



Aumentando la supervivencia en cancer de pulmón: Avastin+Tarceva

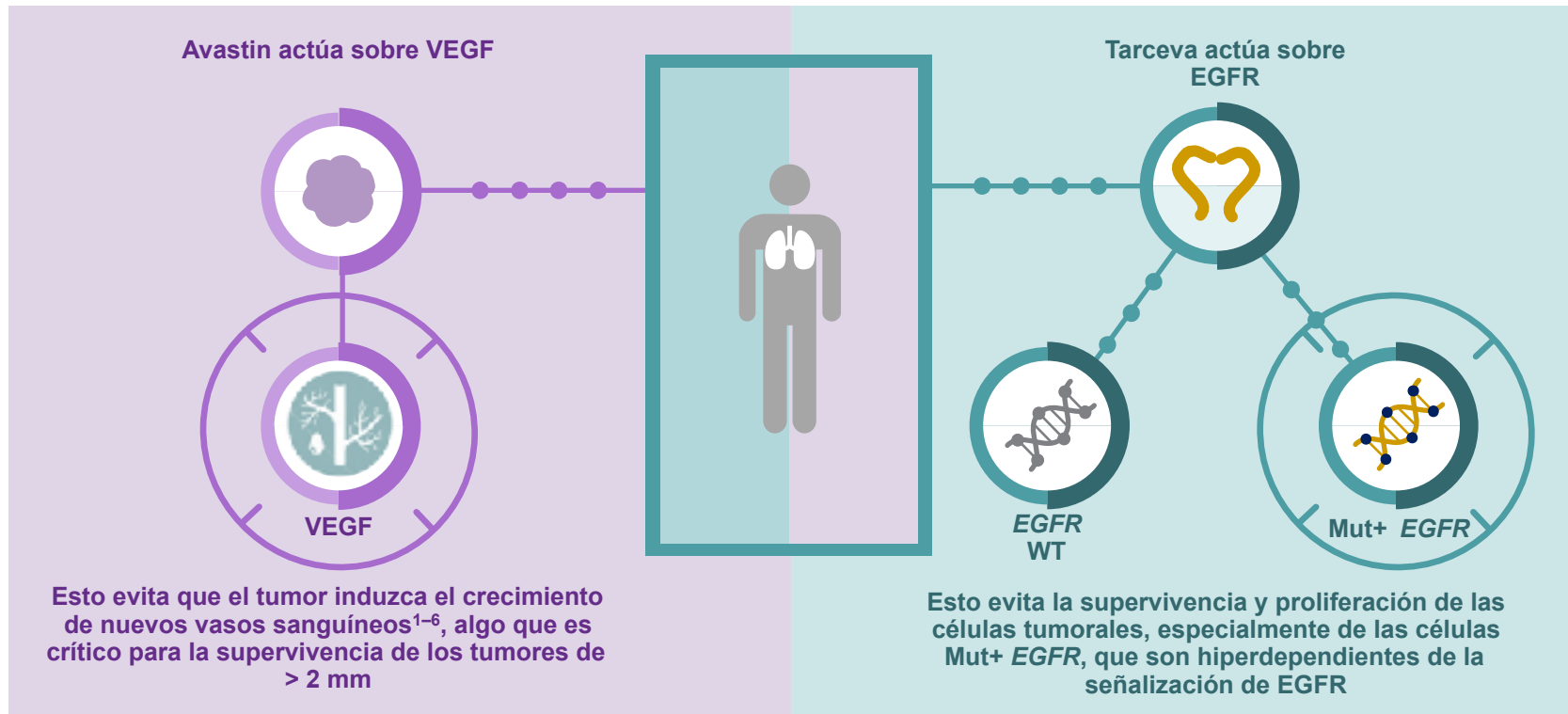
Francisco Ferriols Lisart

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Valencia, 6 de Mayo 2017



Bevacizumab y Erlotinib son terapias dirigidas y probadas con mecanismos de acción distintos pero complementarios ¹⁻⁸

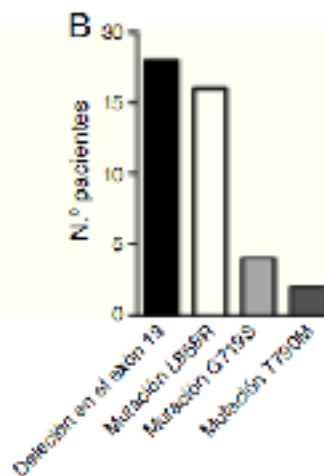
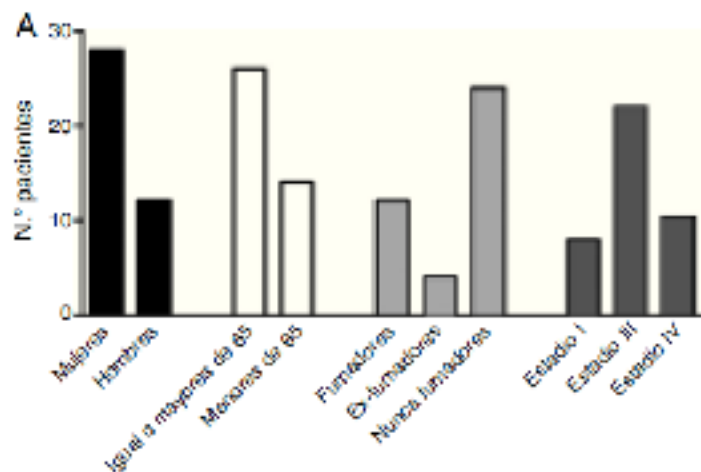


La combinación de bevacizumab + erlotinib puede provocar el bloqueo simultáneo de las rutas de señalización de VEGF y EGFR, provocando efectos antitumorales sinérgicos

