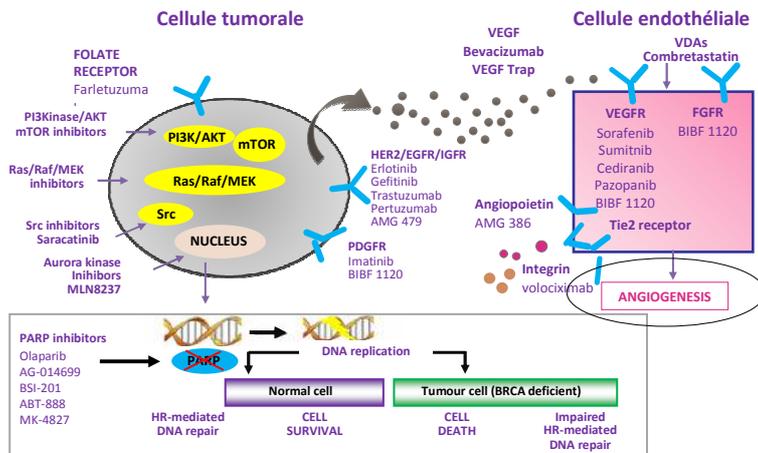


Les anti-angiogéniques dans le cancer de l'ovaire

Frédéric Selle
 Hôpital Tenon, AP-HP, Paris
 St Malo 11 mai 2012



Cibles moléculaires pertinentes dans le cancer de l'ovaire

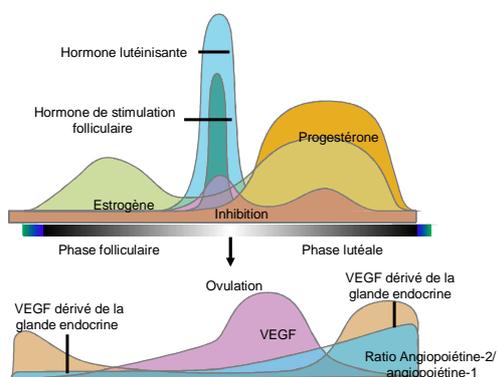


Banerjee S, Kaye S. The role of targeted therapy in ovarian cancer. *European Journal of Cancer*. 2011; 47(Suppl 3):S116-S130.

- **Pourquoi cibler l'angiogenèse dans les cancers de l'ovaire**

Rôle du VEGF dans le cycle de reproduction

Le VEGF a un rôle clé dans le cycle ovulatoire



- Une angiogenèse récurrente liée au VEGF et suivie d'une régression vasculaire est spécifique au cycle ovulatoire.
- Le développement et la régulation de nouveaux vaisseaux sont essentiels.
- L'expression du VEGF est hautement régulée durant le cycle ovulatoire.

Ramakrishnan et al. Angiogenèse 2005

Rôle du VEGF

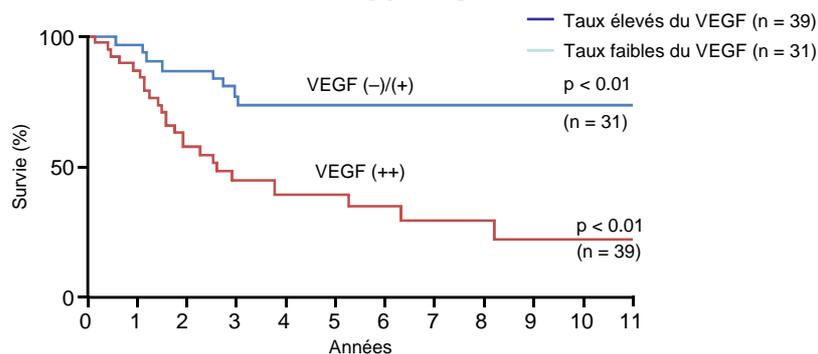
L'expression du VEGF est associée à une augmentation des ascites et à une faible survie

- **VEGF augmente la perméabilité vasculaire, y compris la perméabilité des vaisseaux péritonéaux induisant le développement d'ascites (accumulation de fluide dans la cavité péritonéale)¹⁻³**
 - La surexpression du VEGF dans l'épithélium de surface peut transformer l'épithélium ovarien normal en cancers producteurs d'ascites ^{1,4}
- **L'accumulation d'ascites est associée à la progression^{5,6}**
 - Des modèles expérimentaux ont démontré une corrélation positive entre le volume des ascites et l'expression du VEGF⁵
- **Cliniquement, une surexpression du VEGF et une angiogenèse tumorale du cancer de l'ovaire sont corrélées à une survie plus faible^{6,7}**

1. Ramakrishnan et al. Angiogenèse 2005; 2. Zhang et al. Am J Pathol 2002; 3. Trinh et al. Br J Cancer 2009
4. Schumacher et al. Cancer Res 2007; 5. Belotti et al. Cancer Res 2003; 6. Alvarez et al. Clin Cancer Res 1999; 7. Yamamoto et al. Br J Cancer 1997

Rôle du VEGF

L'expression du VEGF est associée à une faible survie



- Au cours d'une étude chez 70 femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial, la survie des patientes dont la tumeur présentait une absence/faible expression du VEGF à l'immunohistochimie était significativement meilleure que celle des patientes dont les tumeurs présentaient une expression élevée du VEGF.

Yamamoto et al. Br J Cancer 1997

Avastin : rationnel

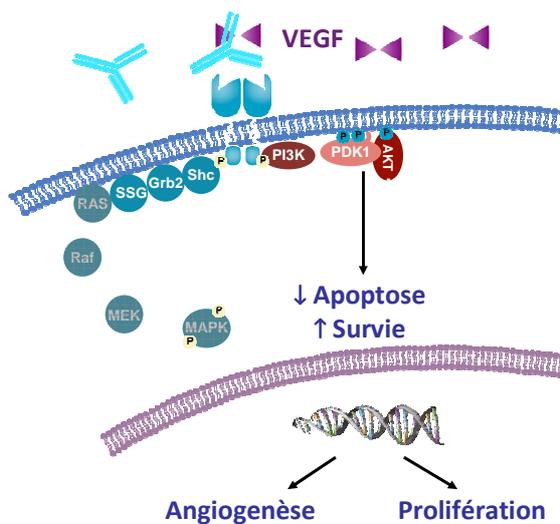
Anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF et inhibe son activité biologique



- Le cancer de l'ovaire est une maladie induite par le VEGF¹
- Avastin réduit la masse tumorale et inverse l'accumulation de l'ascite dans un modèle de cancer de l'ovaire de la souris²
- Avastin est synergique à la chimiothérapie dans le cancer colorectal, le cancer bronchique et le cancer du sein³⁻⁵
- Avastin en monothérapie prolonge le temps jusqu'à progression du CCR métastatique⁶

1. Hefler et al. Clin Cancer Res 2007; 2. Huynh et al. Mol Cancer Ther 2007; 3. Hurwitz et al. NEJM 2004
4. Sandler et al. NEJM 2006; 5. Miller et al. NEJM 2007; 6. Yang et al. NEJM 2003

Mécanisme d'action d'Avastin



- La liaison d'Avastin au VEGF empêche la liaison au récepteur du VEGF.
- Les voies de signalisation du récepteur du VEGF ne sont pas stimulées.
- La diminution de l'apoptose et l'augmentation de la survie cellulaire dues à la signalisation du récepteur VEGF sont inversées.
- Donc, la prolifération des cellules endothéliales et l'angiogenèse tumorale diminuent.

Avastin® (Bevacizumab) Cancer de l'ovaire

Développement clinique

- Phases II
- 1^{ère} ligne de traitement
- En rechute

Essais de Phase II : traitement à base de Bevacizumab dans le cancer de l'ovaire résistant/sensible aux sels de platine

	n	Traitements antérieurs	Sensibilité au platine	Résistance au platine	Traitement de l'étude	ou (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Bevacizumab en monothérapie								
Burger 2007 ¹	62	≤ 2	✓	✓	Bevacizumab	21	4.7	17
Cannistra 2007 ²	44	2 – 3		✓	Bevacizumab	16	4,4	
Smerdel 2009 ³	38	Médian 5	✓	✓	Bevacizumab	30	5.9	8.6
Association de traitements à base de Bevacizumab								
Garcia 2008 ⁴	70	≤ 3	✓	✓	Bevacizumab+ cyclophosphamide	24	7.2 (TTP)	16.9
McGonigle 2008 ⁵	22	≤ 2		✓	Beva + topotecan	22		
Kikuchi 2009 ⁶	2	> 1	✓	✓	Beva + DLP	36	NR	NR
Muggia 2009 ⁷	21	≤ 3		✓	Beva + DLP			
Nimeiri 2008 ⁸	13	≤ 2		✓	Beva + erlotinib	15	4.1	11

CP = carboplatine/paclitaxel; DLP = doxorubicine liposomale pégylée NR = non rapportée; Na = non atteinte

1. Burger et al. JCO 2007; 2. Cannistra et al. JCO 2007; 3. Smerdal et al. ESMO 2009; 4. Garcia et al. JCO 2008 5. McGonigle et al. ASCO 2008; 6. Kikuchi et al. ASCO 2009; 7. Muggia et al. ASCO 2009; 8. Nimeiri et al. Gynecol Oncol 2008 9. PBrasar et al. Lancet 2003; 10. Pfisterer et al. JCO 2006; 11. Pujade-Lauraine et al. ASCO 2009; 12. Mutch et al. JCO 2007 13. Ferrandina et al. JCO 2007; 14. Gordon et al. JCO 2001

Avastin

Résumé de l'efficacité des essais de phase II

Les essais de phase II montrent que l'activité d'Avastin en monothérapie ou associée à une chimiothérapie est prometteuse.

	n	Traitements antérieurs	Sensibilité au platine	Résistance au platine	Traitement de l'étude	OR (%)	SD (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Traitement de 1 ^{ère} ligne									
Micha 2007	20	0			Avastin + CP	80	5	NR	NR
Penson 2010	62	0			Avastin + CP avec Avastin en entretien	75	25	29.8	Na
Maladie sensible / résistante aux sels de platine									
Burger 2007	62	≤ 2	✓	✓	Avastin	21	52	4.7	17
Cannistra 2007	44	2-3		✓	Avastin	16	25	4.4	
Smerdel 2009	38	Médiane 5	✓	✓	Avastin	30	NR	5.9	8.6
Garcia 2008	70	≤ 3	✓	✓	Avastin+ cyclophosphamide	24	63	7.2 (TTP)	16.9
McGonigle 2008	22	≤ 2		✓	Avastin + topotécan	22	28		
Kikuchi 2009	22	> 1	✓	✓	Avastin + DLP	36	19	NR	NR
Muggia 2009	21	≤ 3		✓	Avastin + DLP				
Nimeiri 2008	13	≤ 2		✓	Avastin + erlotinib	15	54	4.1	11

CP = carboplatine/paclitaxel; DLP = doxorubicine liposomale pégylée ; NR = non rapportée; Na = non atteinte

Micha et al. Int J Gynecol Cancer 2007; Penson et al. JCO 2010; Burger et al. JCO 2007; Cannistra et al. JCO 2007; Smerdel et al. ESMO 2009; Garcia et al. JCO 2008; McGonigle et al. ASCO 2008; Kikuchi et al. ASCO 2009; Muggia et al. ASCO 2009; Nimeiri et al. Gynecol Oncol 2008

Avastin en première ligne de traitement

Les essais de phase II avec Avastin associé au carboplatine / paclitaxel montrent une activité prometteuse.

