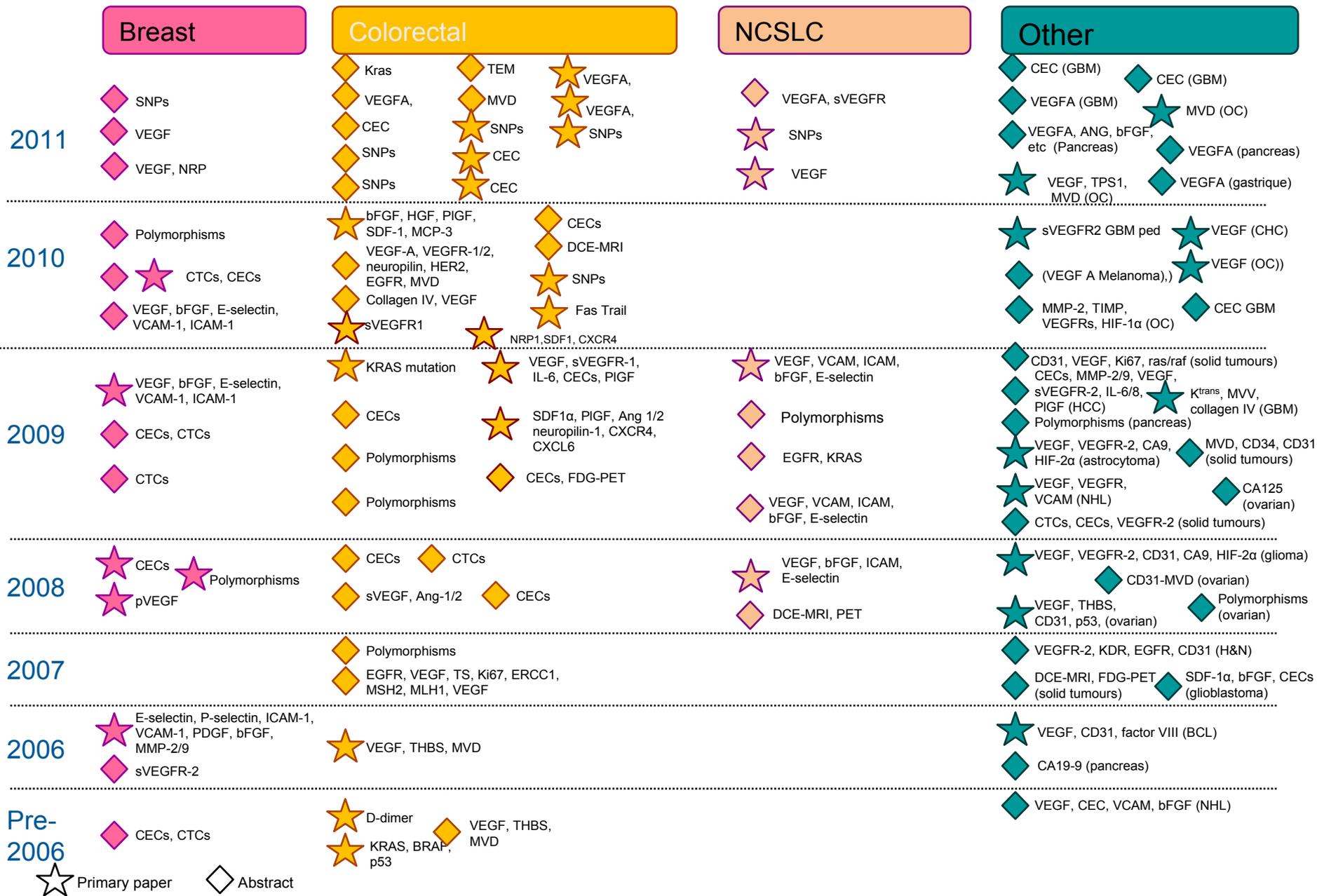
Entretien HER2-/RH+



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)¹; AVAGAST (cancer gastrique L1)² ; AVITA (cancer du pancréas L1)³
 - Valeur pronostique démontrée dans d'autres types tumoraux, mais pas toujours prédictive⁴.