Características clínico patológicas de pacientes EGFR+

Un reciente estudio en pacientes de la Comunidad Valenciana refleja las características clínico patológicas de pacientes EGFR+:

- Más frecuente en mujeres
- Mayor incidencia en mayores de 65 años
- Mayoría de nunca fumadores
- Estadios III y IV fundamentalmente
- Mas frecuente con delección del exón 19



Histología de **adenocarcinoma** en todos los casos

Nueva indicación de Avastin (EMA 2 Junio 2016)

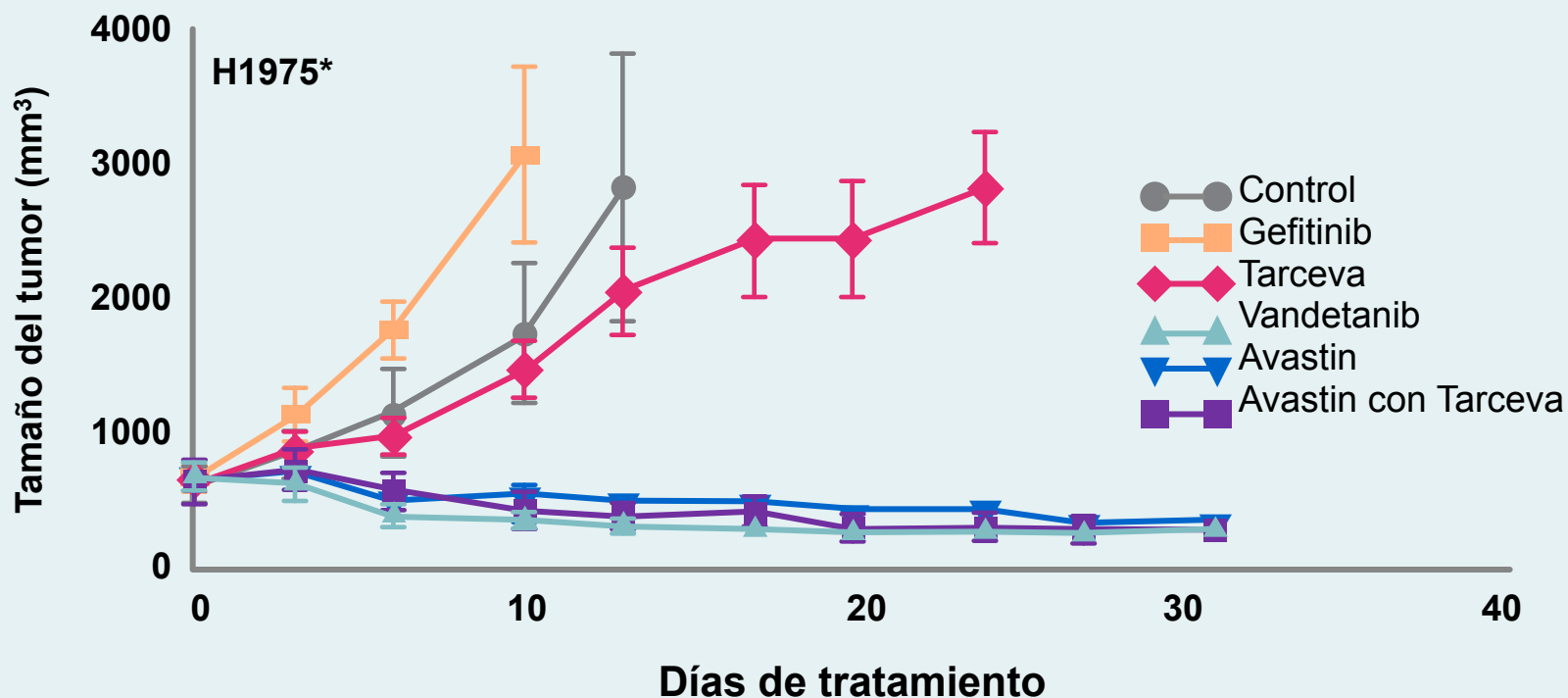
Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1).

Indicación apoyada por:

- Datos preclínicos
- Aumento de la eficacia, frente a la monoterapia, por efecto sinérgico de ambos fármacos
- Incremento de beneficio sin aportar toxicidad adicional

