



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

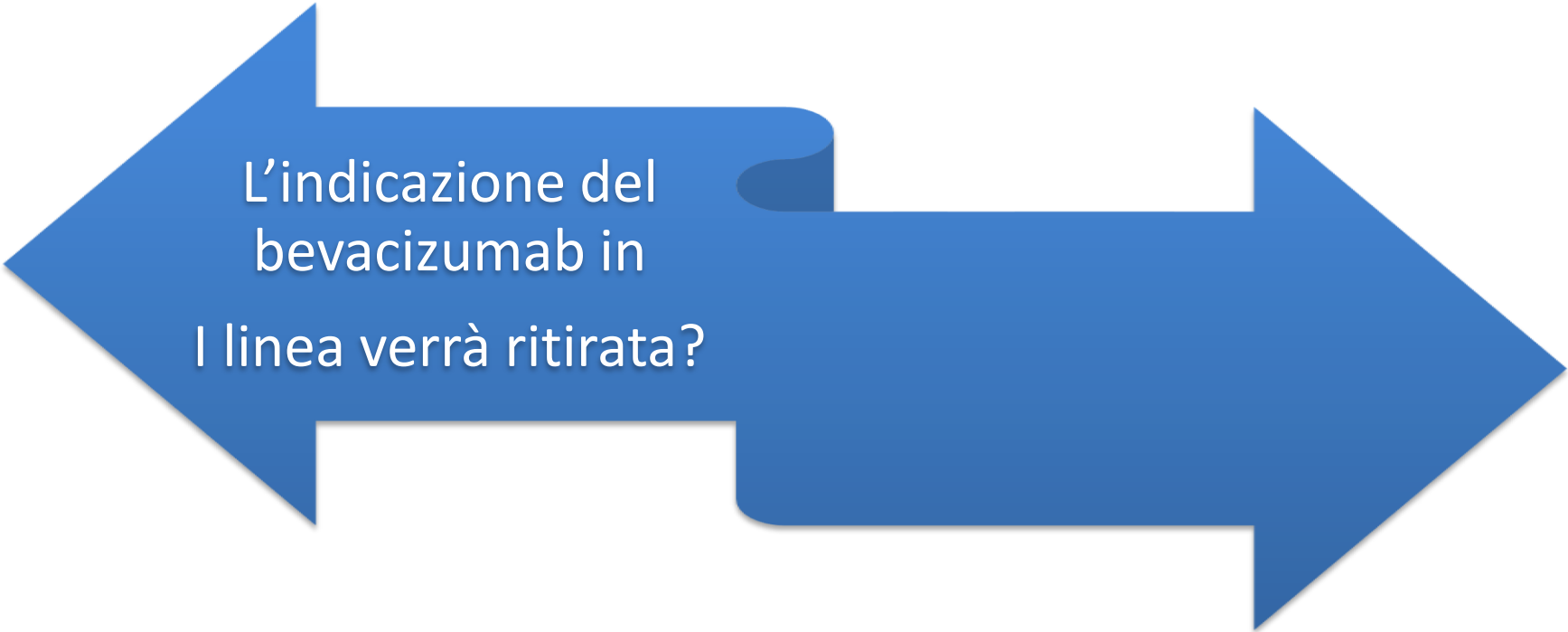
Terapia antiangiogenica: utilizzo del bevacizumab fino a quando?

Maria Sofia Rosati

Oncologia A

Policlinico "Umberto I", Roma

Fino a quando?



L'indicazione del
bevacizumab in
I linea verrà ritirata?

Fino a quando?

L'indicazione del
bevacizumab in
I linea verrà ritr

Paziente anziano

mantenimento ?