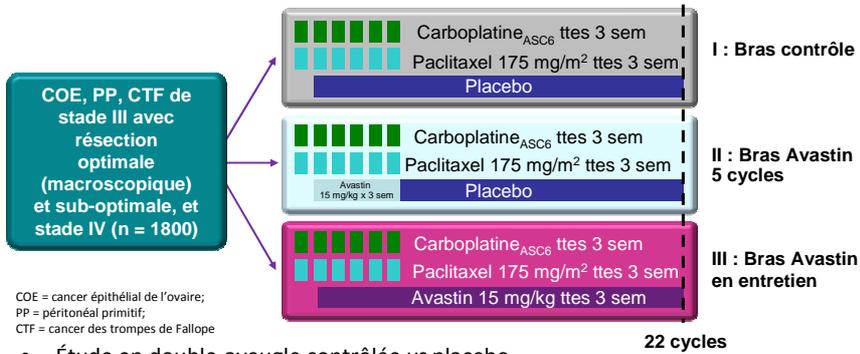
	n	Traitement de l'étude	OR (%)	SD (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Avastin						
Micha 2007 ¹	20	Avastin + CP	80	5	NR	NR
Penson 2010 ²	62	Avastin + CP avec Avastin en entretien	75	25	29.8	NRe
Traitement standard - Etudes de référence						
Carboplatine + paclitaxel ³⁻⁵		CP	59.5 - 67.7		14.8 - 20.7	49.4 - 57.4
Cisplatine + paclitaxel ⁴⁻⁷		Cisplatine / paclitaxel	73.5 - 81.4		15.5 - 19.4	35.6 - 48.7

CP = carboplatine/paclitaxel; NR = non rapportée; Na = non atteinte

1. Micha et al. Int J Gynecol Cancer 2007; 2. Penson et al. JCO 2010; 3. Vasey et al. JNCI 2004
4. duBois et al. JNCI 2003; 5. Ozols et al. JCO 2003; 6. McGuire et al. NEJM 1996; 7. Piccart et al. JNCI 2000

GOG-0218

Essai de phase III d'Avastin + carboplatine / paclitaxel en 1^{ère} ligne

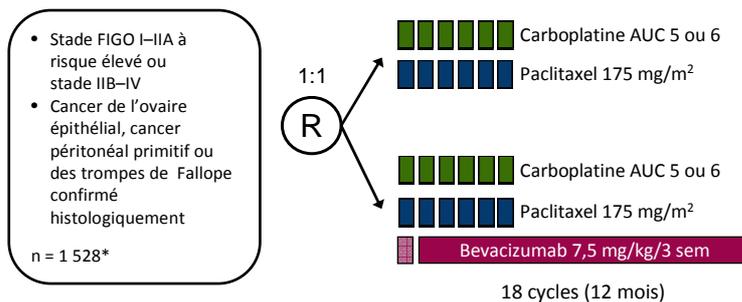


COE = cancer épithélial de l'ovaire;
 PP = péritonéal primitif;
 CTF = cancer des trompes de Fallope

- Étude en double-aveugle contrôlée vs placebo
- Critères
 - Co-principaux SSP (Bras I vs II et I vs III); SSP (Bras II vs III)
 - Secondaires : SG, RR, tolérance, QdV, étude translationnelle
- Stratification
 - PS, stade/chirurgie

Burger RA et al. NEJM 2011

ICON7 Design



Stratification :

- **Stade et ampleur de la réduction tumorale** : stade I-III avec réduction tumorale à ≤ 1 cm vs stade I-III avec réduction tumorale à > 1 cm vs stade IV et stade III inopérable
- **Début du traitement prévu** : ≤ 4 vs > 4 semaines après la chirurgie
- **Groupe GCIG**

* Décembre 2006 à février 2009

Perren T et al. NEJM 2011

Comparaison études GOG0218 et ICON7

Essai	GOG-0218	ICON7
Nombre de patientes	1800	1520
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Double-aveugle, contrôle placebo • Première ligne • Etude à 3-Bras : <ul style="list-style-type: none"> • Bras I: CT + placebo • Bras II: CT + Avastin (5 cycles) • Bras III: CT + Avastin (étendu) • Avastin en continu /15 mois • Dose Avastin : 5mg/kg/semaine • AUC stricte pour carboplatine 	<ul style="list-style-type: none"> • En ouvert • Première ligne • Etude à 2 Bras : <ul style="list-style-type: none"> • Bras A: carboplatine/paclitaxel (CT) • Bras B: CT + Avastin • Avastin en continu /12 mois • dose Avastin : 2,5mg/kg/semaine • Flexibilité de l'AUC pour carboplatine
Population de patientes	Après chirurgie cytoréductrice stade III/IV réduction sub-optimale stade III résection optimale macroscopique	Après chirurgie cytoréductrice I ou IIa (grade 3 ou histologie de cellules claires) IIb-IV (tous types et tous grades histologiques)
Maladie cible	Cancer ovarien épithélial ou péritonéal primitif ou des trompes de Fallope	Cancer ovarien épithélial ou péritonéal primitif ou des trompes de Fallope
Stratification	<ul style="list-style-type: none"> • PS (0-1 vs 2) • stade (III vs IV) • chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> • Stade FIGO • ≤ vs >4 semaines après chirurgie • Groupe GCIG
Critères principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Données de la SSP évaluées par l'investigateur • Exploratoire: Données de la SSP évaluées par un Comité Indépendant 	<ul style="list-style-type: none"> • Données de la SSP évaluées par l'investigateur

Comparaison en terme de toxicités

	ICON7		GOG-0218	
	CP (N=763)	CPB7.5+ (N=746)	CP (N=601)	CPB15+ (N=607)
Grade ≥3 AE, %				
Hypertension	0.3	6.2	2.0	5.6
GI perforation/fistula/abscess	0.4	1.5	1.0	2.1
Proteinuria	0.1	0.5	0.8	0.7
Wound-healing complication	0.1	1.2	1.3	2.0
Non-CNS bleeding	0.4	0.9	1.0	1.3
CNS bleeding	0	0.4	0	0
ATE	1.4	2.7	2.3	3.0
VTE	1.6	4.0	2.7	2.0
Neutropenia*	14.9	16.5	87.9	87.6
Febrile neutropenia	1.8	2.5	3.5	5.1
CHF	0.4	0.3	0	0
RPLS	0	0	0	0
*Includes laboratory abnormality for GOG-0218				

Essai GOG-0218

Tolérance en fonction de la phase de traitement

Effets secondaires sélectionnés, nombre de patientes ayant développé l'effet secondaire	Bras I CP + placebo → Placebo		Bras II CP + BEVA 15 → Placebo		Bras III CP + BEVA 15 → BEVA 15	
	Cytotoxique n=601	Maintenance n=483	Cytotoxique n=607	Maintenance n=457	Cytotoxique n=608	Maintenance n=464
Phase de traitement ^a	CP + placebo (Cycles 2-6)	Placebo (Cycles ≥7)	CP + BEVA 15 (Cycles 2-6)	Placebo (Cycles ≥7)	CP + BEVA 15 (Cycles 2-6)	BEVA 15 (Cycles ≥7)
Événements digestifs ^b (grade ≥2)	6 cas	1	16 cas	1	15 cas	1
Hypertension (grade ≥3)	3 cas	7	24 cas	12	25 cas	38
Protéinurie (grade ≥3)	2 cas	2	4 cas	0	0 cas	10
Hémorragie hors CNS (grade ≥3)	3 cas	2	8 cas	0	10 cas	3

a Survenue endéans 30 jours après l'arrêt du traitement
b Perforation/fistule/nécrose/fuite

Burger RA et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83

Essai GOG-0218

Tolérance en fonction de la phase de traitement

Effets secondaires sélectionnés, nombre de patientes ayant développé l'effet secondaire	Bras I CP + placebo → Placebo		Bras II CP + BEVA 15 → Placebo		Bras III CP + BEVA 15 → BEVA 15	
	Cytotoxique n=601	Maintenance n=483	Cytotoxique n=607	Maintenance n=457	Cytotoxique n=608	Maintenance n=464
Phase de traitement ^a	CP + placebo (Cycles 2-6)	Placebo (Cycles ≥7)	CP + BEVA 15 (Cycles 2-6)	Placebo (Cycles ≥7)	CP + BEVA 15 (Cycles 2-6)	BEVA 15 (Cycles ≥7)
Événements digestifs ^b (grade ≥2)	6	1 cas	16	1 cas	15	1 cas
Hypertension (grade ≥3)	3	7 cas	24	12 cas	25	38 cas
Protéinurie (grade ≥3)	2	2 cas	4	0 cas	0	10 cas
Hémorragie hors CNS (grade ≥3)	3	2 cas	8	0 cas	10	3 cas

a Survenue endéans 30 jours après l'arrêt du traitement
b Perforation/fistule/nécrose/fuite

Burger RA et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83

Take Home Message sur bévacizumab/toxicités

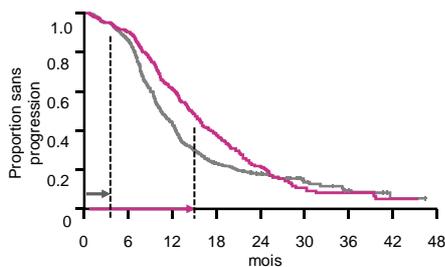
- **Attention au timing d'initiation du bévacizumab par rapport à la chirurgie de debulking (initiale ou d'intervalle)**
 - Toujours après 4 semaines
 - Cicatrisation complète
 - > 48 h après pose du site implantable
 - au 2nd cycle de chimiothérapie si lourde chirurgie avec résections-anastomoses digestives
 - **Surveillance+++ pendant la phase de maintenance**
 - TA: consultation et auto-mesure à domicile
 - Proteinurie
 - créatininémie
- Avoir « en tête » le risque de MAT

Essai GOG-0218

Survie sans progression

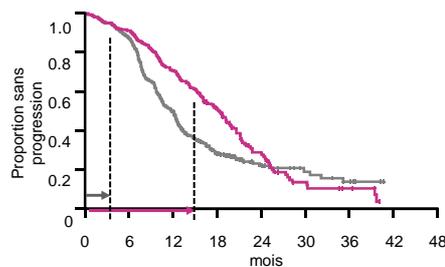
SSP avec critères RECIST ou détérioration clinique globale ou élévation du CA-125

	CP + placebo placebo (n=625)	CP + Beva 15 Beva 15 (n=623)
SSP médiane (mois)	10.6	14.7
HR (95% IC)		0.70 (0.61-0.81)
p		<0.0001



SSP avec données de progression CA-125 et traitements hors protocole censurés

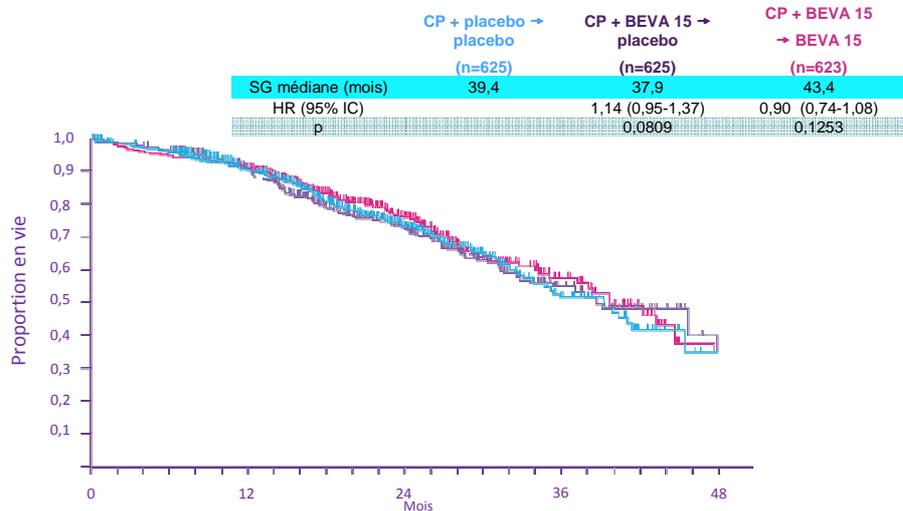
	CP + placebo placebo (n=625)	CP + Beva 15 Beva 15 (n=623)
SSP médiane (mois)	12.0	18.2
HR (95% IC)		0.62 (0.52-0.75)
p		<0.0001



