

第20回 日本乳癌学会総会
IN KUMAMOTO
虫害ランチョンセミナー
2012年 6月28日（木曜日）

アバスチンは本当に 効かないのか！

渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

浜松オンコロジーセンター

<http://www.oncoloplan.com>

- 転移・再発乳癌に対してペバシズマブおよびその他の新規分子標的治療薬は勧められるか

改訂日：2011/09/01 CQID : 102001

薬物療法

推奨グレード

C2

ペバシズマブを含む新規分子標的治療薬は、その有用性が確立されていないため基本的に勧められない。

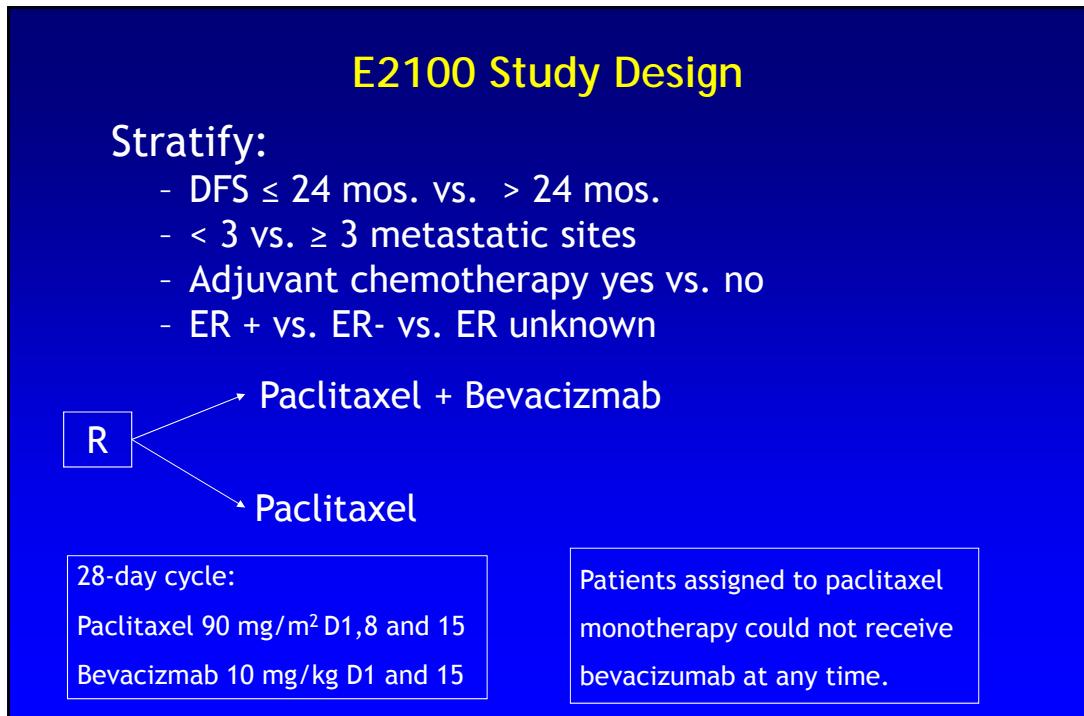
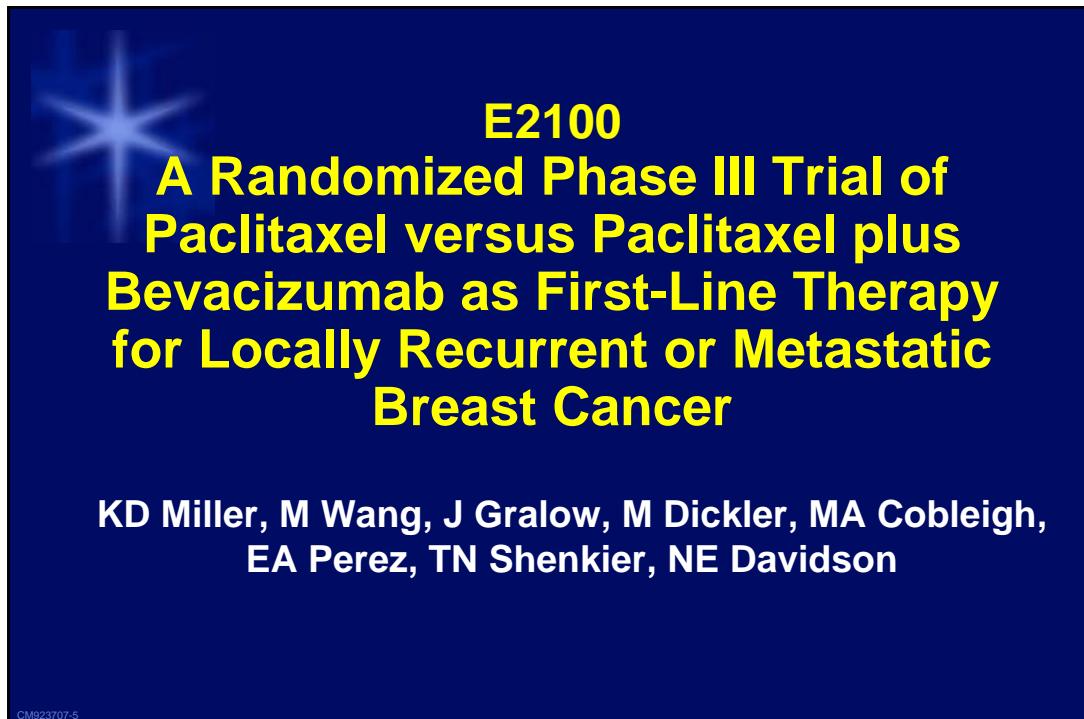
背景・目的