- ▶ un taux élevé de pVEGFR2 :
 - AVADO (Cancer du sein métastatique L1)¹ et AVITA (cancer du pancréas L1)³

- ▶ un taux bas de ICAM-1 :
 - ECOG 4599, AVAIL (Poumon)⁴

- ▶ un taux élevé de bFGF :
 - AVAIL (Poumon)⁵

- ▶ une diminution des taux de E-selectin :
 - ECOG 4599 (Poumon)⁴

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

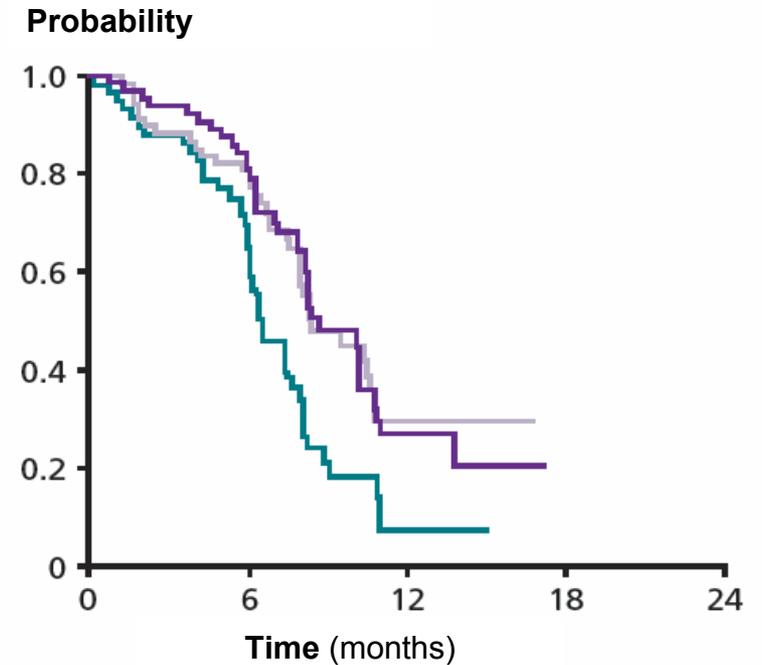
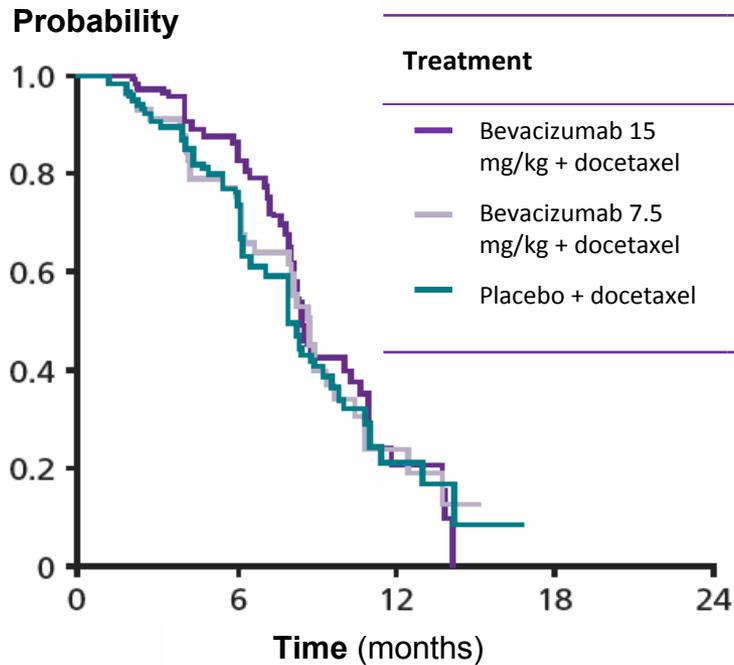
6 Leighl et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7:558 (Abstr. 9172)