Burger RA et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83

Essai GOG-0218

Survie globale (évaluée au moment où environ 36 % des patientes étaient décédées)

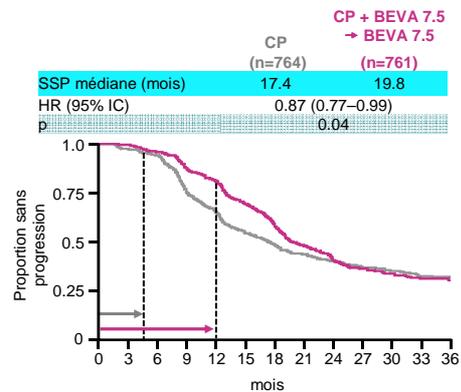


Burger RA et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83

Essai ICON7

Survie sans progression

Population totale



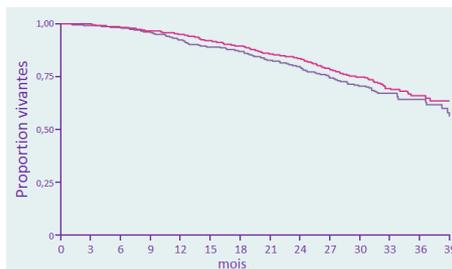
Perren T et al. N Engl J Med 2011;365:2484-96

Essai ICON7

Survie globale (évaluée au moment où environ 25 % des patientes étaient décédées)

Population totale

	CP (n=764)	CP + BEVA 7.5 → BEVA 7.5 (n=761)
SG médiane (mois)	non atteinte	non atteinte
HR (95% IC)		0,85 (0,70–1,04)
p		0,1167



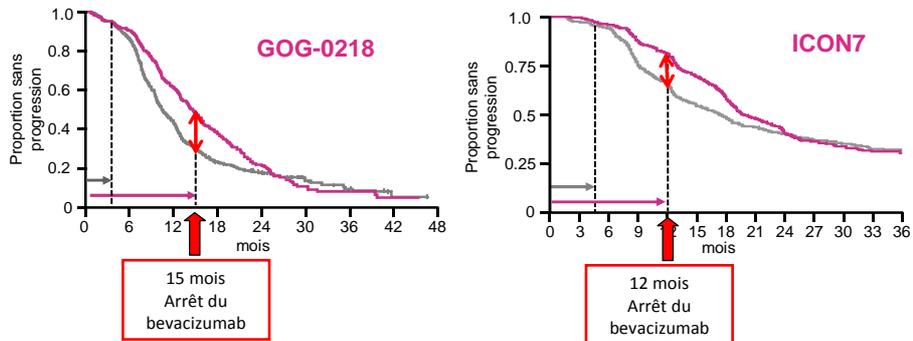
Perren T et al. N Engl J Med 2011;365:2484-96

Questions

- Dose? Pas de réponse
- Bio-marqueurs pour sélectionner les patientes? (ICON7 et GOG 2018)? en attente...
- Durée de la maintenance ?
- Sous groupes de patientes qui bénéficient plus du bévacicumab?

Essais GOG-0218 & ICON7

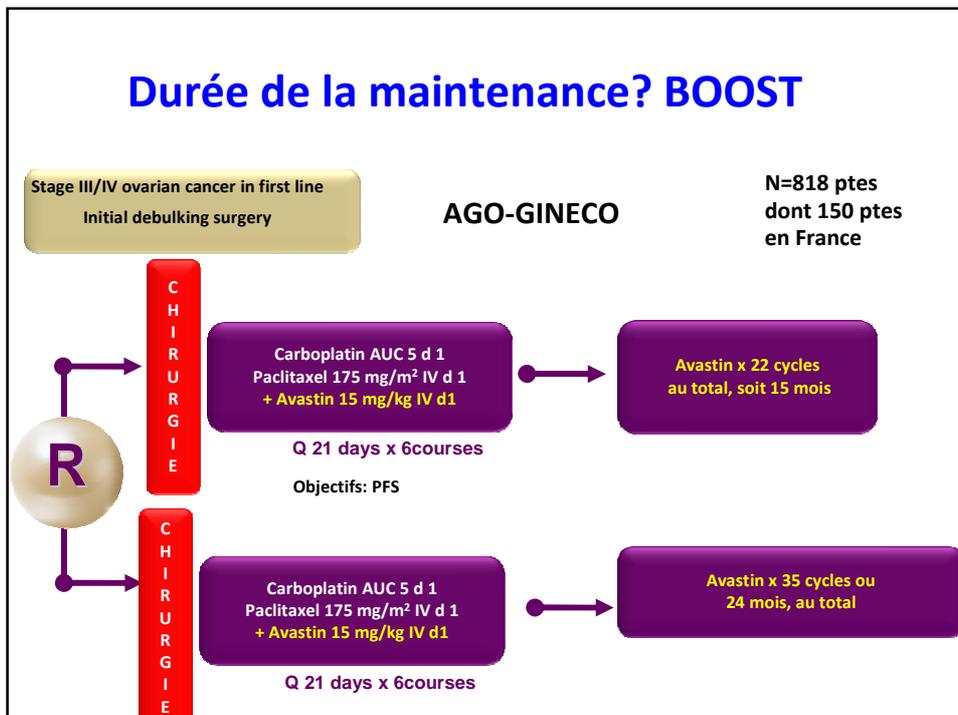
Survie sans progression



1. Effet maximum est atteint au moment où le traitement par bevacizumab est arrêté (GOG-0218 & ICON7)
2. Effet plus marqué parmi la sous-population à haut risque (ICON7)

Traitement jusqu'à progression ?

Durée de la maintenance? BOOST



Questions

- Dose? Pas de réponse
- Durée de la maintenance ?
- Bio-marqueurs pour sélectionner les patientes? (ICON7 et GOG 2018) en attente
- **Sous groupes de patientes qui bénéficient plus du bévacizumab?**

GOG0218 & ICON7: Differences

	GOG0218	ICON7
Accrual (n) / Arms	1873 / 3	1528 / 2
Optimal Cytoreduction (< 1cm)	35%*	74%
Serous Histology	85%	69%
Clear Cell Histology	1%	8%
Dose of Bevacizumab	15 mg/kg	7.5 mg/kg
Planned Cycles Bevacizumab	5 + 16	5 + 13
Co-Sponsorship	Genentech	Roche

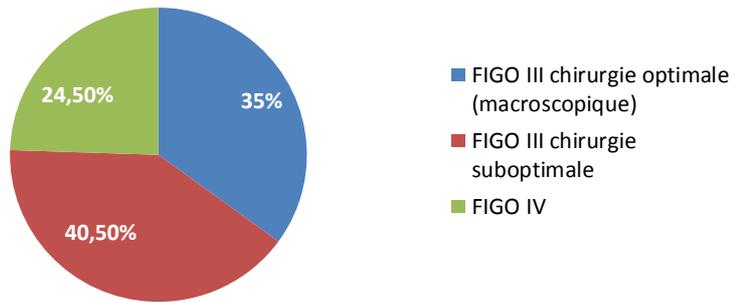
*Initially restricted to suboptimal disease, but amended to include macroscopic optimal disease

Burger RA, et al. ESMO 2010 (978PD)

Perren T, et al. ESMO 2010 (LBA4)

Essai GOG-0218

Distribution des patientes par stade FIGO et résultat de la chirurgie

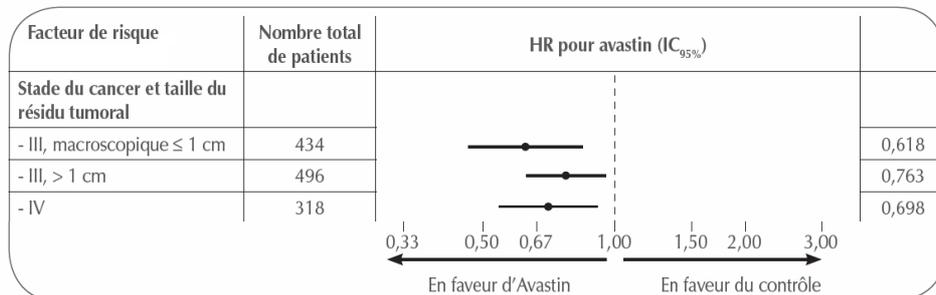


Clinical Study Report: Bevacizumab—Genentech, Inc. 78\CSR GOG-0218 page

Essai GOG-0218

Survie Sans Progression

Résultats par sous-groupes (FIGO et résultat de la chirurgie)

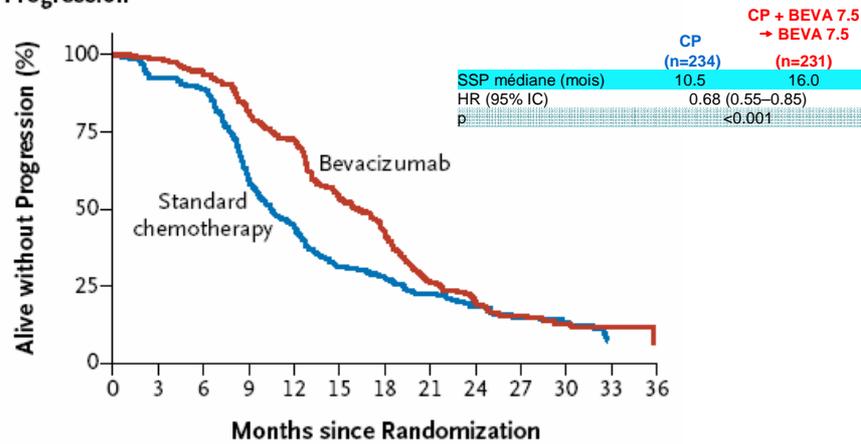


Burger RA et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83

Essai ICON7

Survie sans progression dans le sous-groupe FIGO III (résidu > 1cm) et FIGO IV

Updated Data, Progression-free Survival in Patients at High Risk for Progression

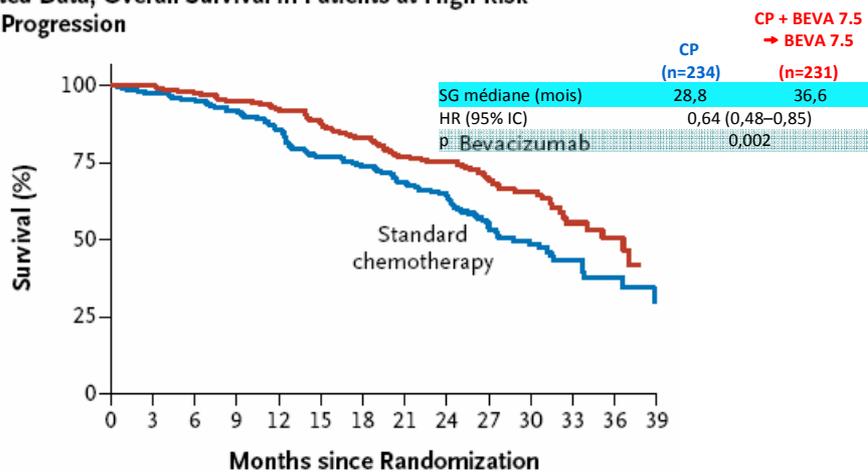


Perren T et al. N Engl J Med 2011;365:2484-96

Essai ICON7

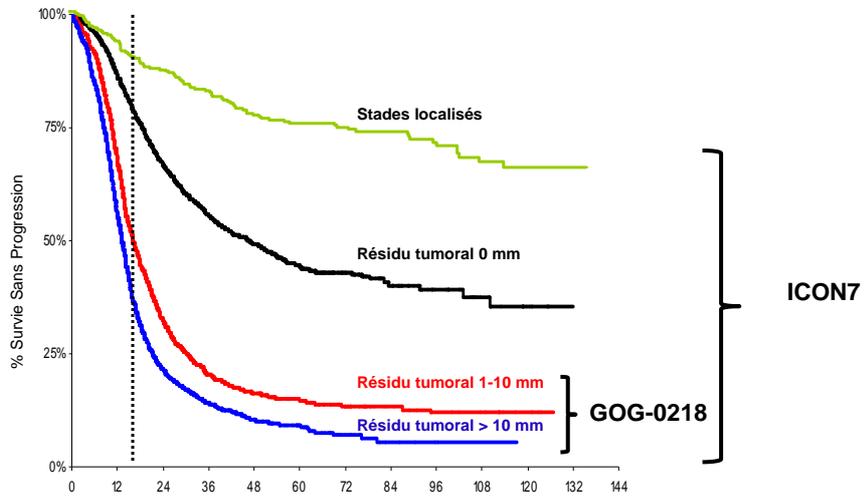
Survie globale dans le sous-groupe FIGO III (résidu > 1cm) et FIGO IV

