

Référentiel OMIT

Avastin® Bevacizumab

Création le 19 01 06

Modifications le 13 avril 2006

Modifications le 11 mai 2006

AMM :

Traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide

Posologie : bevacizumab : 5 mg/kg tous les 14 jours

irinotécan : 180 mg/m²

SMA hors essai

- **Cancer du rein** métastatique après échec d'une immunothérapie à raison de 10 mg/kg/2sem (Yang ³⁶)
- **CCR** métastatique* : association avec FOLFIRI en 2e ligne uniquement pour les patients ne l'ayant pas reçu en 1ère ligne car inclus dans un essai.

SMJ hors essai

- **Posologies hors AMM et hors SMA**
- **CCR** métastatique :
Bevacizumab FOLFOX 10 mg/kg/2sem (Giantonio²⁶ TREE 1 et 2²⁷)*
Bevacizumab 5-FU/ LV en L3 après échec irinotécan et oxaliplatine (Chen¹²⁹)
- **Cancer du sein** (Miller ³⁴)
- **Cancers gynécologiques**
- **Cancer bronches, poumon** (Sandler ³⁵)
- **ORL**
- Localisations et situations non citées dans AMM et SMA.

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation d'Avastin® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM et hors SMA, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

***Recommandations**

Âges des patients atteints d'un CCR : proportion très importante entre 50 et 80 ans avec un maximum entre 70 et 80 ans.

Etude phase III pivot Hurwitz N Engl J Med 2004, 350(23).

C'est l'étude pivotale. Elle a permis l'obtention de L'AMM

Elle comporte 814 patients.

Les critères d'inclusion sont relativement drastiques

1. PS 0 à 1.

2. Fonctions rénale, hépatique et cardiaque normales, sans dysfonctionnement hématologiques.

Les patients sont en première ligne métastatique, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Age moyen 59 ans, 26% des patients ont reçu une chimio adjuv et 14.5% une radiothérapie.

Bras A IFL (I 125 mg/m², 5-FU 500 mg/m² acide folinique 20 mg/m², 4 s sur 6) + bevacizumab (5mg/kg IV toutes les 2 s) (l'IFL est différent du schéma utilisé en Europe et surtout dans notre pays mais était le protocole de référence à l'époque aux Eus)

Bras B : IFL (idem)

Médiane survie globale : 20.3 mois (A) versus 15.6 mois (B) HR=0.66 ; p=0.00004

Médiane survie sans progression : 10.55 mois versus 6.24 mois HR=0.54 ; p<0.00001

Taux et durée de réponse 44.8% 10.4 mois versus 34.8% 7.1 mois, p=0.0036 et p=0.0014

84.9% de toxicité grade 3 et 4 versus 74% (10.9% en plus dans le bras bevacizumab)

11% HTA grade 3 versus 2.3%

3.1% d'hémorragies versus 2.5%

19.4% d'accidents thrombotiques versus 16.2

Protéinurie : 26.5% versus 21.7%

Perforation gastro-intestinal : 1.5% (6 patients) versus rien

Traitement après progression : 97 patients ont reçu FOLFOX après progression sous bevacizumab IFL et 109 après IFL. La survie globale est alors de 25.1 mois vs à 22.2 mois (Hedrick⁸⁷)

Etude phase II de support : Kabbinavar FF and al J Clin Oncol 2005, 23:16.

Les 209 patients ne sont pas candidats à un traitement par irinotécan et présentent au moins un des critères suivants : âge > 65 ans, ATCD de radiothérapie du bassin ou de l'abdomen, PS>1, albuminémie initiale <3.5g/dl.

Bras A : 5-FU (500 mg/m²)/AF (500 mg/m²) 6 s. sur 8 + bevacizumab 5mg/kg IV toutes les 2 s.

Bras B : 5-FU/AF (idem)

Médiane survie globale : 16.6 mois (A) versus 12.9 mois (B) HR=0.79 ; p=0.16

Médiane survie sans progression 9.2 mois versus 5.5 mois HR=0.50 ; p=0.0002

Taux et durée de réponse 26% 9.2 mois versus 15% 6.8 mois p=0.055 et p= 0.88

87% de toxicité grade 3 et 4 versus 71% (16% en plus dans le bras bévacizumab)

16% HTA grade 3 versus 2.9%

5% d'hémorragies versus 2.9%

10% d'accidents artériels thrombotiques versus 5%

Malgré le fait que ces patients n'étaient pas éligibles à l'irinotécan en première ligne. Ce produit a été donné à cette série de patient en deuxième ligne dans 50% des cas

Etude ECOG 3200 Giantonio présentée à l'ASCO 2005 : CCR métastatique, Avastin haute dose associé au FOLFOX 4 en L2.

Cette étude n'a pas été publiée à ce jour en dehors d'abstract à l'ASCO GI 2005 et l'ASCO 2005. Il s'agit d'une PHASE III.

828 patients ont été inclus dans cette étude.

La dose de Bevacizumab est différente de la dose de l'AMM (10 mg/kg toutes les 2 semaines vs l'AMM qui est 5 mg/kg toutes les 2 semaines).

Il s'agit de patients ayant un PS excellent pour une deuxième ligne : PS 0 à 1 (95%) et 2 (5%).

Aucun patient n'a reçu d'Avastin en première ligne.

Les patients ont été prétraités par irinotécan seul ou associé à 5-FU/LV, 26% ont reçu une radiothérapie. Pas de maladie cardiovasculaire active.