Parlerò di:

- Storia (breve) dell'indicazione di bevacizumab nel ca. mammario
- RCT (Randomized Controlled Trials) nell'anziano (Sottogruppi)
- Studi di mantenimento nell'anziano

Non parlerò di:

- Antiangiogenici \neq Bevacizumab

Versante istituzionale (1)

- Nel 2007, ODAC vota 5:4 contro l'approvazione del bevacizumab
- L'FDA opta per una approvazione accelerata sulla base dei risultati degli studi randomizzati "ongoing" che confermerebbero:
 - la magnitudine del beneficio in PFS
 - Nessun miglioramento in OS
- Nel 2010 2 RCTs + 1 metanalisi dimostrano:
 - dati meno robusti per pFS
 - Nessun miglioramento in OS

Cosa hanno dimostrato I trial clinici su bevacizumab?



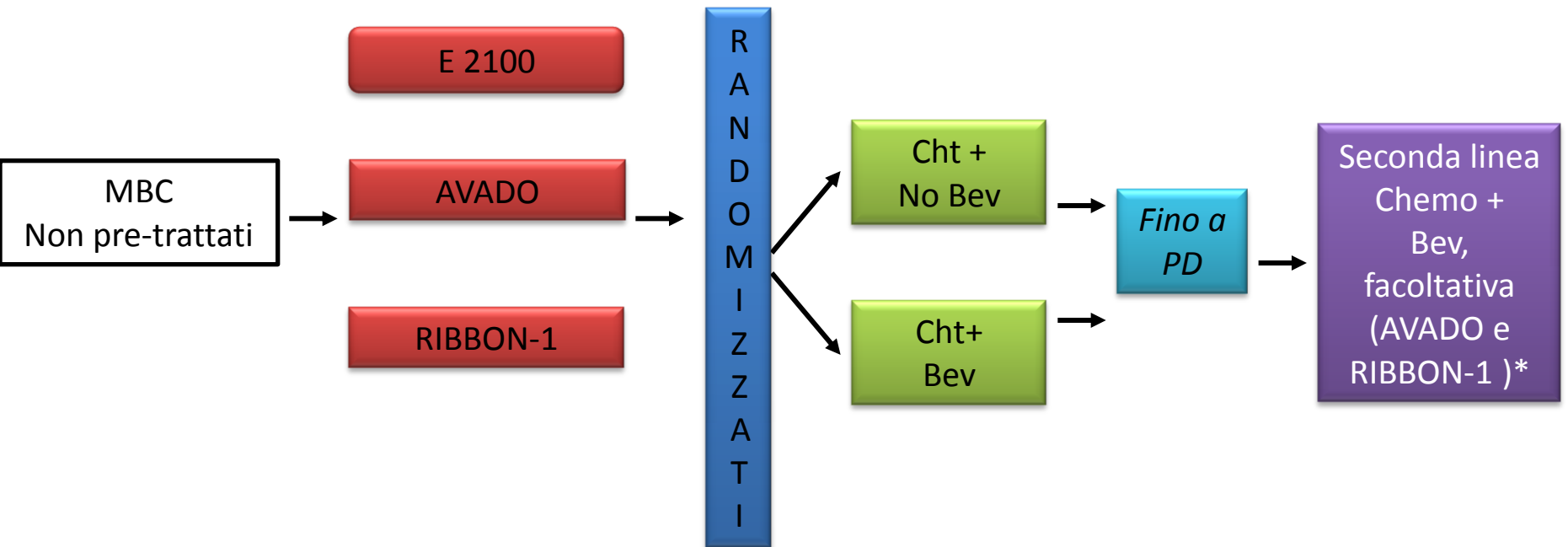
Bevacizumab: fase III

| Trial | Linea | Regime | N | RR (%) | PFS (mo.) | PFS HR | OS (mo.) |
|------------------------------|---------------|------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--|---|
| AVF2119 Miller, 2005 | Dopo A e T | Cape ± B | 462 | 19.8% 9.1% | 4.86 4.17 | 0.98 | 15.1 14.5 |
| E2100 Miller, 2007 | I linea | wP± B | 722 | 49% 21% | 11.8 5.9 | 0.60 <i>p</i> < .001 | 26.7 25.2 |
| AVADO Miles, 2010 | I linea | D+B(7.5) D+PL D+B (15) | 736 | 55% 46% 64% | 9.0 8.1 10.1 | 0.86 0.77 <i>p</i> .006 | 30.8 31.9 30.2 |
| Ribbon-1 Robert, 2011 | I linea | Cape+B/PL T o A +B/PL | 615 622 | 35% 24% 51% 38% | 8.6 5.7 9.2 8.0 | 0.69 <i>p</i> < .001 0.64 <i>p</i> < .001 | 29 21.2 25.2 23.8 |
| Ribbon-2 Brufsky, 2009 | II linea | T/G/Cape/Vino + B/PL | 684 | 40% 30% | 7.2 5.1 | 0.78 <i>p</i> . 0072 | 18.0 16.4 |