Updated Data, Overall Survival in Patients at High Risk for Progression



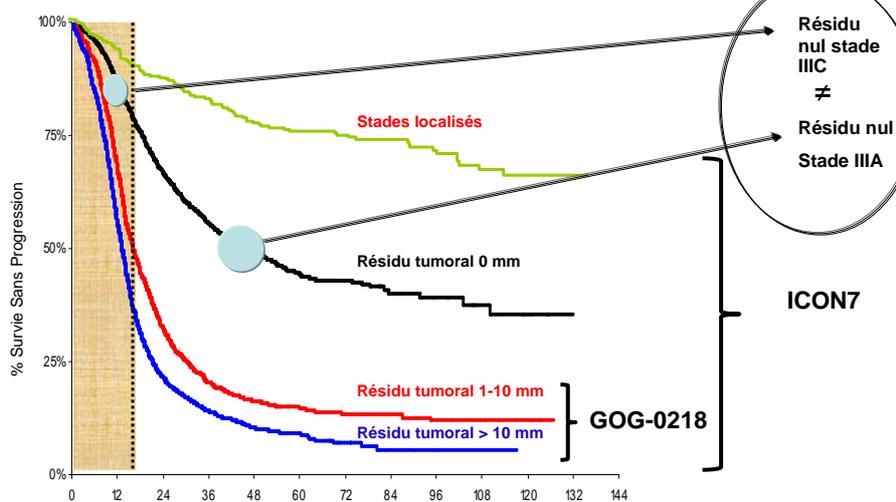
Perren T et al. N Engl J Med 2011;365:2484-96

Populations GOG-0218 / ICON7



Adapté de International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators –Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION) J Natl Cancer Inst 2003 jan 15;95(2):105-12 & de du Bois et al. Cancer 2009;115:1234–44

Populations GOG-0218 / ICON7



Adapté de International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators –Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION) J Natl Cancer Inst 2003 jan 15;95(2):105-12 & de du Bois et al. Cancer 2009;115:1234–44

AMM du bévacizumab dans le cancer de l'ovaire en première ligne

- Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des stades avancés (**stades FIGO IIIB, IIIC et IV**) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.
- Avastin est recommandé à la posologie de **15 mg/kg** de poids corporel. Administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. **Avastin est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles** de traitement, suivis de Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou **jusqu'à 15 mois** maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier

Quand prescrire le bévacizumab en pratique?

- Chirurgie initiale incomplète ?
- Chirurgie initiale complète?
- Après chirurgie d'intervalle complète ou pas?
- En situation néo-adjuvante ?

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

- Pour quelle population de patientes ?

– Situations où le bevacizumab est **recommandé**.

- Résidu tumoral macroscopique après chirurgie de cyto-réduction initiale pour les stades FIGO IIIB à IV.
- Stade IIIC-IV définitivement non résecable de façon complète.
 - Le caractère définitivement non résecable des lésions doit être jugé en RCP en présence d'une équipe chirurgicale entraînée.

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

- Pour quelle population de patientes ?

– Situations où l'indication du bevacizumab est à **évaluer au cas par cas en RCP et à discuter avec la patiente** en fonction du rapport bénéfice/risque, prenant en compte notamment les antécédents néphro-cardio-vasculaires et la réalisation d'anastomoses digestives lors de la chirurgie initiale ou tout risque de fistule.

- Stades IIIB ou IIIC avec exérèse macroscopiquement complète lors de la chirurgie initiale.
- Après chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante.

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

- **Quand initier le bevacizumab ?**

- Le bevacizumab sera introduit au 1^o cycle de chimiothérapie post-opératoire si le délai est au minimum de 28 jours après la chirurgie.
- Si délai < 28 jours ou si anastomose digestive ou complications post-opératoire non résolues, initiation de bevacizumab au 2^o cycle.
- Dans tous les cas, l'avis de l'équipe chirurgicale est indispensable.

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

Avec quelle chimiothérapie ?

Carboplatine-paclitaxel IV toutes les 3 semaines.
Option: Schéma hebdomadaire de paclitaxel associé au carboplatine (toutes les 3 semaines).

Pour quelle durée ?

Durée totale du beva : 15 mois, 22 cycles au total.

A quelle dose ?

La posologie de l'AMM est de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
Cependant la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines est également efficace et peut être considérée comme une option.

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

- **Surveillance de la pression artérielle**

- Avant le traitement
- 1 fois par semaine le premier mois
- Dans la semaine précédent le traitement ensuite
- Par le médecin traitant: normale < 140/90
- Ou auto-mesure (3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours, en période d'activité habituelle) : normale < 135/85

Halimi JM, Azizi M, Babrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. Sang Thromb Vaiss 2009;21:151-66

Bévacizumab en pratique clinique en 2012 en France

- **Que faire en cas de protéinurie ?**

- Recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection.
- Si bandelette ≥ ++ : contrôle de la protéinurie des 24h avant le prochain cycle, réalisation du traitement.

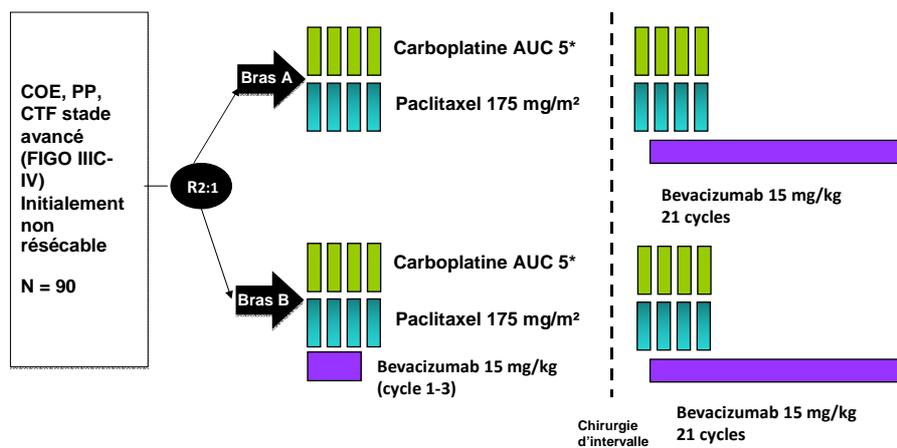
Protéinurie	Conduite à tenir
Si la protéinurie est < 1 g/24h	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite du traitement antiangiogénique. • Surveillance mensuelle ou avant chaque cure par bandelette urinaire.
Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 g/24 h	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien du traitement et avis néphrologique rapide. • Surveillance quantitative mensuelle de la protéinurie. • Débuter un traitement par IEC ou AA2 à visée anti-protéinurique. • Optimisation du traitement anti HTA pour une TA < 130/80.
Si la protéinurie est > 3 g/24 h	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement antiangiogénique peut être continué en l'absence d'HTA et d'insuffisance rénale, mais ses modalités doivent être discutées avec le néphrologue. • Si la protéinurie reste stable et, en l'absence de syndrome néphrotique sévère, l'administration du traitement antiangiogénique n'est pas nécessairement interrompue si le patient est répondeur. • Dans le cadre d'un traitement de maintenance et dans l'impossibilité d'évaluer le bénéfice thérapeutique du BEVACIZUMAB son arrêt devra être envisagé

Halimi JM, et al. Sang Thromb Vaiss 2009;21:151-66

Quand prescrire le bévacizumab en pratique?

- Chirurgie initiale incomplète ?
- Chirurgie initiale complète?
- Après chirurgie d'intervalle complète ou pas?
- En situation néo-adjuvante ? = NON+++ (essai thérapeutique ANTALYA)

ANTALYA Traitement en néo-adjuvant



COE = cancer épithélial de l'ovaire; PP = péritonéal primitif; CTF = cancer des trompes de Fallope

Questions qui restent posées ou en cours d'évaluation

- Bévacicumab après chirurgie d'intervalle?
- Bévacicumab et intra-péritonéal?
- Bévacicumab et taxol hebdomadaire?

ROSIA

Essai de phase IIIb de tolérance

Avastin + carboplatine / paclitaxel en 1^{ère} ligne

Histologiquement confirmé :
Stade I-IIa* haut-risque FIGO ou Stade IIb-IV carcinome épithélial de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif
ou
Carcinome à cellules claires quel que soit le stade FIGO
ou
Carcinosarcome quel que soit le stade FIGO
N = 1000

Carboplatin 5-6 AUC /3 sem pour 4-8 cycles †
+
Paclitaxel 175 mg/m²/3 sem ou 80mg/m²/sem †
pour 4-8 cycles †
+
Avastin® 15 mg/kg/3 sem pour 21-36 cycles ‡
ou
Jusqu'à progression
ou
Survenue d'une toxicité inacceptable

Si la chimiothérapie est interrompue prématurément bevacizumab sera poursuivi en monothérapie jusqu'à 22 cycles minimum et jusqu'à 36 cycles maximum

* seulement si grade 3/faiblement différencié

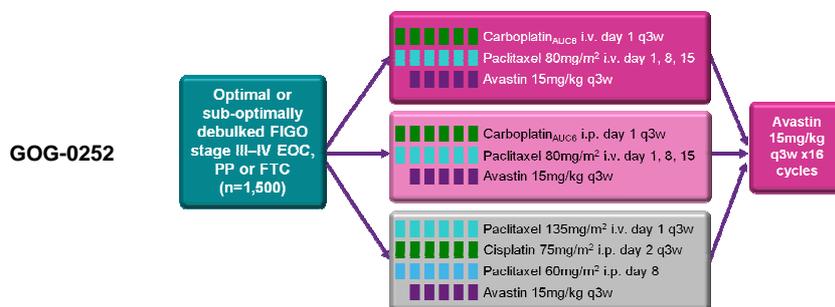
† y inclu maximum 4 cycles neoadjuvant

‡ si le cycle 1 débute < 28 jours après une intervention chirurgicale, bevacizumab sera omis pour ce 1er cycle de traitement

Questions qui restent posées ou en cours d'évaluation

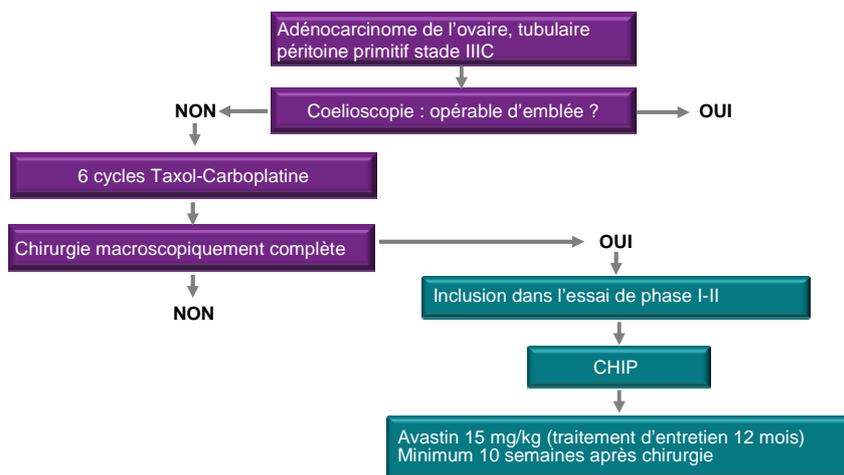
- Bévacicumab après chirurgie d'intervalle?
- Bévacicumab et intra-péritonéal?
- Bévacicumab et taxol hebdomadaire?