AVADO

PFS according to VEGF-A plasma level

VEGF-A low

VEGF-A high

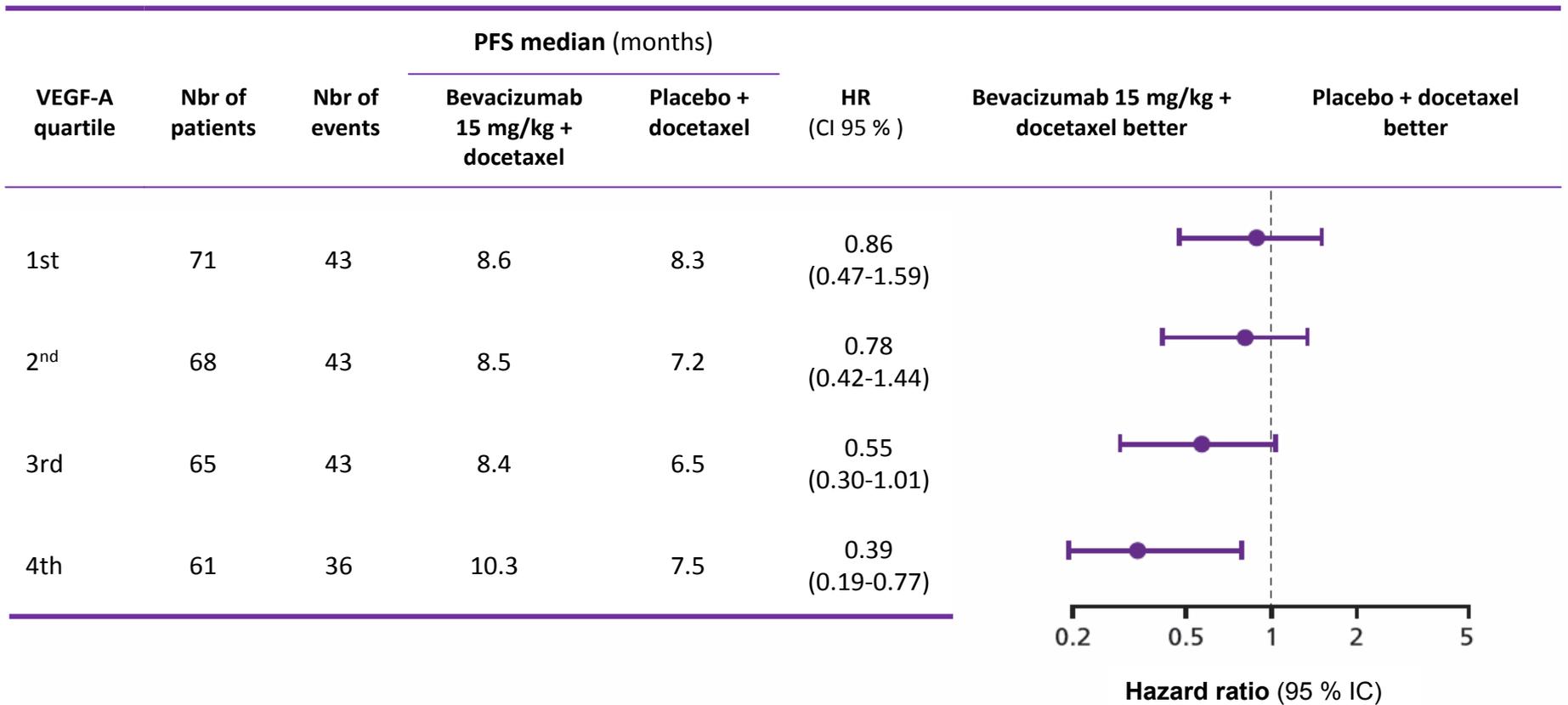


| Number at risk | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|----------------|----|---|----|----|----|
| 68 | 52 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| 58 | 40 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 66 | 45 | 5 | 0 | 0 | 0 |