トラスツズマブが開発されたことによってHER2陽性乳癌の予後が大きく改善し、今後さらに有望な分子標的治療薬の登場が期待されている。ペバシズマブなどの新規分子標的治療薬について現在までに明らかになっている臨床試験の結果をレビューする。

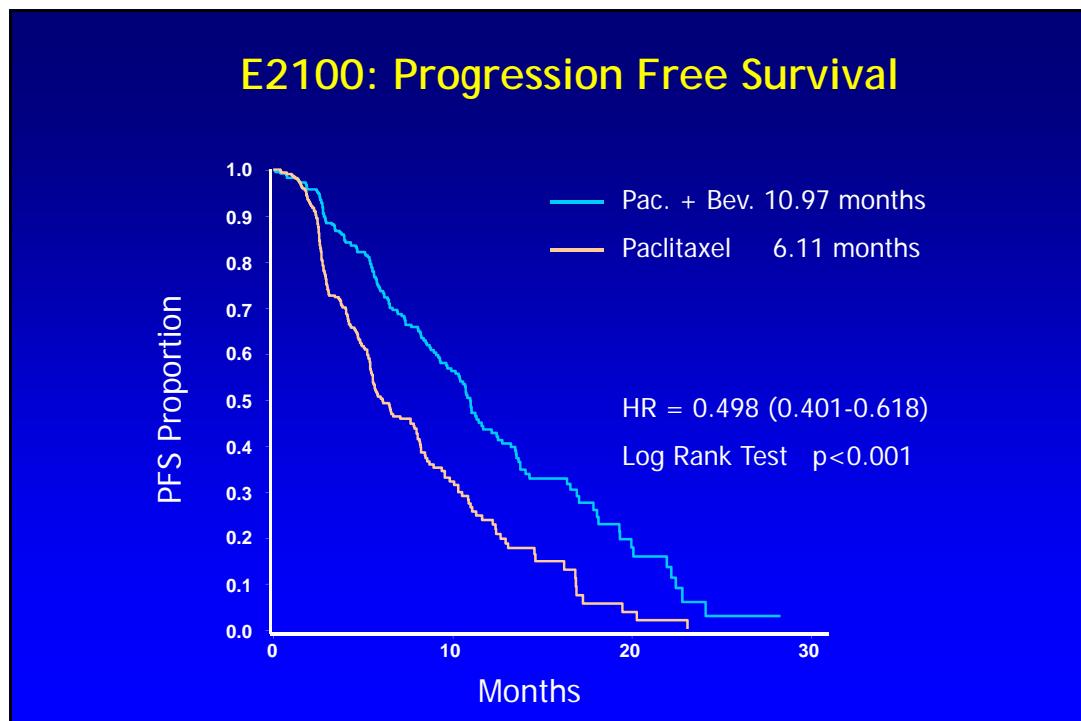


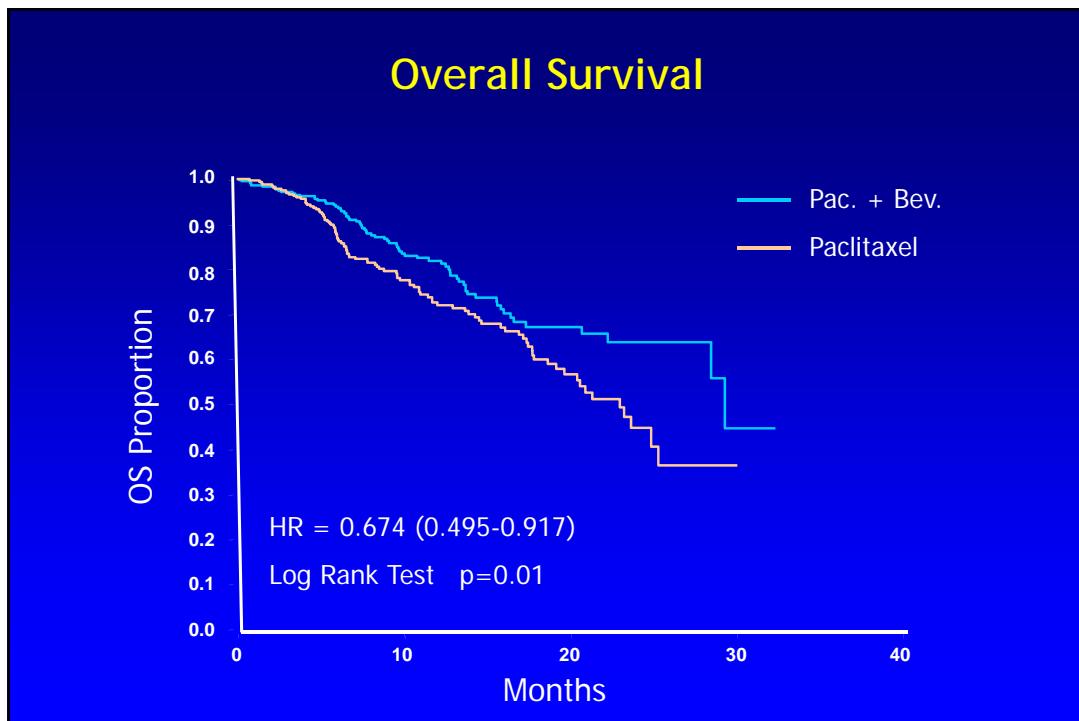
アバスチンは本当に効かないのか！ 年表		
2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin
2007/12	NEJM	
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial
2010/ 06	JCO	AVADO trial
2011/ 04	JCO	RIBBON-1 trial
2011/ 09	厚労省	手術不能・再発乳癌効能追加
2011/ 11	FDA	Avastin 迅速承認 取り消し





E2100 Response		
	Paclitaxel	Pac.+Bev.
All patients (n)	316	330
Response rate	14.2	28.2
χ^2		p<0.0001
Mesurable dis.(n)	250	236
Response rate	16.4	34.3
χ^2		p<0.0001





E2100 Toxicity (1)
NCI-CTC Grade 3 and 4

	Paclitaxel (n=330)		Pac.+Bev. (n=342)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
高血圧	0	0	13	0.3
血栓・塞栓*	0.3	0.9	1.2	0
出血	0	0	0.6	0.3
タンパク尿**	0	0	0.9	1.5