Bevacizumab et chimiothérapie intrapéritonéale ?



Bevacizumab et CHIP ?

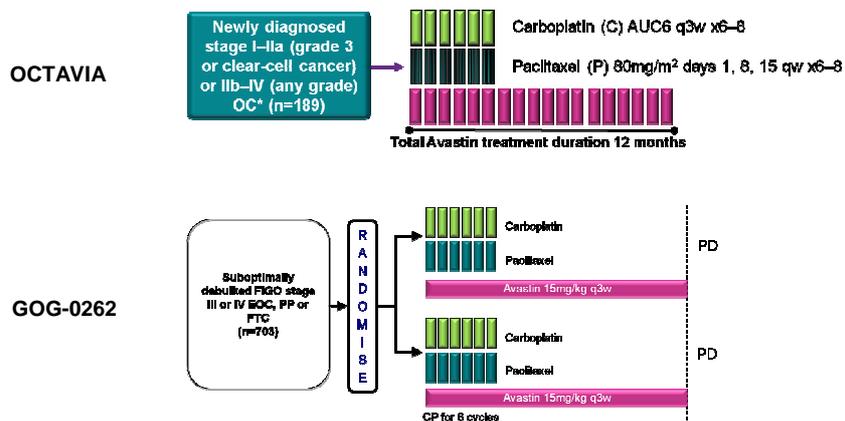
CHIPASTIN : Essai de phase I-II d'escalade de dose Cisplatine en CHIP + entretien Avastin



Questions qui restent posées ou en cours d'évaluation

- Bévaccizumab après chirurgie d'intervalle?
- Bévaccizumab et intra-péritonéal?
- Bévaccizumab et taxol hebdomadaire? (OCTAVIA)

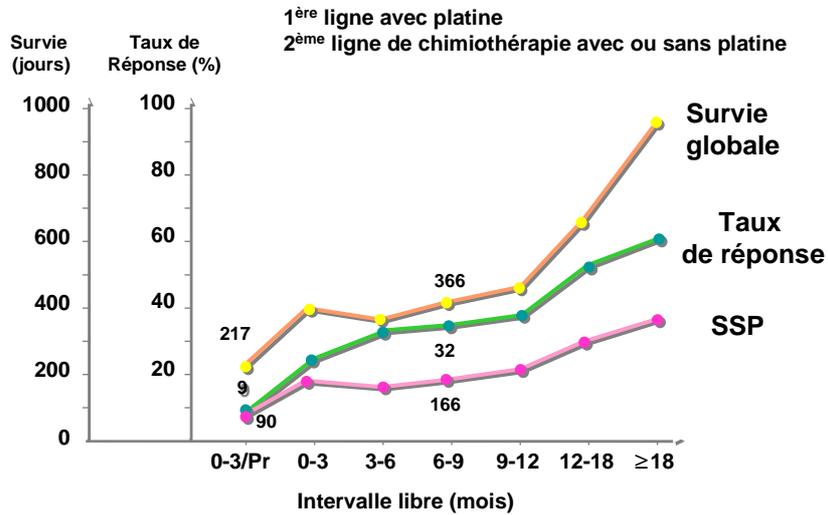
Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire ?



OCTAVIA Conclusions

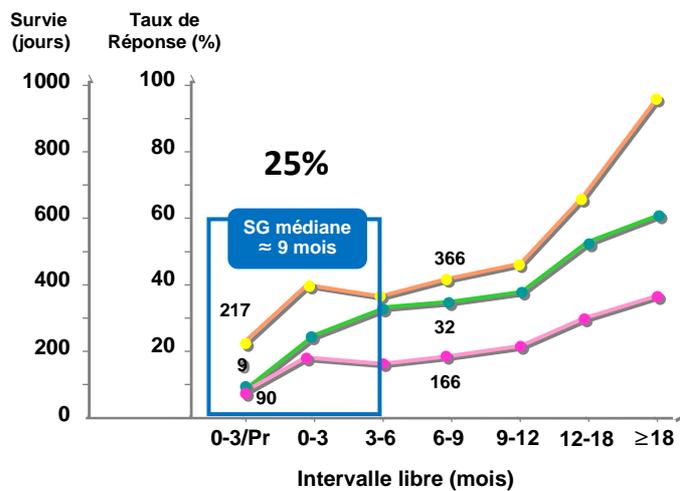
- Dans cette analyse de la phase de chimiothérapie de l'étude OCTAVIA, l'association du bevacizumab au wPac et au carboplatine paraît faisable
- Dans l'étude OCTAVIA le taux d'exposition à la chimiothérapie était élevé
 - 90 % ont reçu ≥ 6 cycles vs 62 % dans l'étude NOVEL¹
 - Les règles strictes d'administration de la chimiothérapie auraient amélioré la capacité d'administration de la chimiothérapie telle que prévue
 - 37 % ont reçu du G-CSF vs 60 % dans l'étude NOVEL¹
- Les données finales de tolérance et d'efficacité de toutes les phases de traitement de l'étude OCTAVIA seront rapportées en 2012

L'intervalle libre sans traitement : Un facteur pronostique majeur à la rechute



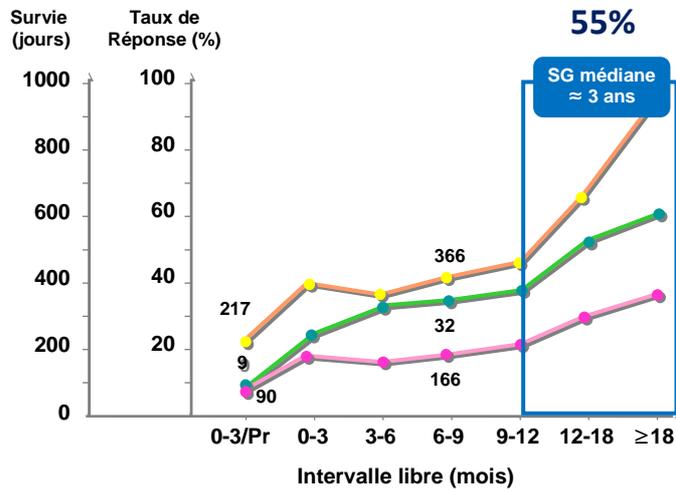
Pujade-Lauraine et al. J Clin Oncol 2002; 21 (Suppl): Abstract 829

Rechute platine résistante/Réfractaire: < 6mois



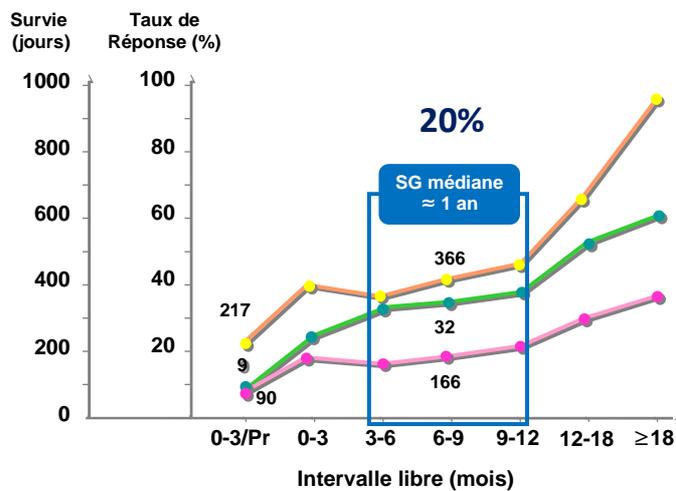
Pujade-Lauraine et al. J Clin Oncol 2002; 21 (Suppl): Abstract 829

Rechute platine sensible: > 12 mois



Pujade-Lauraine et al. J Clin Oncol 2002; 21 (Suppl): Abstract 829

Rechute platine partiellement sensible: 6 à 12 mois

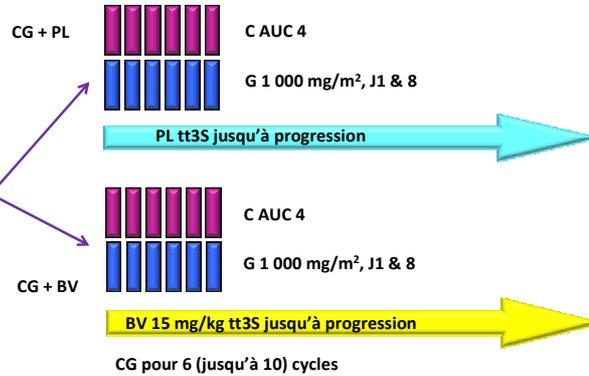


Pujade-Lauraine et al. J Clin Oncol 2002; 21 (Suppl): Abstract 829

OCEANS Design de l'étude

Cancer de l'ovaire récurrent sensible aux sels de platines^a

- Maladie mesurable
 - ECOG 0/1
 - Pas de chimio antérieure pour la rechute
 - Pas de BV antérieure
- (n = 484)



Stratification :

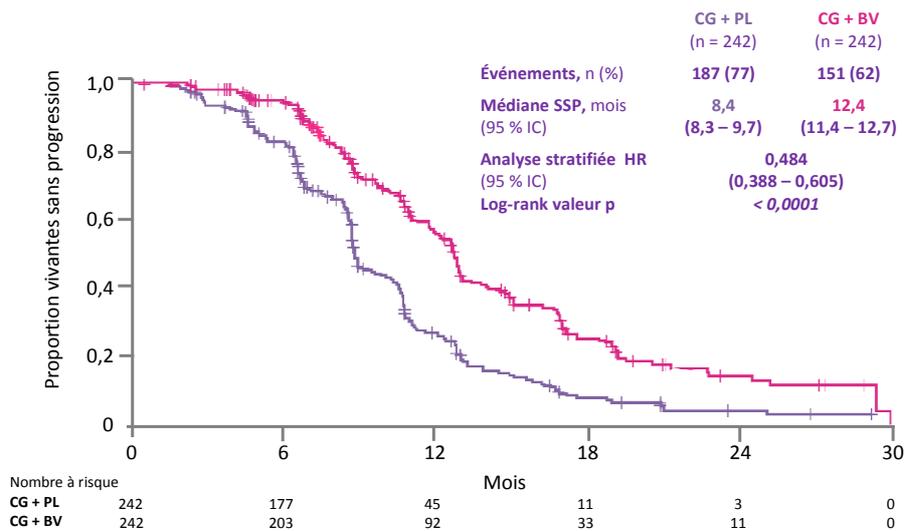
- Temps jusqu'à récurrence (6–12 vs > 12 mois)
- Chirurgie cytoréductrice pour la rechute (oui vs non)