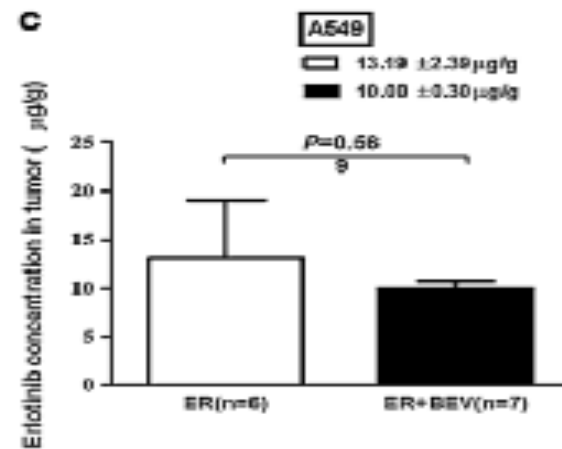
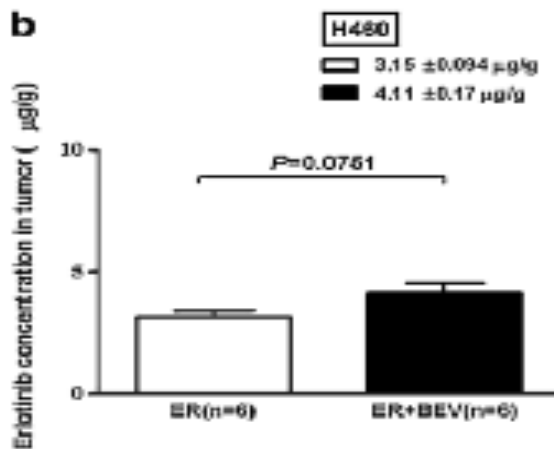
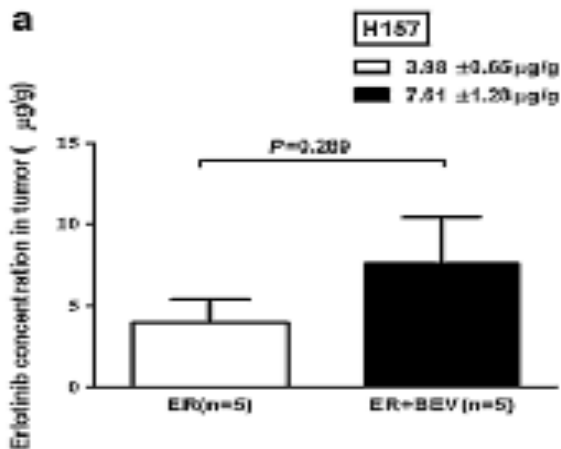
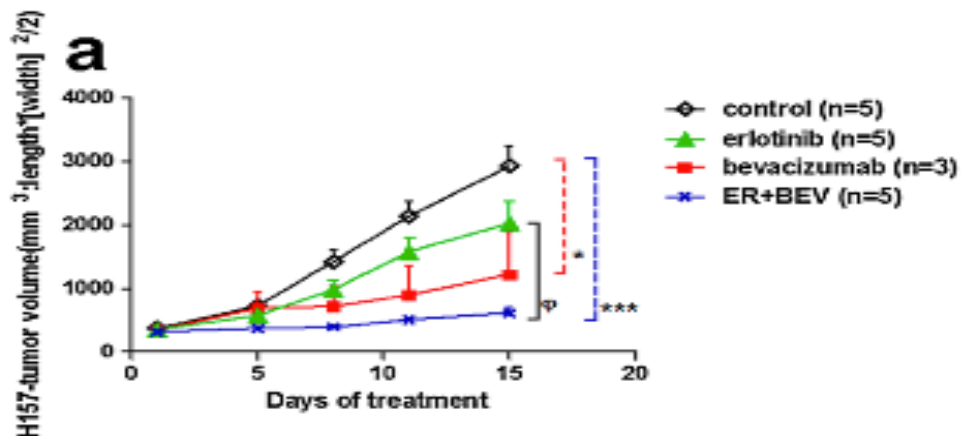
Datos preclínicos

Sugieren que el bloqueo de la vía de señalización combinada VEGFR/EGFR puede ser efectivo



Datos preclínicos

*NSCLC cell line erlotinib-resistant xenograft models.
Li et al. Cancer Chemother Pharmacol (2014) 74:1297–1305



El efecto de la inhibición dual de EGFR y VEGF es dependiente de la expresión de VEGF en células resistentes a TKI dependientes de EGFR.

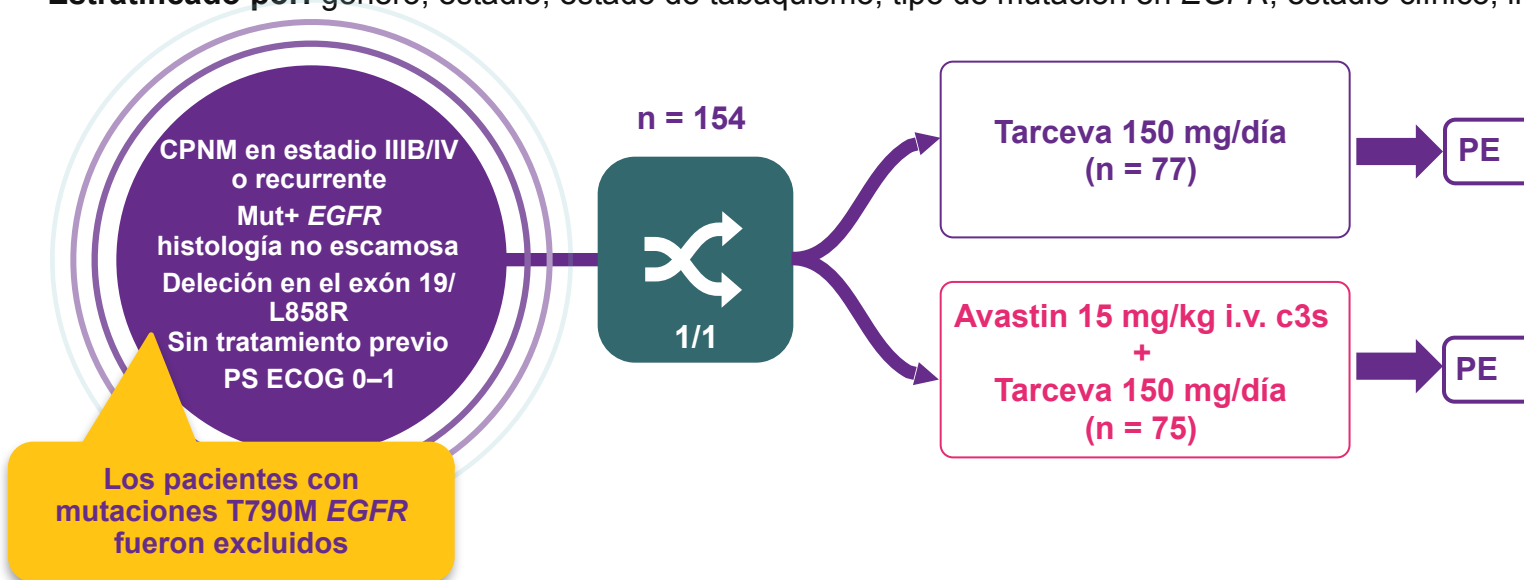
Se observa una mayor [erlotinib] en tejido tumoral cuando se administra BEV +ERL vs ERL en monoterapia. Siendo mayor cuanto mayor sea la concentración de VEGF

Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study

Takashi Seto, Terufumi Kato, Makoto Nishio, Kaichi Goto, Shinji Atagi, Yukio Hosomi, Mobariz Yamamoto, Toyooki Hida, Makoto Maemondo, Kazuhiko Nakagawa, Seisuke Nagase, Isamu Okamoto, Takeharu Yamanaka, Kasei Tajima, Ryosuke Harada, Masahiro Fukuoka, Nobuyuki Yamamoto

Ensayo iniciado en 2011 en Japón

Estratificado por: género, estadio, estado de tabaquismo, tipo de mutación en *EGFR*, estadio clínico, intención de tratar

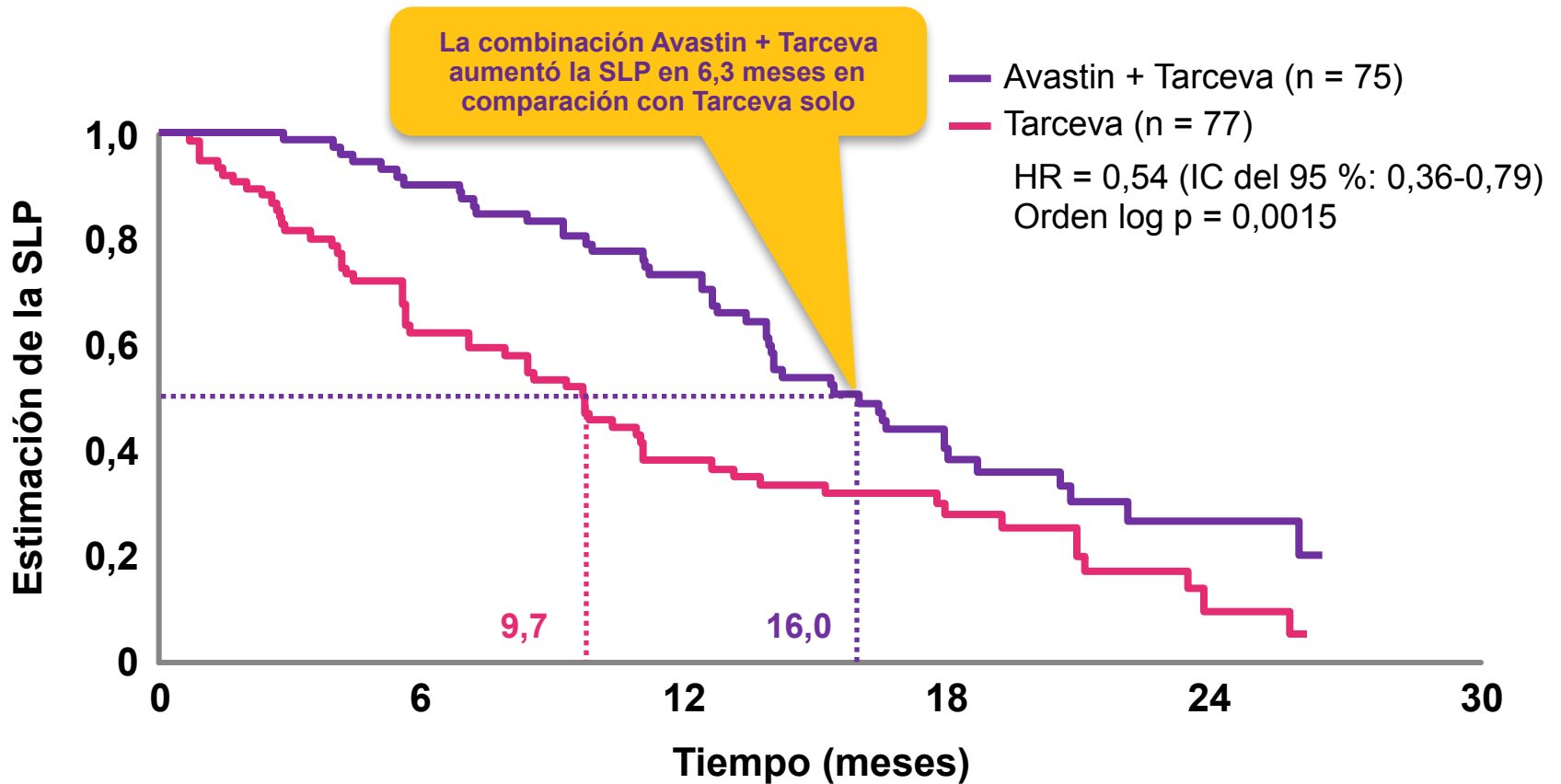


Variable principal: SLP (comité Indep)