NCI-CTC v3.0, worst per patient *p<0.0001; **p=0.004

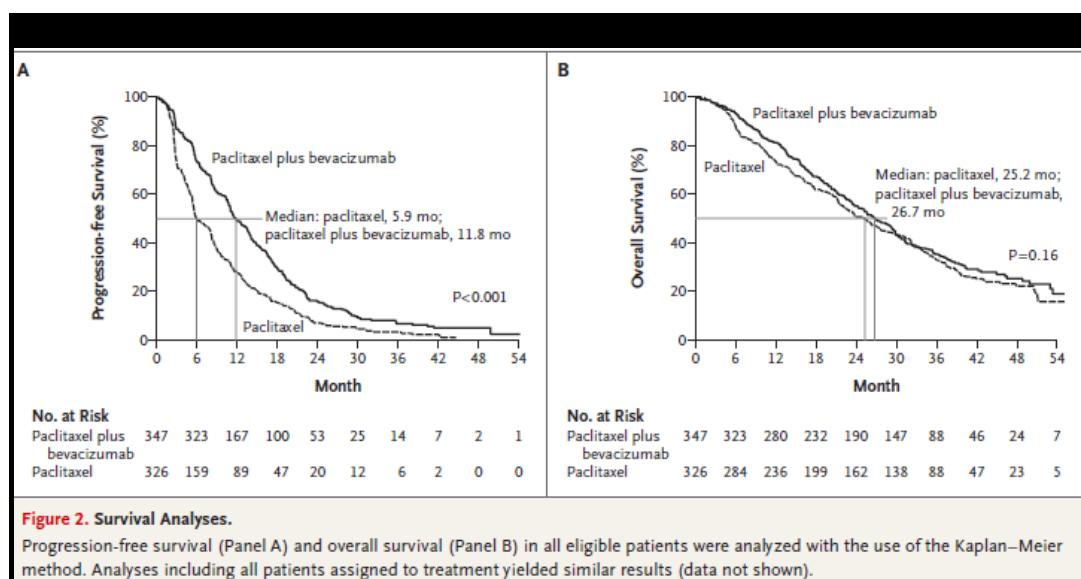
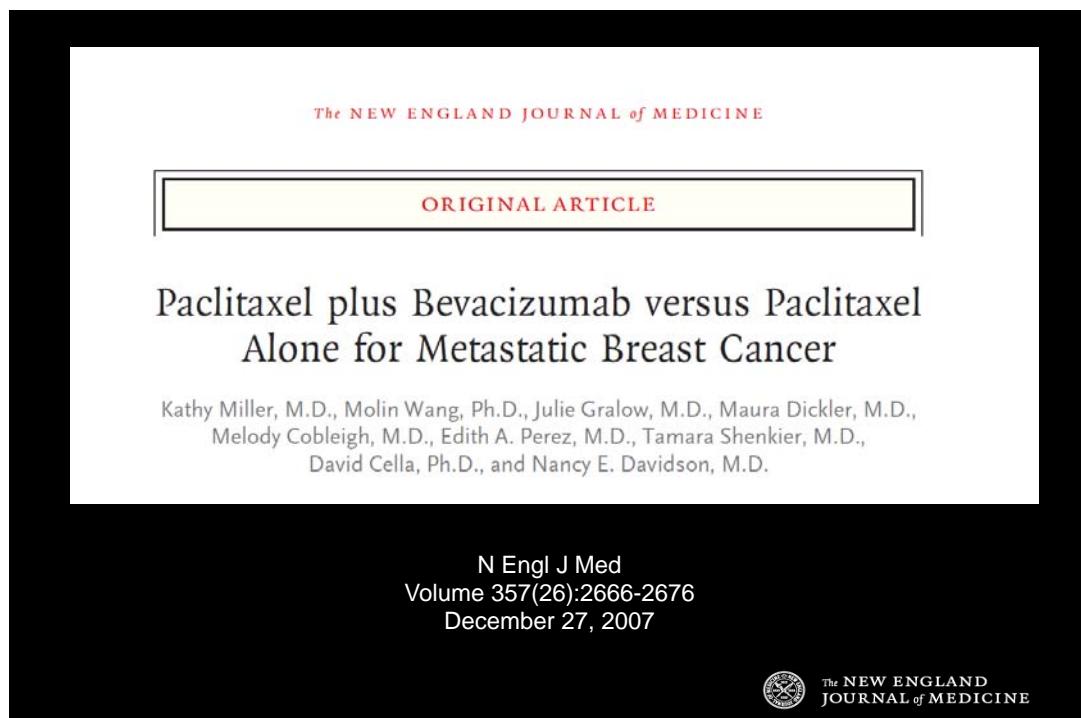
E2100 Toxicity (2) NCI-CTC Grade 3 and 4