BV = bevacizumab; PL = placebo

^a cancer épithélial de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope

Aghajanian et al. ASCO 2011

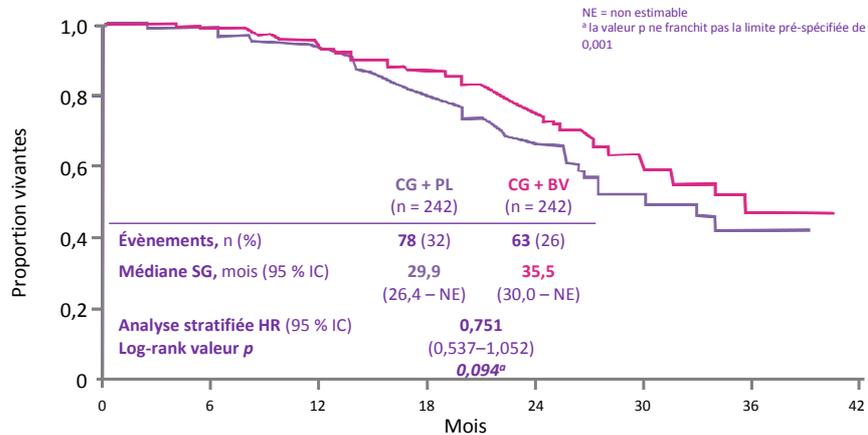
OCEANS Analyse primaire de la SSP



Aghajanian et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA5007). ASCO 2011

OCEANS

Analyse préliminaire de la SG



Nombre à risque :	0	6	12	18	24	30	36	42
CG + PL	242	235	195	131	77	26	8	0
CG + BV	242	238	200	146	82	42	8	0

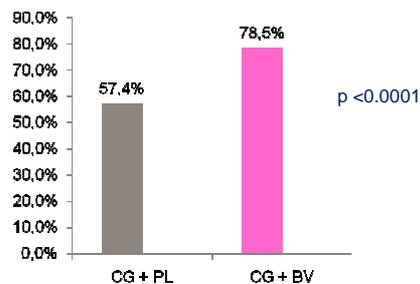
Aghajanian et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA5007). ASCO 2011

OCEANS

Analyses en sous-groupes de la SSP

Facteur de risque	No. de patients	SSP médiane (mois)		HR (95% CI)	CG + BV sup	CG + PL sup
		CG + PL (n=242)	CG + BV (n=242)			
6- < 12	171	7,4	12,5	0,36 (0,25–0,53)		
12–24	209	8,6	12,3	0,52 (0,37–0,72)		
> 24	104	11,6	16,6	0,62 (0,38–1,01)		

- Taux de réponse



Aghajanian et al. EJC Volume 47, Supplement 2, September 2011. ESMO 2011

OCEANS

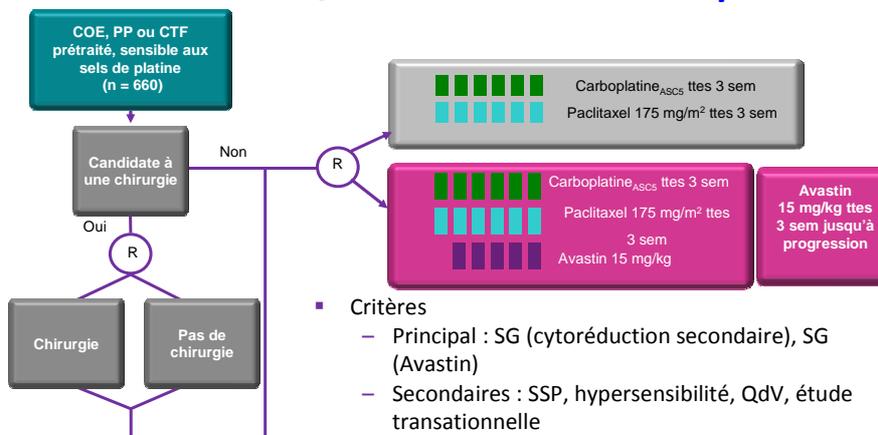
El d'intérêt spécifique

Patients, %	CG + PL (n = 233)	CG + BV (n = 247)
ETA, tout grade	1	3
ETV, grade ≥ 3	3	4
Hémorragie du SNC, tout grade	< 1	1
Hémorragie non SNC, grade ≥ 3	1	6
ICC, grade ≥ 3	1	1
Neutropénie, grade ≥ 3	56	58
Neutropénie fébrile, grade ≥ 3	2	2
Hypertension, grade ≥ 3	< 1	17
Fistule/abcès, tout grade	< 1	2
Perforation GI, tout grade	0	0 ^a
Protéinurie, grade ≥ 3	1	9
RPLS, tout grade	0	1
Complication des cicatrices de plaies, grades ≥ 3	0	1

Aghajanian et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA5007). ASCO 2011

GOG-0213

Essai en cours de phase III d'Avastin + carboplatine / paclitaxel dans le cancer de l'ovaire sensible / résistant aux sels de platine



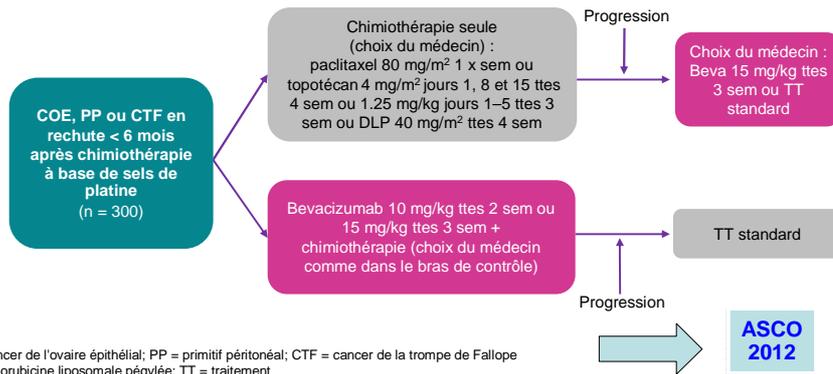
- Critères
 - Principal : SG (cytoréduction secondaire), SG (Avastin)
 - Secondaires : SSP, hypersensibilité, QdV, étude transitionnelle
- Stratification : temps jusqu'à récurrence

COE = cancer de l'ovaire épithélial; PP = primitif péritonéal; CTF = cancer de la trompe de Fallope

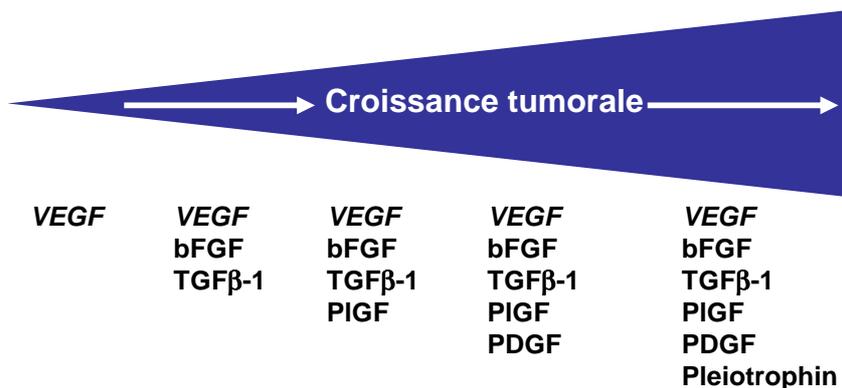
AURELIA / MO22224

Essai en cours de phase III de bevacizumab + chimiothérapie dans le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine

- Critères
 - Principal : SSP
 - Secondaires : ORR (RECIST et/ou CA125), intervalle sans progression biologique, survie globale, qualité de vie, tolérance
- 1^{ère} inclusion : Octobre 2009 (recrutement : 24 mois)



Facteurs angiogéniques durant la progression métastatique des cancers



VEGF=vascular endothelial growth factor; bFGF=basic fibroblast growth factor;
TGFβ-1=transforming growth factor beta-1; PIGF=placental growth factor; PD-
PDGF=platelet-derived endothelial cell growth factor.
Adapted from Relf, et al. Cancer Res 1997;57: 963-969.

Targeting VEGF and beyond: Agents in Phase II/III development

Agent	Class	Target	Phase
BIBF 1120 (Nintedanib)	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + FGFR	III (closed to inclusion)
Cediranib	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + FGFR + c-kit	III (closed to inclusion)
Pazopanib	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + c-kit	III (closed to inclusion)
Sunitinib	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + c-kit	II
Sorafenib	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + Flt-3 + c-kit + b-Raf	II
Vandetanib	Small-molecule TKI	VEGFR + EGFR	II
Motesanib	Small-molecule TKI	VEGFR + PDGFR + c-kit	II

FGFR = fibroblast growth factor receptor; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; TKI = tyrosine kinase inhibitor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor

BIBF 1120: Vargatef®

Le **BIBF 1120** est un triple **inhibiteur de l'angiogénèse** agissant sur 3 récepteurs impliqués dans l'angiogénèse:

VEGFR vascular endothelial growth factor receptor
PDGFR platelet derived « « «
FGFR fibroblast « « «

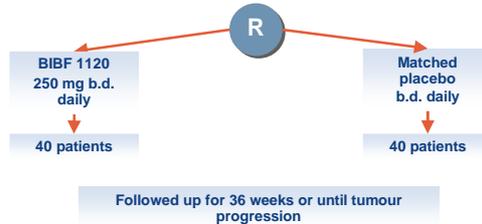
Le **BIBF 1120** associé à une chimiothérapie classique a montré dans des phases I un profil de **tolérance favorable** et des signes de **réponse** encourageants.

Les phases I et II complémentaires ont confirmé la bonne **tolérance** du **BIBF 1120**: **événements indésirables** de légers à modérés (principalement nausées, diarrhée, vomissements, fatigue, élévation réversible des enzymes hépatiques ASAT et ALAT).

BIBF1120, traitement de maintenance après traitement de la rechute : phase II randomisé *versus* placebo

(Oral sympo, 5501, Ledermann *et al.* ASCO 2009)

BIBF1120 = Inhibiteur TKI antiangiogénique multible (VEGFR, PDGFR, FGFR)



Efficacité : Taux de PFS à 36 semaines (critère principal) : **15,6%** [3,8-27,3] pour le bras BIBF et **2,9%** [0-8,4] pour le bras Placébo

Mediane temps jusqu'à progression (RECIST) : **4,8 mois** (BIBF) et **2,8 mois** (Placébo)

Profil de tolérance :

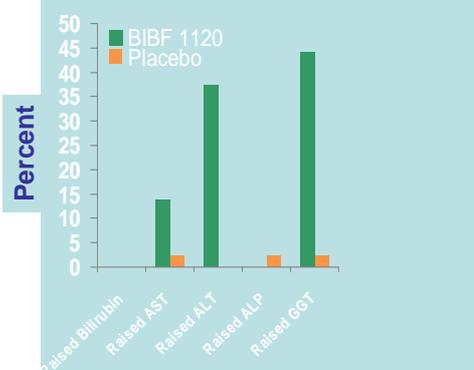
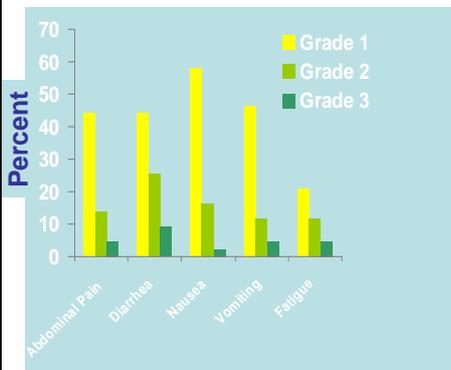
Pas de décès toxique.