Variables secundarias: SG, TRO, CdV, seguridad

Variables exploratorias: valoración de biomarcador

JO25567: SLP en la población ITT

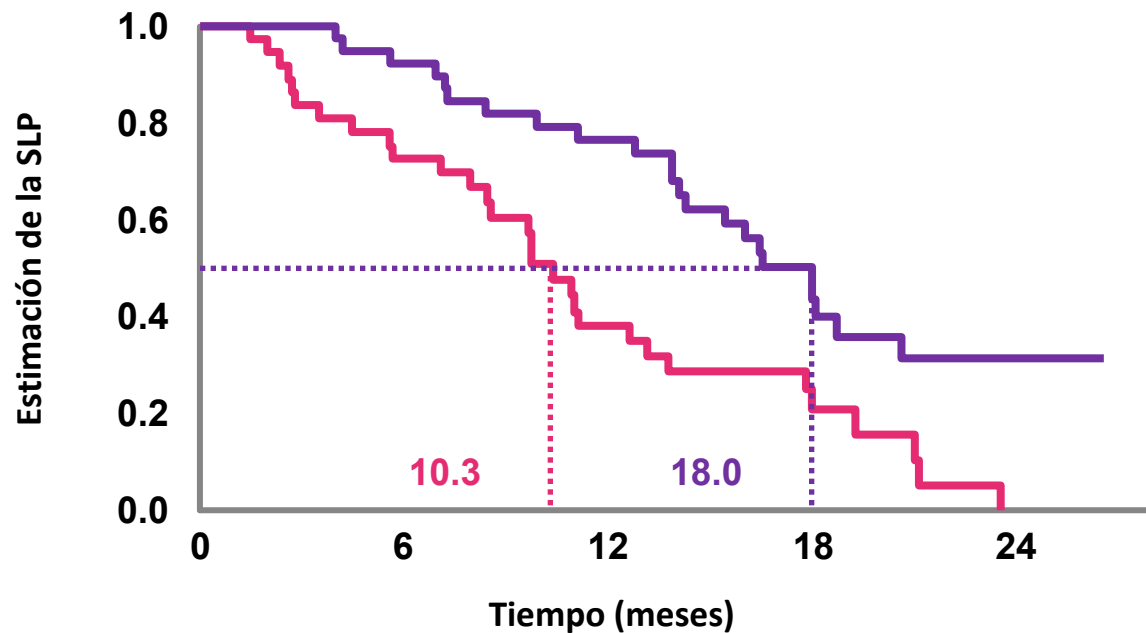


Deleción Exon 19

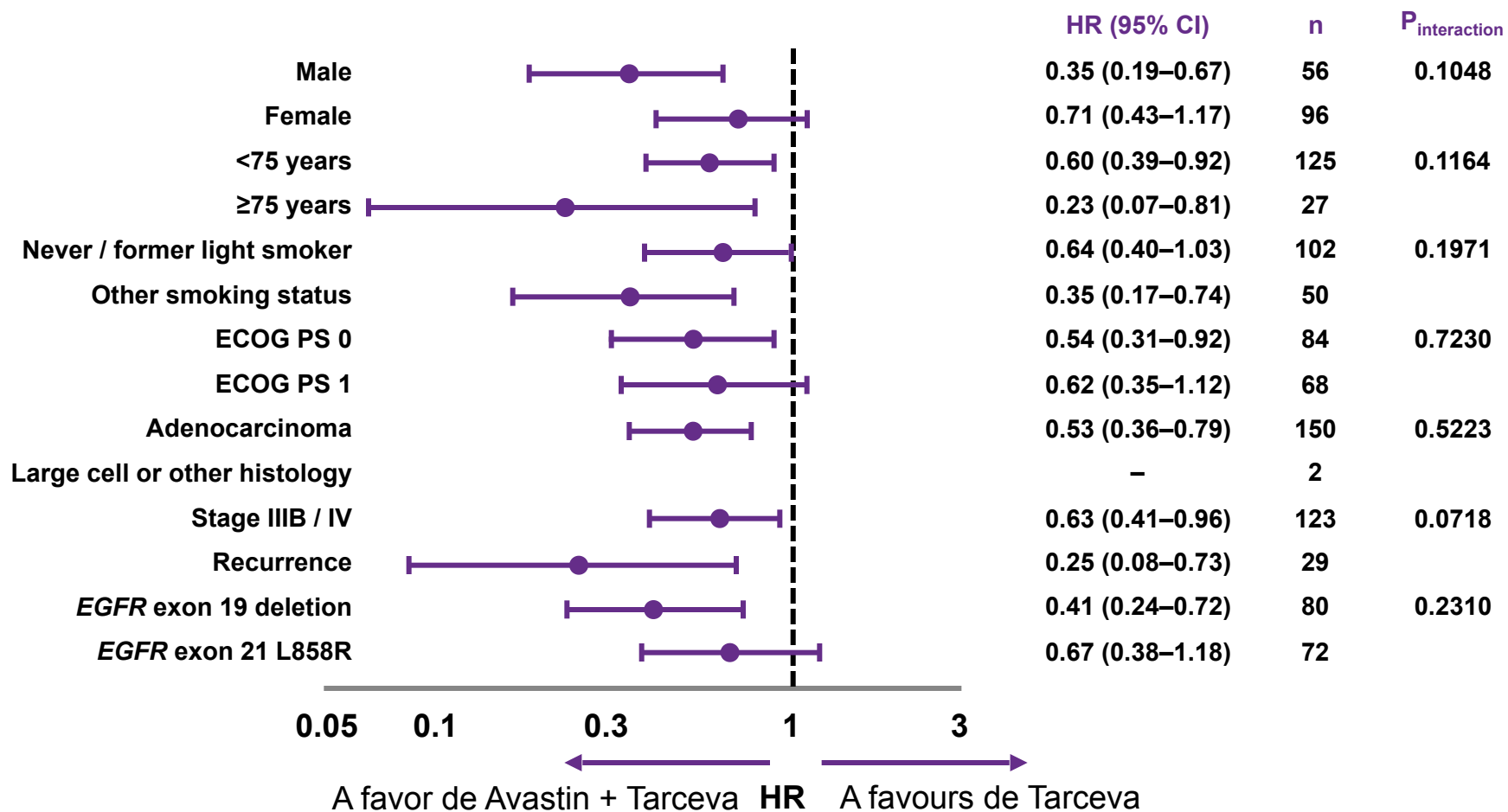
— Avastin + Tarceva (n=40)

— Tarceva (n=40)