Age médian 62 ans

Bras A : bevacizumab (10mg/kg ttes les 2 s) + FOLFOX4

Bras B : FOLFOX 4

Bras C : bevacizumab (idem)

	Folfox + beva 290	Folfox 289	P value
Survie globale	12.5 mois	10.7 mois	0.0024
	Grade III /Grade IV	Grade III ; Grade IV	
HTA	5.2% /1.0%	1.7%/<1.0%	
Neuropathie	14.9%/<1.0%	8.4%/1%	

Médiane SG : 12.5 mois (A) versus 10.7 mois (B) HR=0.76 ; p=0.0024

Médiane SSP 7.2 mois (A) vs 4.8 mois (B) vs 2.7 mois (C) HR=0.64 ; p<0.0001

Taux de réponse 21.8% (A) vs 9.2% (B) vs 3% (C), p<0.0001

Toxicité :

5.2% HTA grade 3 (A) vs 1.7% (B) vs 6.8% (C)

3.1% d'hémorragies grade 3 (A) vs <1% (B) vs 2.1% (C)

14.9% de neuropathies (A) vs 8.4% (B) vs <1% (C)

9% thrombose grade 3 (A) vs 3% (B) vs 0% (C)

Perforation gastro-intestinale: 1% (3 patients) (A) vs 0 (B) vs 1.3% (C)

Bras bevacizumab seul à raison de 10 mg/kg inefficace en 2^e ligne.

Cet essai nous montre un gain statistique en survie mais aux prix d'effets secondaires et une toxicité accrue

Les membres du groupe ont choisi d'attendre les résultats de l'ASCO2006 et / ou la publication écrite pour se prononcer sur l'utilisation de l'Avastin en deuxième ligne sans avoir eu recours à l'avastin en première ligne

TREE 1&2, Hochster MD, actualisé au symposium ASCO GI 2006, CCR métastatique 1^e ligne

Il s'agit d'étude successives de phase II randomisées et non des phases III

TREE 1, 150 patients sans Avastin Age médian 62 ans PS 0 à 1

mFOLFOX 6 versus bFOL versus XELOX

Thérapie adjuvante : 43% vs 16% vs 27%

Taux de réponses objectives : 46.9% (p=0.0049) vs 32% vs 37.5%

TREE 2, 210 patients, Age médian 62 ans PS 0 à 1

Ajout bevacizumab 5 mg/kg ttes les 2s au mFOLFOX et BFol et 7.5 mg/kg ttes les 3s au CAPEOX

Thérapie adjuvante : 23% vs 32% vs 31%

Réduction des doses de 5-FU et capécitabine (50 mg/m²)

Taux de réponses objectives : 52.1% vs 34.3% vs 45.8%

Toxicité grade 3/4 (incidence globale) : 84.5% vs 74.3% vs 76.4%

Toxicité supplémentaire / TREE 1 : HTA, perforation gastro-intestinale, thrombose

Les membres attendent les résultats à l'ASCO 2006.

Bevacizumab 5-FU/ LV en L3 inefficace après échec irinotécan et oxaliplatine (Chen¹²⁹)

Bevacizumab seul à raison de 10 mg/kg inefficace en 2^e ligne (Giantonio²⁶)

Il est primordial d'effectuer un interrogatoire complet sur les antécédents du patient en matière d'accident thromboembolique, d'HTA mal contrôlée, de saignement digestif.

Le délai d'attente après chirurgie recommandée est de 28 jours au moins . Ce chiffre a été publiée dans l'expérience des investigateurs de l'étude de Hurwitz¹⁴¹ dans le J Surgical Oncology de septembre 2005 et du JCO d'août 2005 (Ellis¹⁴²)

Risques encourus pour les patients : accidents vasculaires, thrombose, perforations intestinales.

Le risque de thrombose artérielle est augmenté après 65 ans

First Beat : Incidence of gastrointestinal perforations and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first line mCRC without tumour resection : preliminary results from the First BEATrial. Kretzschmar¹⁴³ ASCO GI 2006.

Cette étude a inclus dans le cadre des différentes études 1915 patients dans 40 pays avec des chimiothérapies comme FOLFIRI, FOLFOX et /ou une fluoropyrimidine.

Des résultats sont connus pour 1603 patients. La médiane de suivi est de 6,7 mois.

Ces patients avaient ou non une tumeur en place

	Patients : 1603	Resection :1373	Non réséqué : 223
Perforation digestive	1.5%	1.1%	3.6%
Perforation au site Tumoral	0.2%	NA	1.8%
Saignement digestif grade 3-5	0.9%	0.7%	2.2%
Saignement digestif au site tumoral	0.5%	NA	3.6%
Décès par perforation ou saignement	0.6%	0.4%	0.9%

Les perforations et les saignements sont survenus sur tumeur en place quelque soit le protocole de chimiothérapie. .

L'existence de stent en place n'a pour l'instant pas été renseigné et est en cours d'analyse. Résultats ASCO 2006 ?

SMA : Situation Médicale Acceptée

SMJ : Situation Médicale à Justifier

Références :

- 26 Giantonio B.J. et al : High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005 ; 2. Présentation orale.
- 27 Essais TREE 1 TREE 2 Hochster HS and al. Safety and efficacy of bevacizumab when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005, 3515. Oral présentation.
- 33 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotécan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ;350:2335-42.
- 34 Miller KD and al : randomizes phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005 ;23:792-99.
- 35 Sandler A B and al : randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599 Proc Am Soc Clin Oncol. 2005 ; 4.
- 36 Yang JC and al : a randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003 ;349:427-431
- 87 Hedrick EE and al : Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2004, 3517. Poster Discussion.
- 130 Chen HX et al : bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2004, 3515
- 141 Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol. 2005 Sep 1;91(3):173-80
- 142 Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4853-5.
- 143 Kretzschmar A, Cunningham D, Berry S et al. Incidence of gastrointestinal perforation and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first line mCRC without primary tumour resection : preliminary results from the First BEATrial ASCO GI 2006