7% de grade 3 (essentiellement digestive et hépatique avec élévation des enzymes)
Peu d'HTA et aucune perforation digestive

BIBF 1120 Toxicity

Gastrointestinal or Fatigue Adverse Events, All Grades, According to CTCAE Version 3.0

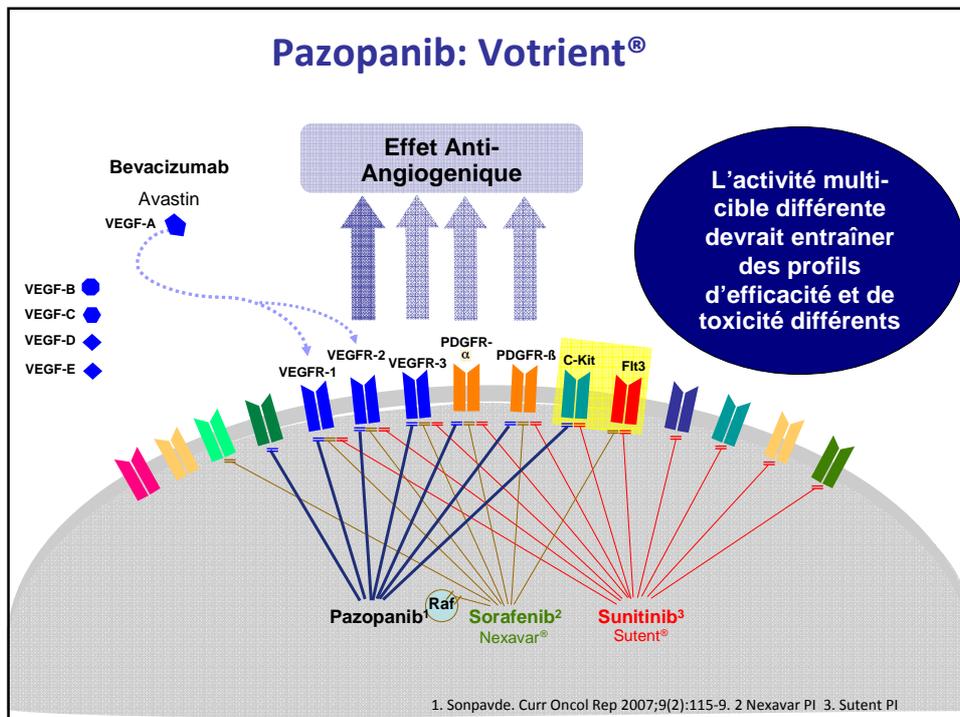
Grade 3 Adverse Events (CTCAE version 3.0)



ALP, alkaline phosphatase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT, γ -glutamyltransferase. Ledermann JA *et al.* *J Clin Oncol.* 2011;29:3798.

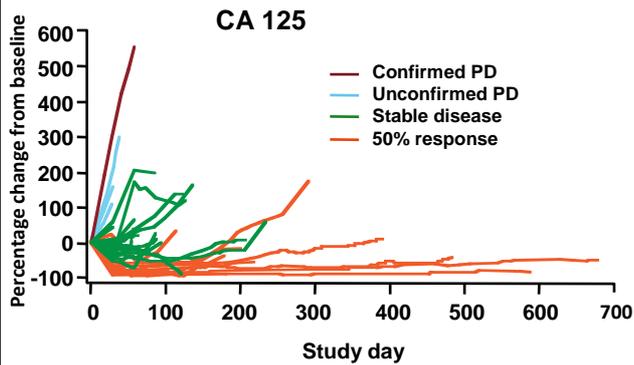
Etude 1199.15 VACOA

**Efficacité et tolérance du BIBF 1120
versus placebo
en association avec la chimiothérapie standard
(carboplatine et paclitaxel),
chez des patientes atteintes d'un
cancer ovarien avancé.
(Etude randomisée, double aveugle, de phase III)**



Pazopanib in Advanced Ovarian Cancer

Platinum resistant
Partially platinum sensitive
Platinum sensitive relapse } ≤ 2 prior regimens



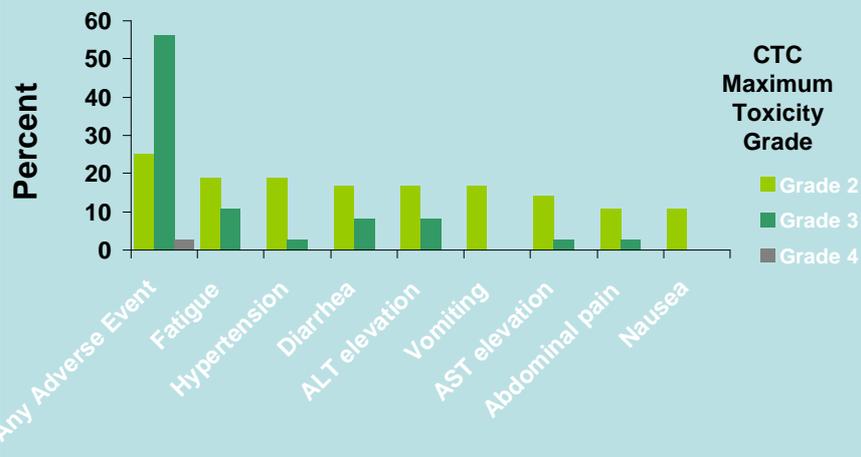
**36 patients
800 mg/day**

n (%)	Response (N = 17)
0	CR
3 (18)	PR
3 (18)	SD
11 (65)	PD

Friedlander et al *Gyn Oncol.* 2010;119:32.

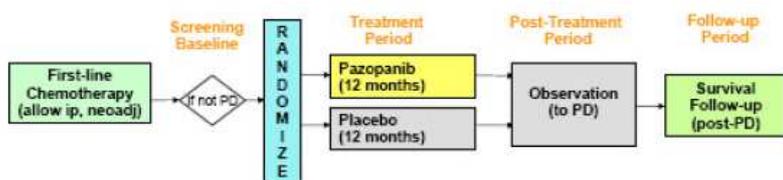
Pazopanib Toxicity

Adverse Events Reported in $\geq 10\%$ of Patients Taking Pazopanib



AGO-OVAR 16: pazopanib

- Randomisée 1:1 pazopanib versus placebo
- Double aveugle
- Pazopanib ou placebo 800mg/jour (2 comprimés à 400mg) pendant 52 semaines
- N = 900 patientes évaluables (environ 180 en France)



73

Key Phase II Studies of Agents Targeting the VEGF and PDGF Pathways

Agent	Response	SD	PFS
Sorafenib 400 mg BID PO N=73	PR (n=2)	n=20	At 6 months (n=12)
Sunitinib 37.5-50 mg/day PO for 4 of 6 weeks N=30)	PR (n=1)	n=16	Median 4.1 months

PDGF, platelet-derived growth factor; PFS, progression free survival; PR, partial response; SD, stable disease; VEGF, vascular endothelial growth factor

Burger RA. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):230-238.

Les angiopoïétines ont un rôle essentiel dans l'angiogenèse tumorale

Le système angiopoïétines (Ang) et leur récepteur Tie 2* contribue à la survie des cellules endothéliales et à la maturation vasculaire

Les angiopoïétines sont des facteurs de croissance essentiels à la formation des vaisseaux sanguins

Les angiopoïétines sont les seuls ligands connus du récepteur Tie 2

Ang 1	Ang 2
Exprimées par les muscles lisses péri-vasculaires	Exprimées par les cellules endothéliales particulièrement au niveau tumoral

Un troisième ligand, Ang 4 est moins bien connu et n'est exprimé qu'au niveau des poumons.

Thomas M, Augustin HG. *Angiogenesis*. 2009;12:125-137.
Herbst RS et al. *JCO* 2009; 27, 3557-3565

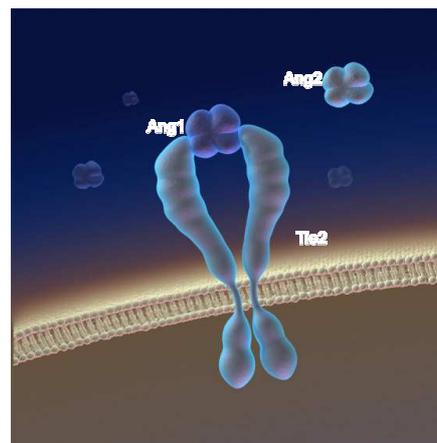
*Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2

Liaison des angiopoïétines avec le récepteur Tie 2

Tie 2 est un récepteur à tyrosine kinase que l'on retrouve dans les cellules endothéliales vasculaires

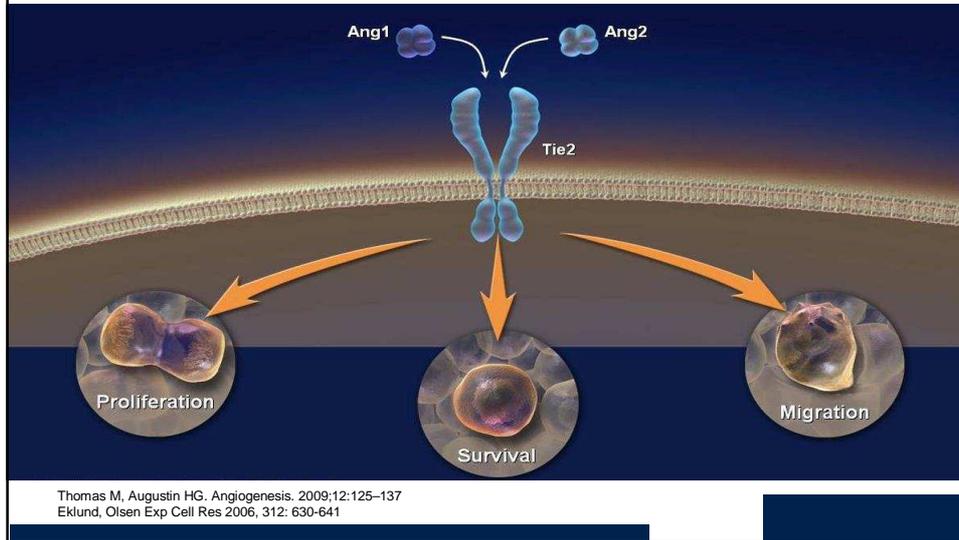
La fixation de l'Ang 1 (ligand) entraîne une dimérisation du récepteur Tie 2

L'Ang 2 entraîne une action antagoniste du complexe Ang 1 / Tie 2

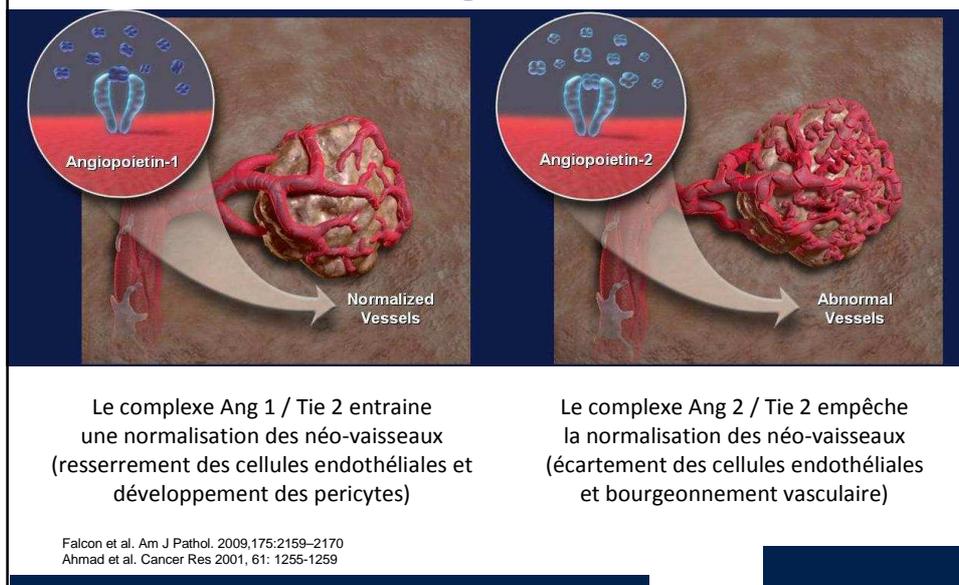


Thomas M, Augustin HG. *Angiogenesis*. 2009;12:125-137.