HR=0.41 (95% CI: 0.24–0.72); p=0.0011



JO25567: SLP análisis por subgrupos

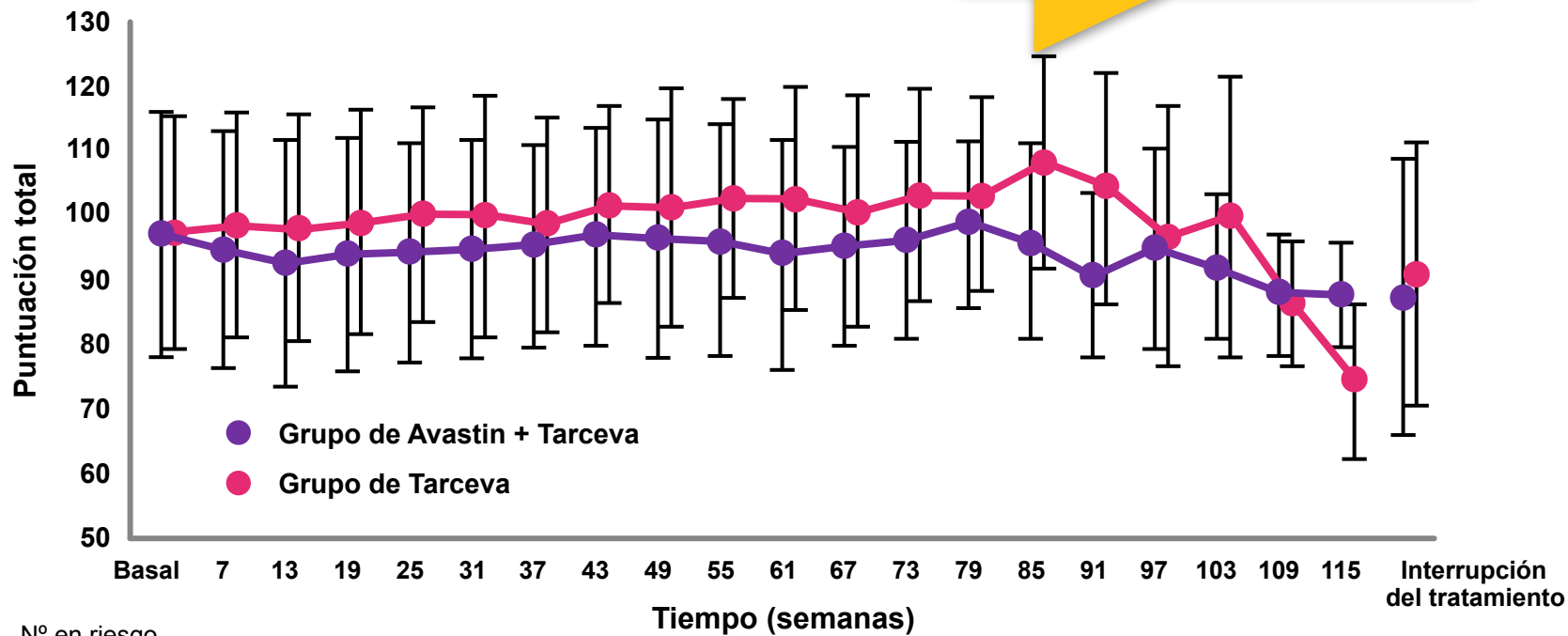


JO25567: respuesta del tumor

Response, %	Avastin + Tarceva (n=75)	Tarceva (n=77)	p-value*
Complete response	4	1	—
Partial response	65	62	—
Stable disease	29	25	—
Progressive disease	0	8	—
Not evaluated	1	4	—
ORR	69	64	0.4951
DCR	99	88	0.0177

JO25567: Calidad de Vida*

La combinación Avastin + Tarceva no produjo un deterioro de la CdV en comparación con Tarceva solo



Nº en riesgo

A+T	75	72	70	62	61	61	57	53	52	45	39	34	30	19	16	10	8	7	4	4	49
Tarceva	76	70	60	54	48	44	40	32	27	24	22	22	18	16	12	12	7	6	3	2	57

JO25567: resumen de seguridad

AA, %	Todos los grados		Grado ≥ 3	
	A+T (n = 75)	Tarceva (n = 77)	A+T (n = 75)	Tarceva (n = 77)
Erupción	99	99	25	19
Diarrea	81	78	1	1
Paroniquia	76	65	3	4
Sequedad cutánea	75	58	3	0
Estomatitis	63	60	1	3
Episodio hemorrágico	72	29	3	0
Disfunción hepática	44	51	8	18
Hipertensión	76	13	60	10
Prurito	45	42	1	0
Pérdida de peso				0
Pérdida del apetito				1
Proteinuria	52	4	8	0
Disgeusia	27	22	0	0
Nasofaringitis	27	19	0	0
Estreñimiento	23	19	0	1

La combinación de Avastin + Tarceva produjo una mayor incidencia de hipertensión de Grado ≥ 3; no obstante, se trata de un AA controlable