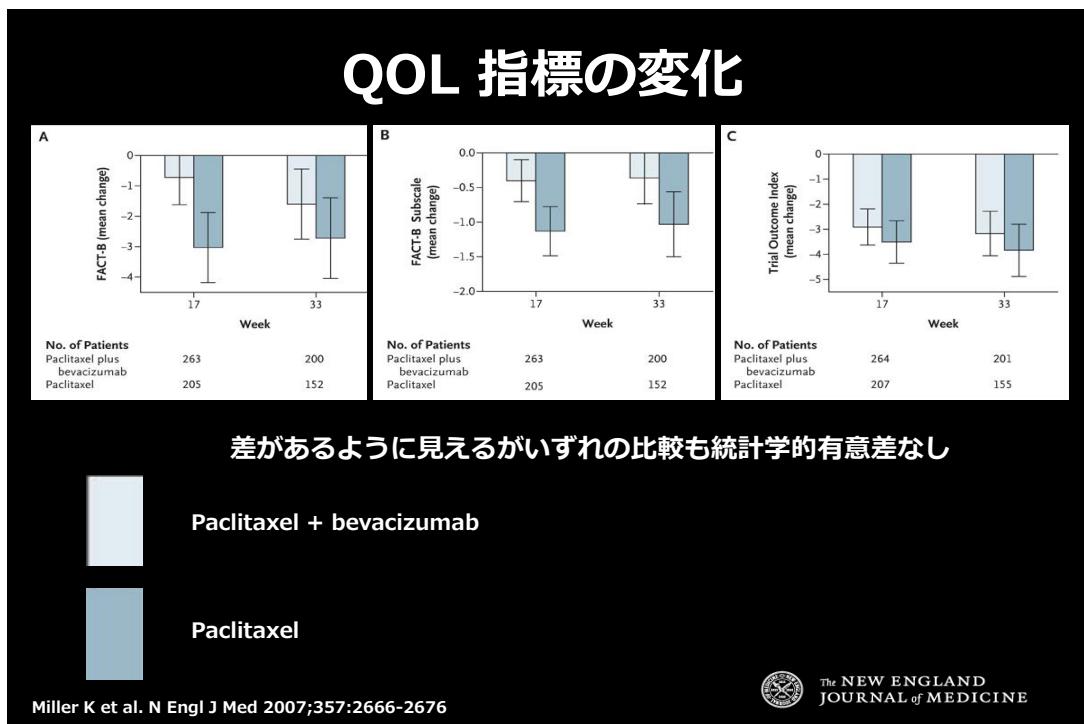
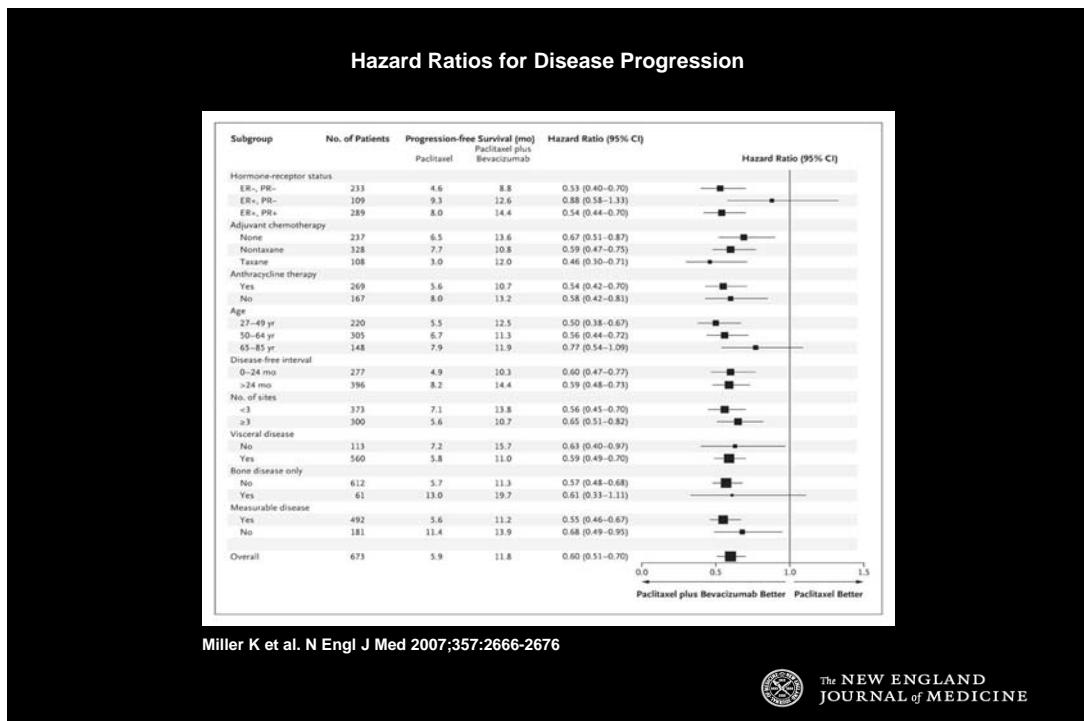
	Paclitaxel (n=330)		Pac.+Bev. (n=342)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
神経障害*	13.6	0.6	19.9	0.6
倦怠感	2.7	0	4.7	0.3
好中球減少	0	3	0.9	4.4
心機能低下	0	0	0.3	0