| Ribbon-2 Brufsky, 2011 | II linea | TN sottogruppo | 159 (23%) | 41% 18% | 6.0 2.7 | 0.494 <i>p</i> . 0006 | 17.9 12.6 <i>p</i> .05 ₇ |

Metanalisi

N=2,447 pz

Control li (n=1,008); BV + cht (n=1,439)



* ~ 50% of patients received bevacizumab at crossover.

Metanalisi

| Outcome | CHT+B (n = 1439) (n= 1105) | CHT (n = 1008) (n=788) |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Median PFS (mesi) | 9.2 | 6.7 |
| ▪ HR (95% CI) | 0.64 (0.57-0.71) | |
| ORR, * % | 49 | 32 |
| Median OS, mos | 26.7 | 26.4 |
| ▪ HR (95% CI) | 0.97 (0.86-1.08) | |
| 1-yr OS, % | 82 | 77 |

FDA Ruling On Avastin A 'Critical Test' For Agency, New York Times Editorial Says

REVIEW & OUTLOOK | AUGUST 18, 2010

The Avastin Mugging

The FDA rigs the verdict against a good cancer drug.

January 18, 2011, 2:58 pm

Genentech Appeals Avastin Decision

Versante istituzionale (2)

- Luglio 2010, ODCA vota 12:1 per raccomandare di eliminare l'indicazione di bevacizumab nella I linea del carcinoma mammario metastatico
- L'EMA limita l'utilizzo di bevacizumab alle combinazioni con paclitaxel e capecitabina (quando antraciclina e docetaxel non sono indicati)
- Decisione definitiva rinviata al 28-29 Giugno 2011

Possibili ipotesi sulle divergenze tra studi

- Bevacizumab funziona meglio con paclitaxel?
 - Nessun motivo per ipotizzare una superiorità di paclitaxel su docetaxel o capecitabine in assenza di studi con confronto diretto
- Bevacizumab funziona, ma solo in una sottopopolazione di pazienti ancora non individuata (mancanza di un biomarcatore o di una popolazione target [TN??])