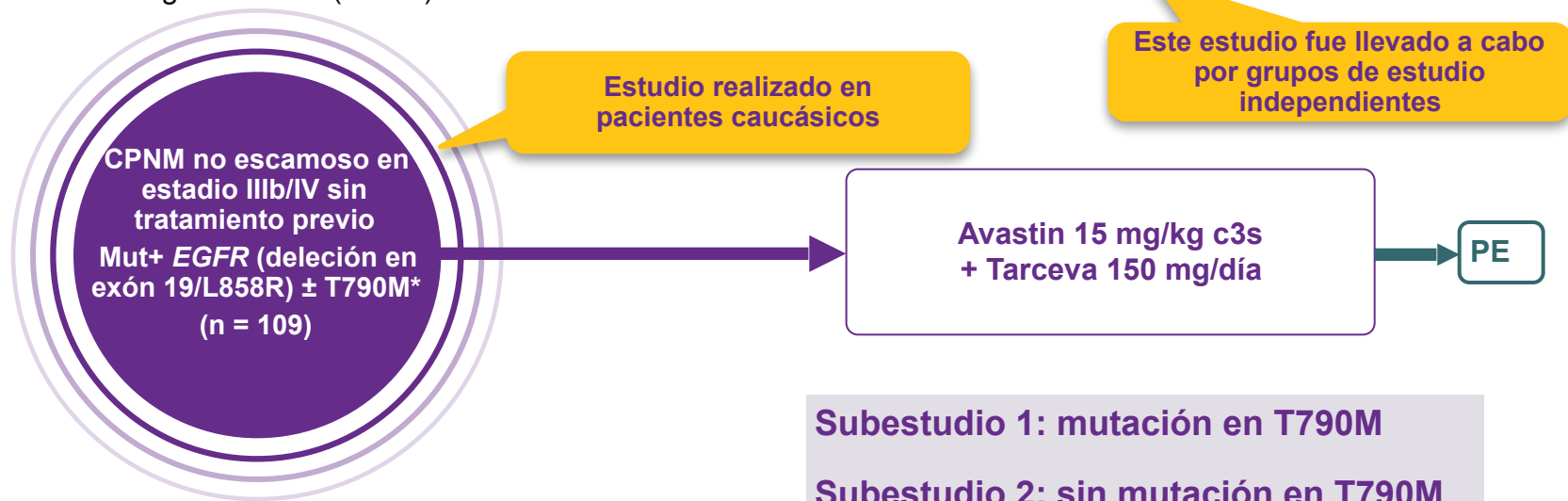
No se identificaron nuevas señales de seguridad

AAs en > 20 % de los pacientes de todos los grupos de tratamiento
Seto T, et al. Lancet Oncol 2014;15:1236-44

Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial

Estado: reclutamiento completado (NCT01562028; n.º EudraCT 2011-004481-15)

Grupos de estudio: Grupo Español sobre el Cáncer de Pulmón (SLCG) y Plataforma Europea de Oncología Torácica (ETOP)



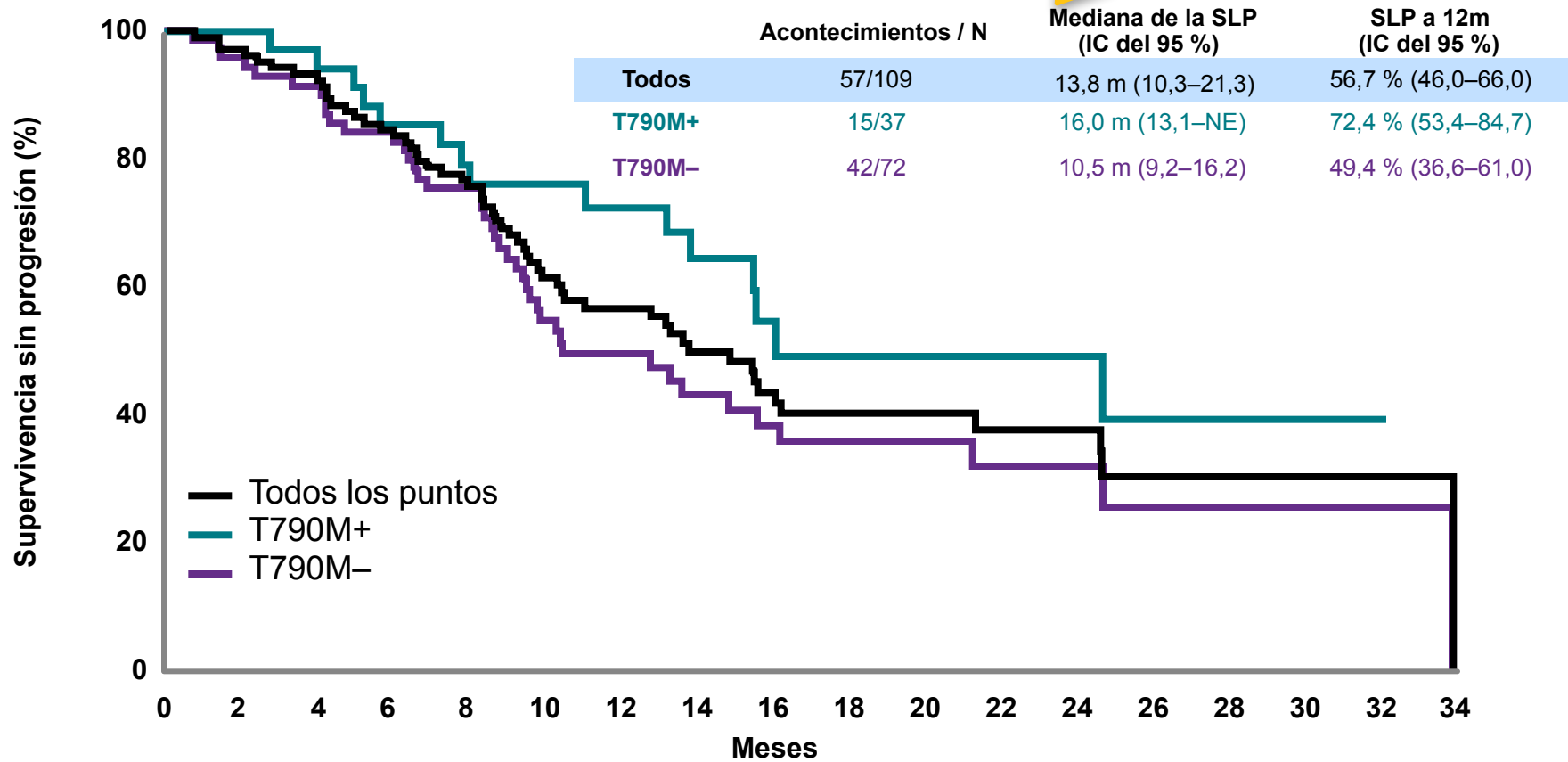
* Los pacientes se estratificarán en dos subgrupos: con y sin mutación en T790M EGFR