| 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



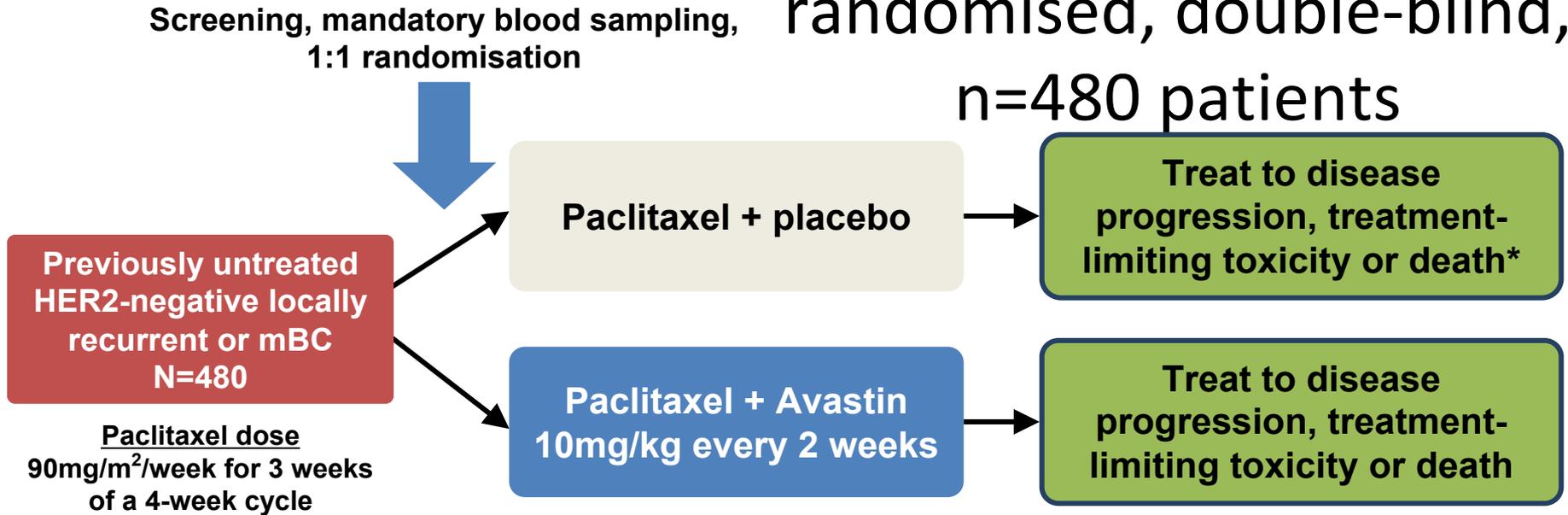
G025632

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

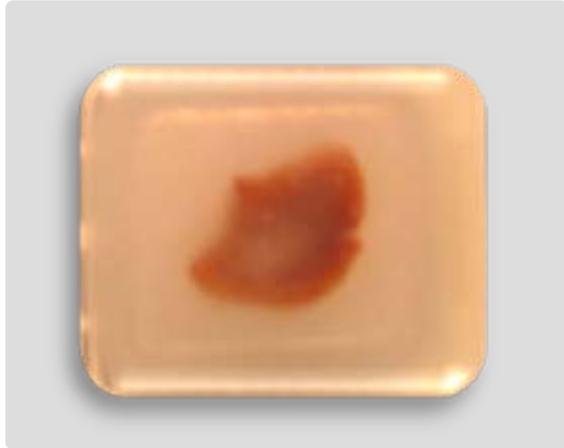
Study design: phase III,
randomised, double-blind,
n=480 patients