Biomarcatori candidati “predittivi” di risposta e resistenza

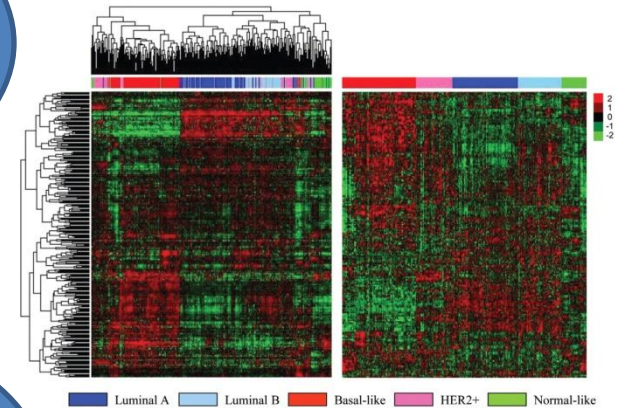
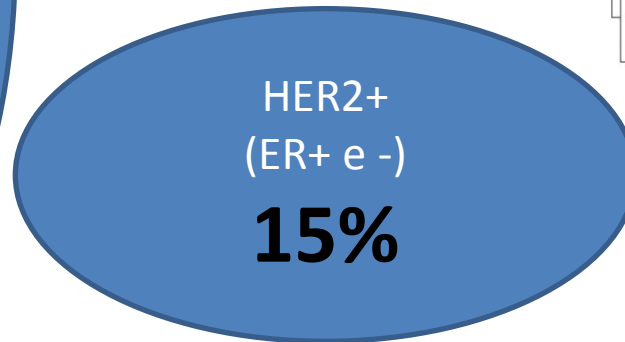
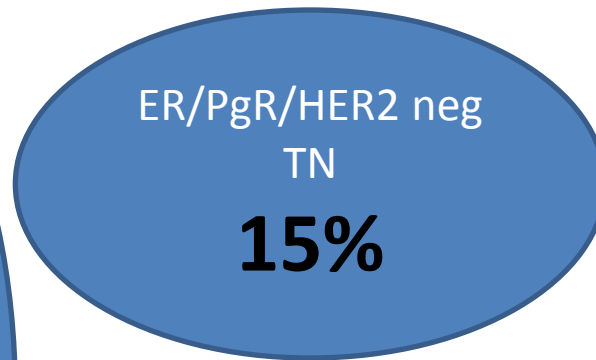
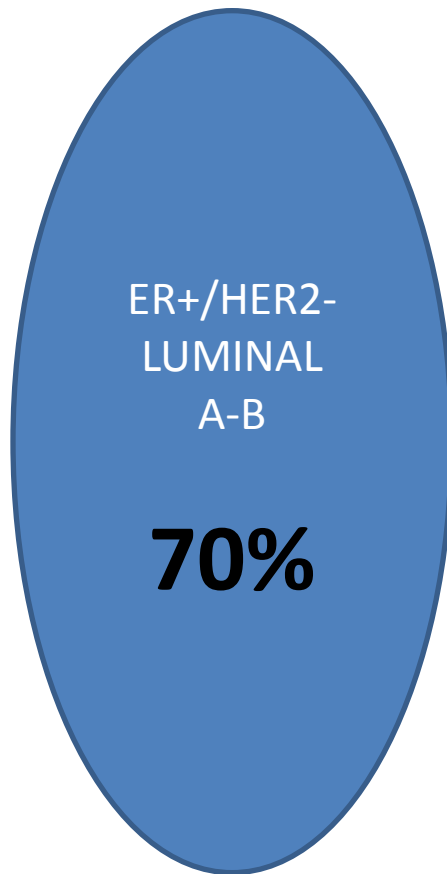
| | Basale | Dinamico | Escape |
|------------------|--|--|--------------------------------------|
| Tessuto | MVD, VEGF, VEGFR2, CD31, PDGFR β | Pressione dei fluidi interstiziali, MVD | |
| Livello genetico | Polimorfismi VEGF & IL-8 | | |
| Imaging | | Parametri MRI vascolari (K-trans): FDG-PET | |
| Sierico | VEGF plasmatico, PlGF, VEGFR2, VCAM-1, sICAM1, sVEGFR2 | CTCs Collagene IV | CPCs, SDF1 α bFGF, IL-6 |
| Fisiologico | | Ipertensione | |
| | | | |

PROGRESSIONE

Metanalisi: bevacizumab in TN BC

| | Bevacizumab/ Chemo (n = 363) (N= 25) | Chemo (n = 258) | HR (95% CI) | P |
|--------|---|--------------------|------------------------|---------|
| mPFS | 8.1 mesi | 5.4 mesi | 0.649 (0.538-0.783) | < .0001 |
| ORR | 42% | 23% | NR | < .0001 |
| mOS | 18.9 mesi | 17.5 mesi | 0.959 (0.790-1.164) | .6732 |
| 1y OSR | 71% | 65% | NR | .1140 |