Objetivo principal: SLP

Objetivos secundarios: tiempo hasta fracaso del tratamiento, respuesta objetiva, toxicidad, control de la enfermedad, duración de la respuesta, SG

BELIEF: SLP

Se observó una mediana de SLP de 13,8 meses en pacientes caucásicos



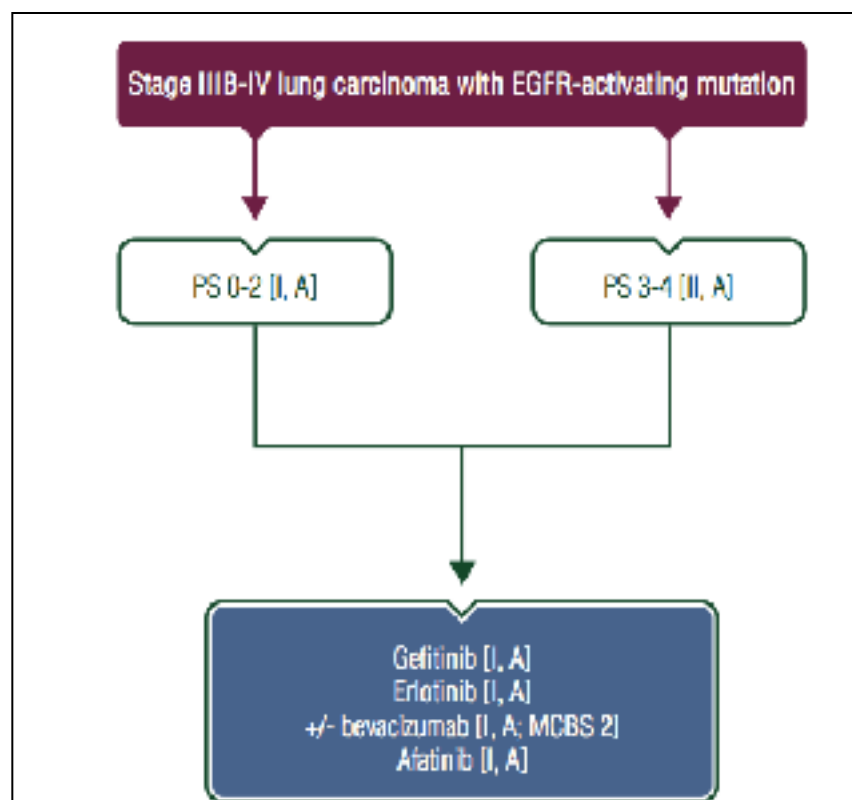
BELIEF: resumen de seguridad

La hipertensión es un AA controlable

AA, %*	Grado 1/2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hipertensión	52,8	34,9	–	–
Diarrea	71,7	7,5	–	–
Erupción maculo-papular	57,5	18,9	–	–
Proteinuria	48,1	4,7	–	–
Tos	50,0	–	–	–
Fatiga	50,0	2,8	–	–
Sequedad cutánea	33,0	–	–	–
Epistaxis	33,0	0,9	–	–
Náuseas	30,2	–	–	–
Mucositis oral	27,4	0,9	–	–
Disnea	26,4	0,9	–	–
Anorexia	23,6	0,9	–	–
Aumento de los niveles de AST	21,7	2,8	–	–
Aumento de los niveles de ALT	17,9	4,7	–	–
Afonía	–	3,8	–	–
Infección pulmonar	–	3,8	–	–
Acontecimiento tromboembólico	–	3,8	–	–
Infección en los conductos biliares	–	–	0,9	–
Perforación de colon	–	–	0,9	–
Neoplasmas benignos, malignos y no específicos	–	–	0,9	–
Septicemia	–	–	–	0,9

* AAs de grado 1/2 \geq 20 %, grado 3 \geq 3 %, cualquier grado 4/5 Stahel, et al. ECC 2015

Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]



Conclusiones

La terapia de combinación de bevacizumab y Erlotinib produce un bloqueo complementario y sinérgico de las rutas de señalización de VEGF y EGFR, provocando efectos antitumorales sinérgicos ¹⁻⁸

La combinación Bevacizumab + Erlotinib aumenta la SLP en aproximadamente 6 meses en pacientes con CPNM Mut+ *EGFR* sin comprometer la CdV, en comparación con Tarceva en monoterapia ⁹

La terapia de combinación con Bevacizumab y Erlotinib no generó ningún nuevo problema de seguridad y los AAs son controlables ⁹

1. Folkman. En: Kufe, Pollock, Weichselbaum, eds. Cancer Medicine (Holanda). 6th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2000

2. Bergers & Benjamin. Nat Rev Cancer 2003; 3. Folkman. N Engl J Med 1971; 4. Folkman. J Natl Cancer Inst 1990; 5. Yarden, et al. Mol Cell Biol 2001 12. Moyer, et al. Cancer Res 1997; 6. Herbst, et al. J Clin Oncol 2005; 7. Ichihara, et al. Cancer Res 2009; 8. Naumov, et al. Clin Cancer Res 2009. 9. Seto T, et al. Lancet Oncol 2014;15:1236-44. 10. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Gija Levra, K. Kerr, S. Popat, M. Reck, S. Senan, G. V. Simo, J. Vansteenkiste and S. Peters. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v1-v27