- 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

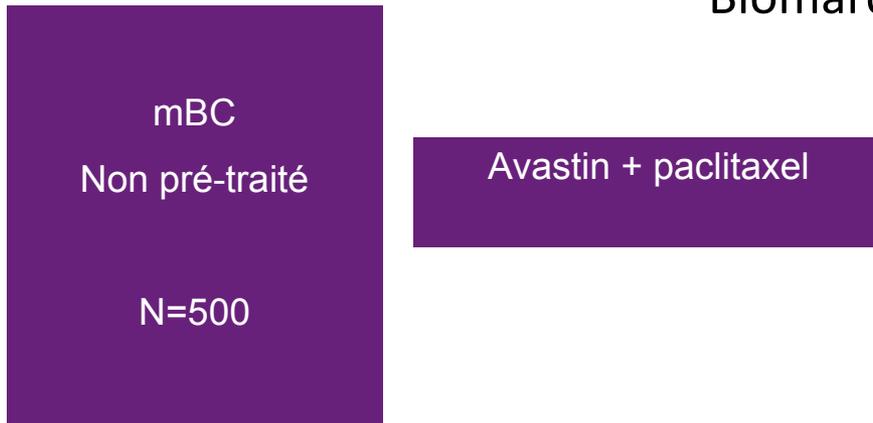
- Les génotypes *VEGF -2578 AA & VEGF -1154 AA* :
 - ECOG 2100 (cancer du sein L1)¹
- L'allèle *rs9582036-A* du *VEGFR-1* :
 - AVITA (Pancréas L1)²

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

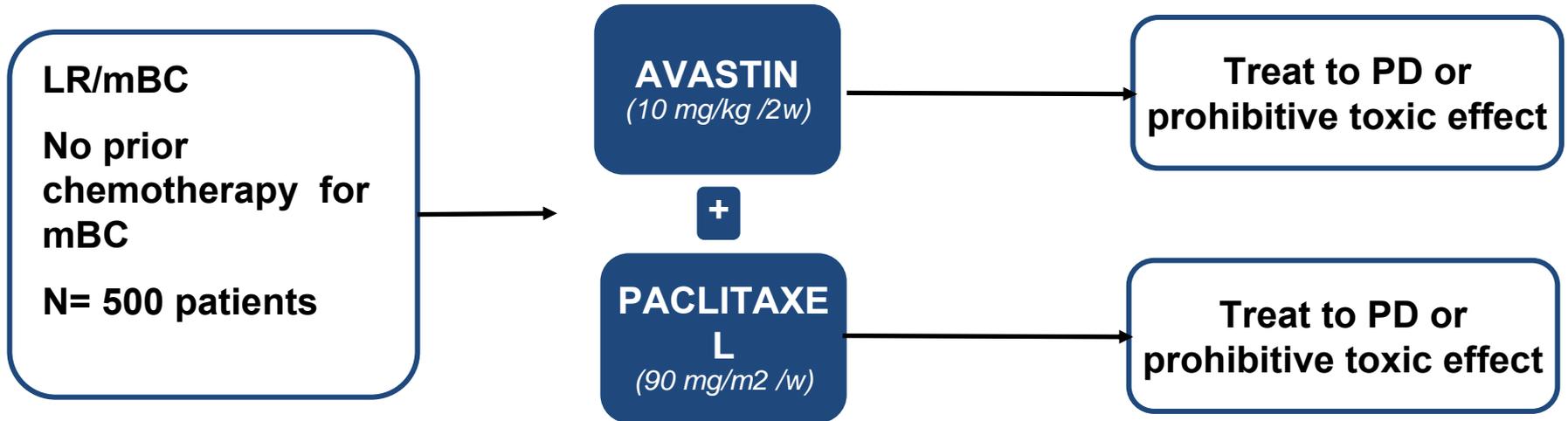


Qualité de vie



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