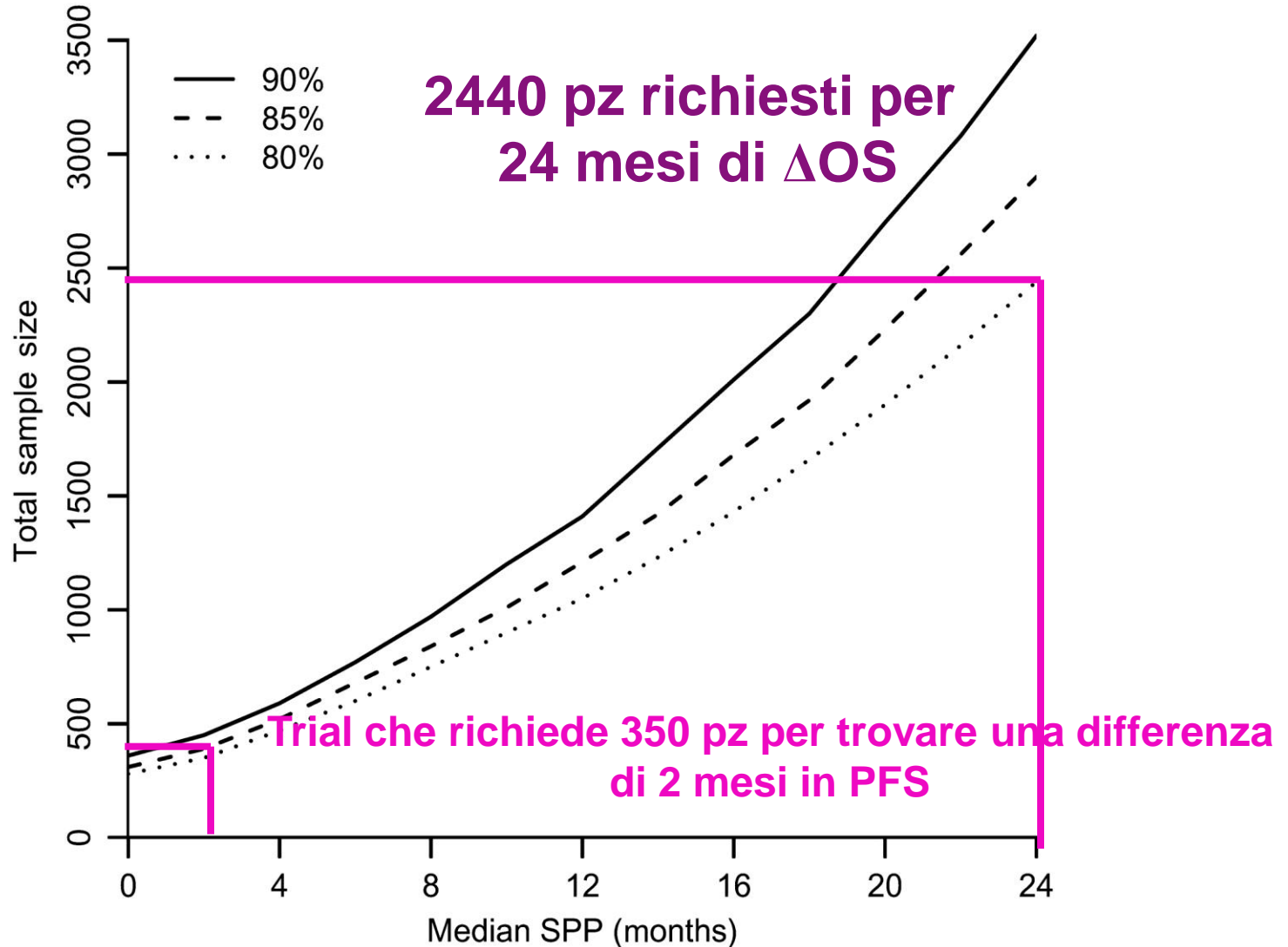
BC nel pz anziano: distribuzione



Possibili ipotesi sulle divergenze tra studi

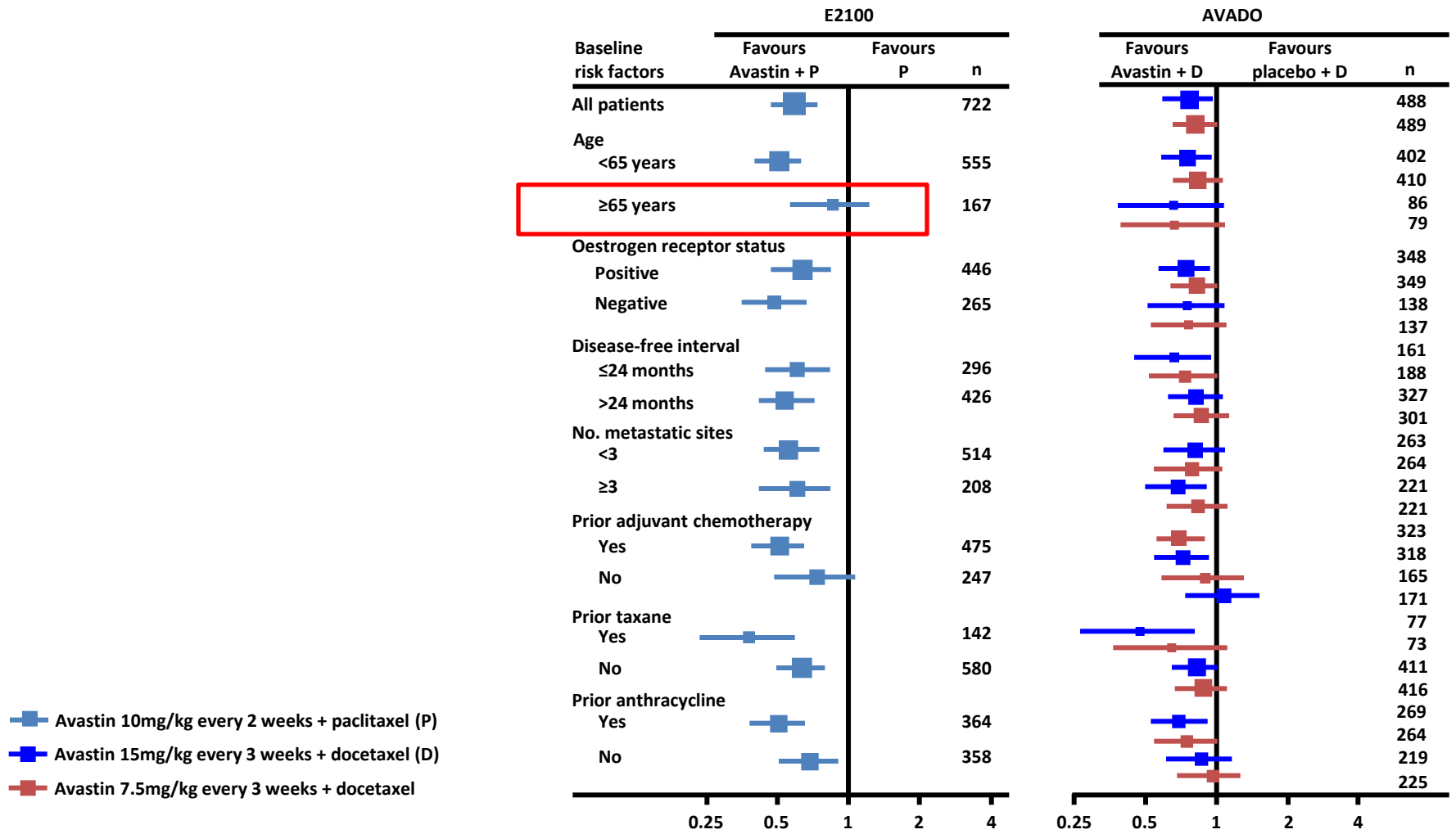
- Bevacizumab funziona meglio con paclitaxel?
 - Nessun motivo per ipotizzare una superiorità di paclitaxel su docetaxel o capecitabine in assenza di studi con confronto diretto
- Bevacizumab funziona, ma solo in una sottopopolazione di pazienti ancora non individuata (mancanza di un biomarcatore o di una popolazione target [TN??])
- E' difficile valutare la OS in uno studio di prima linea