L'activation du récepteur Tie 2 entraîne la survie des cellules endothéliales, leur prolifération et leur migration



La balance entre Ang 1 et Ang 2 influence le remodelage vasculaire



AMG 386

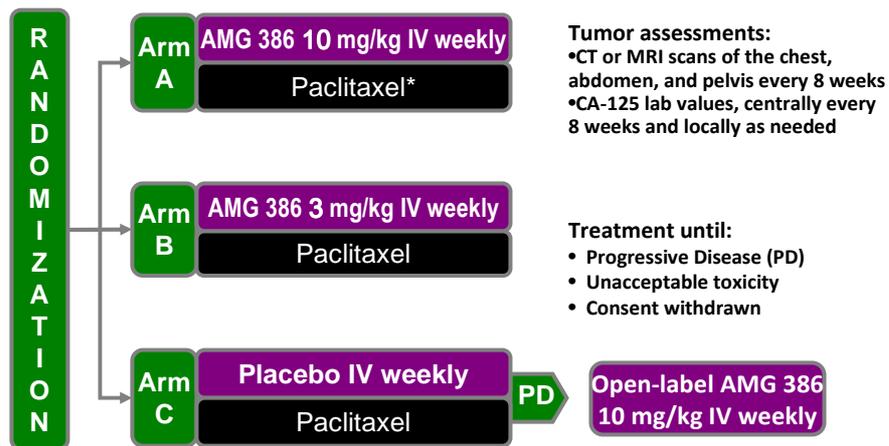
Peptibody neutralisant la fixation des Ang 1 et Ang 2 sur le récepteur Tie 2

Un peptibody est un assemblage de plusieurs molécules

- un peptide bioactif fusionné au fragment Fc d'une Ig1 humaine
- demi-vie étendu
- molécule de synthèse sans équivalent endogène
- produit par E.Coli
- solubilité accrue



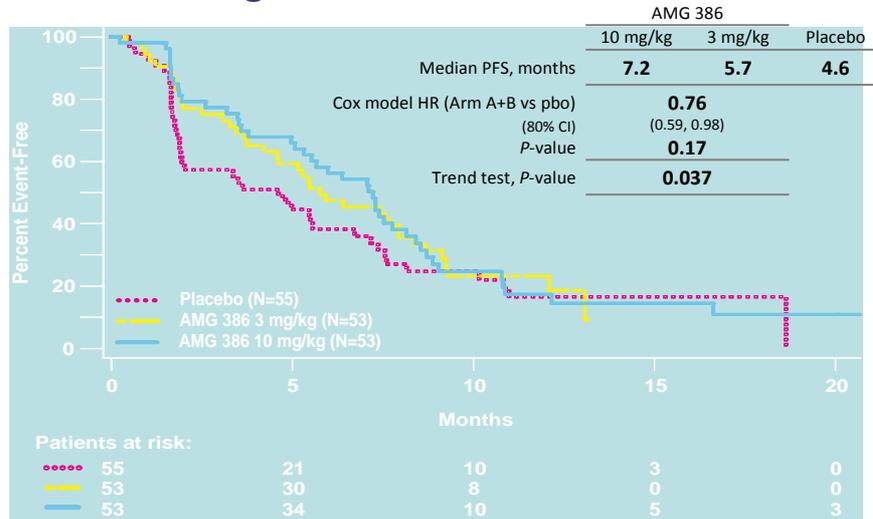
Study 20060342 Schema



*Paclitaxel 80 mg/m² IV weekly, 3 weeks on/1 week off

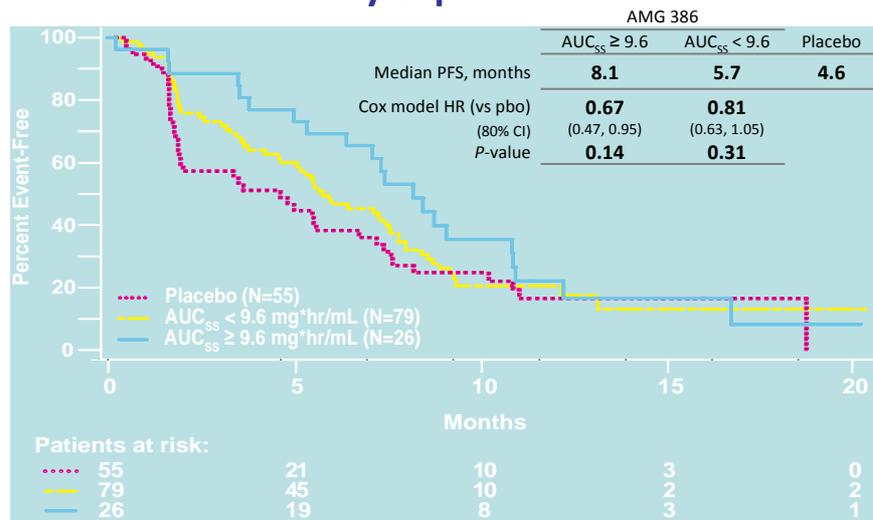
This study was conducted at 38 sites in 5 countries
161 patients were randomized

Progression-Free Survival*



*PFS is defined as time from randomization to disease progression per RECIST, CA-125 (GCIG criteria), clinical progression, or death.

PFS by Exposure¹



¹Lu JF, et al. Poster presented at ASCO 2010, June 4-8, 2010; Chicago, IL; Abstract # 5042

Phase III Studies – AMG 386

TRINOVA-1

Recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer
 • ≤3 prior regimens
 • PFI < 12 mo
 • 1^o endpoint – PFS
 • Est. enrollment: 900 pts

R

AMG 386 15 mg/kg IV weekly
 + Paclitaxel 80 mg/m² IV weekly
 (3 on/1 off)

Placebo
 + Paclitaxel 80 mg/m² IV weekly
 (3 on/1 off)

TRINOVA-3

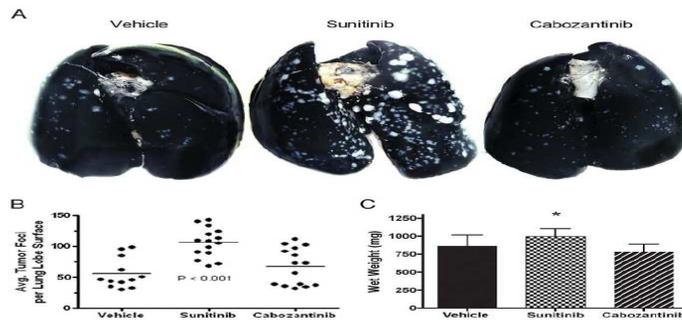
Ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer with an indication for first-line tx with paclitaxel+carboplatin x 6 cycles
 • 1^o endpoint – PFS
 • Est. enrollment: 2000 pts

R

AMG 386 15 mg/kg IV QW+
 Paclitaxel 175 mg/m² IV Q3W +
 Carboplatin AUC 5 or 6 IV Q3W

Placebo +
 Paclitaxel 175 mg/m² IV Q3W +
 Carboplatin AUC 5 or 6 IV Q3W

Cabozantinib VEGF & MET inhibitor



Anti angiogenic therapy

Elevated tumor hypoxia

H1F-1 α

Proangiogenic genes ↑

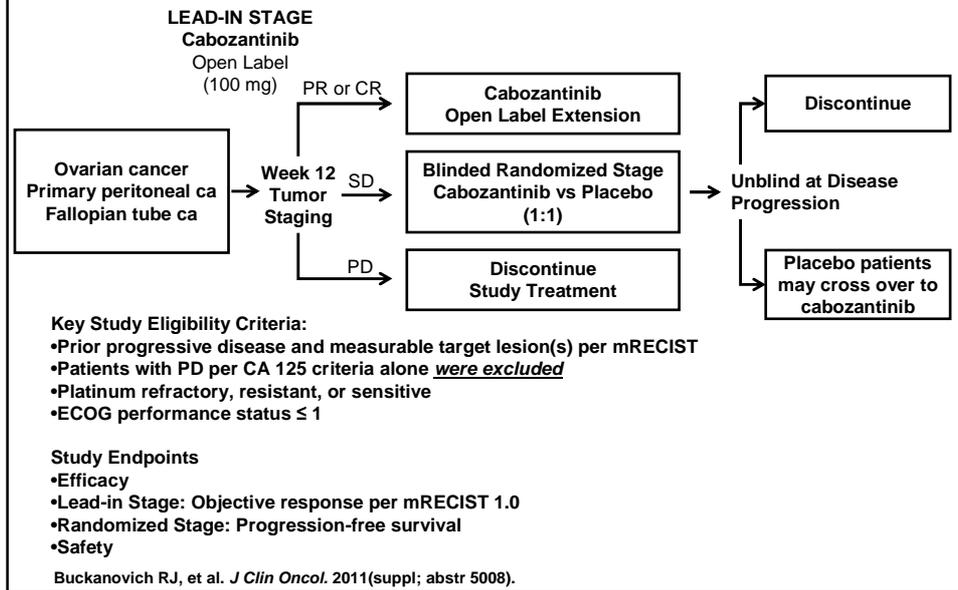
Invasion-related genes (eg, *c-met*) ↑

Metastasis-related genes (eg, "*twist*") ↑

1. Steeg PS. Nat Med. 2003;9:822-823.
 2. Peinado H, et al. Nat Cell Biol. 2008;10:253-254.

Yakes et al Mol Cancer therapy 2011

Phase II Trial of Cabozantinib – A Dual MET-VEGFR2 Inhibitor



Cabozantinib – Summary of RECIST Response

Platinum Free Interval	Number Evaluable	PR N (%)	Week 12 DCR ^a (%)
< 1 month (refractory)	11	2 (18) ^p	36
1-6 months (resistant)	23	5 (22)	39
> 6 months (platinum sensitive)	36	10 (28)	67
Total	70	17 (24)	53

- **Promising activity in both platinum sensitive and resistant/refractory ovarian cancer**
 - Week 12 overall disease control rate of 53%
 - After 36 weeks of follow up median duration of response is not reached
- **Tolerability profil consistent with that of other TKI's**

Buckanovich RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2011(suppl; abstr 5008).

Summary Phase II trials						
Ref	Drugs	N	Pop	OR	SD	PFS m
Burger	Beva	62	≤ 2	21%	52%	4.7
Cannistra	Beva	44	2-3	16%	25%	4.4
Chura	Beva + Endx	15	≥ 2	53%	20%	3.9
Garcia	Beva + Endx	70	≤ 3	24%	63%	7.2
Karlan	AMG386 + wP	163	≥ 2	37%	43%	7.2
Matulonis	Cediranib	47	≤ 2	17%	53%	5.2
Lederman	Vargatef	83	≥ 2	NA	NA	≈ 4
Biagi	Sunitinib	30	1-2	3%	53%	4.1
Matei	Sorafenib	73	1-2	3%	34%	2.1
Friedlander	Pazopanib	36	≥ 2	18%	56%	≈ 3

Pop: line of previous wP weekly paclitaxel; Endx: endoxan;