Misura di un campione per identificare una differenza in OS post progressione in una popolazione con vantaggio in PFS



Paziente anziano

Tutti i sottogruppi beneficiano di bevacizumab (??)



| | <65 years | ≥65 years |
|-------------------------------------|---|---|
| Safety population, n | 1,668 | 359 |
| ECOG PS, % | 61.7/3 | 49.3/4 |
| 0/1 | 3.4 | 2.1 |
| ≥2 | 4.9 | 8.4 |
| ER and PgR negative | 29.0 | 22.0 |
| Disease-free interval >24 months, % | 51.9 | 63.2 |
| Grade ≥3 adverse events (AEs), % | 48.2 | 56.8 |
| Serious AEs, % | 26.4 | 34.8 |
| Grade ≥3 AEs of special interest, % | | |
| Hypertension | 2.8 | 5.6* |
| Proteinuria | 0.9* | 1.1 |
| Pulmonary embolism | 0.8 | 0.8 |
| Deep vein thrombosis | 0.5* | 0.0 |
| Thrombosis | 0.4* | 0.0 |
| Impaired healing | 0.4 | 0.3* |
| Epistaxis | 0.3 | 0.0 |
| GI perforation | 0.4 | 0.3 |
| Efficacy population, n | 1,648 | 352 |
| Overall response rate, % | 53.2 | 46.4 |
| Median TTP, months (95% CI) | 9.3 (9.0- 9.8) | 10.1 (9.4- 11.3) |

* No grade 4 or 5.

STUDIO ATHENA
(MO 19391)
359 pz > 65 aa (17.7%)
169 pz > 70 aa

AVADO: analisi in pz > 65

| | PL+D | BV 7.5 + D | BV 15+D |
|---------------------------------------|-----------|------------------|------------------|
| All patients (n) | 241 | 248 | 247 |
| Stratified PFS* | - | - | - |
| HR (95% CI) | - | 0.69 (0.54,0.89) | 0.61 (0.48,0.78) |
| p-value** | - | 0.0035 | 0.0001 |
| median (months) | 8.0 | 8.7 | 8.8 |
| ORR (CR + PR) (%)[‡] | 44 | 55 | 63 |
| p-value (vs PL+D) | - | 0.0295 | 0.0001 |
| Elderly pts, ≥65 years (n) | 38 | 41 | 48 |
| Stratified PFS* | - | - | - |
| HR (95% CI) | - | 0.57 (0.31,1.05) | 0.54 (0.29,1.01) |
| p-value** | - | 0.0678 | 0.0515 |
| median (months) | 7.6 | 8.3 | 8.4 |
| ORR (CR + PR) (%)[§] | 55 | 48 | 71 |
| p-value (vs PL+D) | - | 0.5992 | 0.2045 |
| Grade ≥3 AEs (n,%)[¶] | 19 (53) | 17 (40) | 27 (56) |
| neutropenia | 7 (19) | 11 (26) | 14 (29) |
| febrile neutropenia | 9 (25) | 6 (14) | 9 (19) |
| VTE | 5 (14) | 1 (2) | 2 (4) |
| hypertension | 1 (3) | 0 | 3 (6) |
| bleeding events | 1 (3) | 1 (2) | 3 (6) |

| Trial | Schedula | Mantenimento della risposta | N | Durata media della risposta |
|---|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| A. Fabi, ASCO 2011 (abstr 11027) | B+D → B± HT B+T → B±HT | 48% | 37 (28 valutabili) | |
| S. E. Waintraub ASCO 2008 (abstr 12027) | B+D → B± HT | | 3 | 13 mesi |
| | | | | |
| | | | | |

Trial in corso registrati al NCI database

- N=105 bevacizumab trials
- N=14 fase III trials
 - E5103
 - BETH
 - BEATRICE
 - NSABP B-45/USON
 - CALGB 40603
 - CALGB 40503 (programmato MDE in > 65 population)
 - CALGB 40502

La porta del bevacizumab è chiusa?

Non ancora....