NCI-CTC v3.0, worst per patient *p=0.01

E2100 Conclusions and Future Directions

- Addition of bevacizumab to paclitaxel
 - Significantly prolongs progression free survival
 - Increases objective response rate
 - Longer follow-up required to assess impact on OS
- Further studies should
 - Explore the role of bevacizumab in the adjuvant setting
 - Develop methods to identify patients who are most likely to benefit from VEGF-targeted therapies





E2100 結論

HER2陰性転移性乳癌に対する初回治療として

paclitaxel + bevacizumab を使用した場合

paclitaxel 単独を使用した場合と比べると

無増悪生存期間は延びるが生存期間は変わらず

**アバスチンは本当に効かないのか！ 年表**

2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin	
2007/12	NEJM		
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認	

accelerated approval - 迅速承認 -

がんのような生命を脅かすような疾患に罹患した患者に新しい治療薬をいち早く提供できるよう、とりあえず代用エンドポイントで有効と認められた薬剤を迅速に承認するシステムで1992年より米国FDAが導入している。

Bevacizumabは転移性乳癌を対象に2008年2月22日迅速承認された。

迅速承認 の条件

十分とは言えないevidenceをもとに承認したわけだからスポンサー（製薬企業）は、薬剤の効果と安全性について十分に評価できるような臨床試験を実施し、真のエンドポイントでの有用性を検証しなくてはならない。

臨床的有用性が検証できなければ迅速承認は迅速取り消しとする。

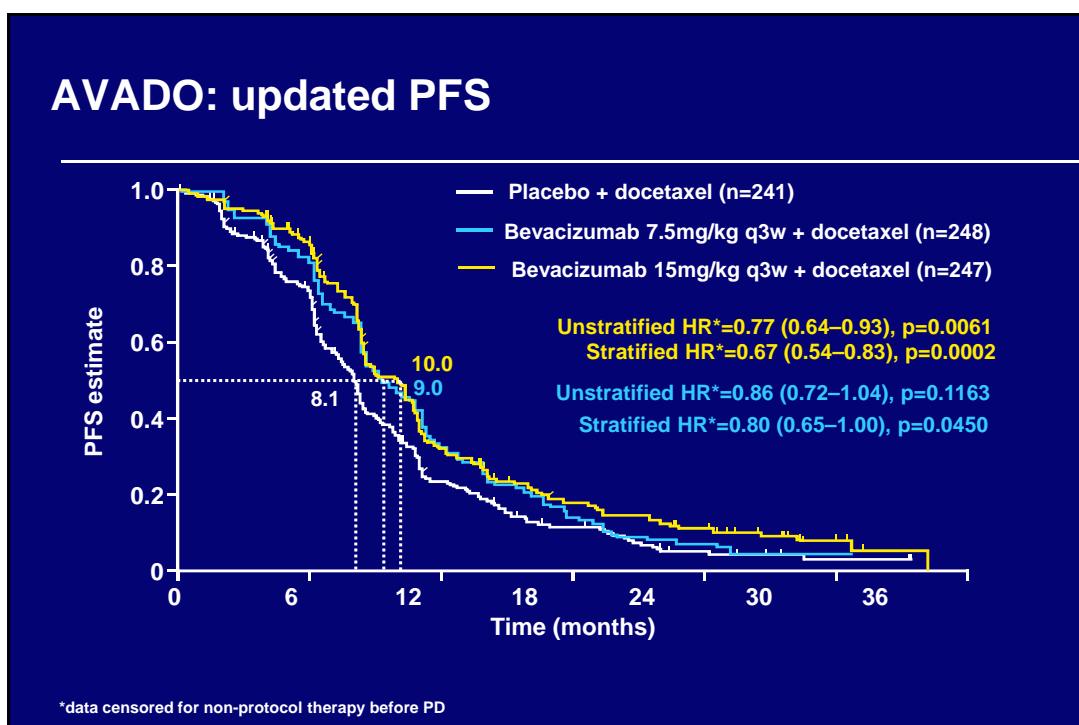
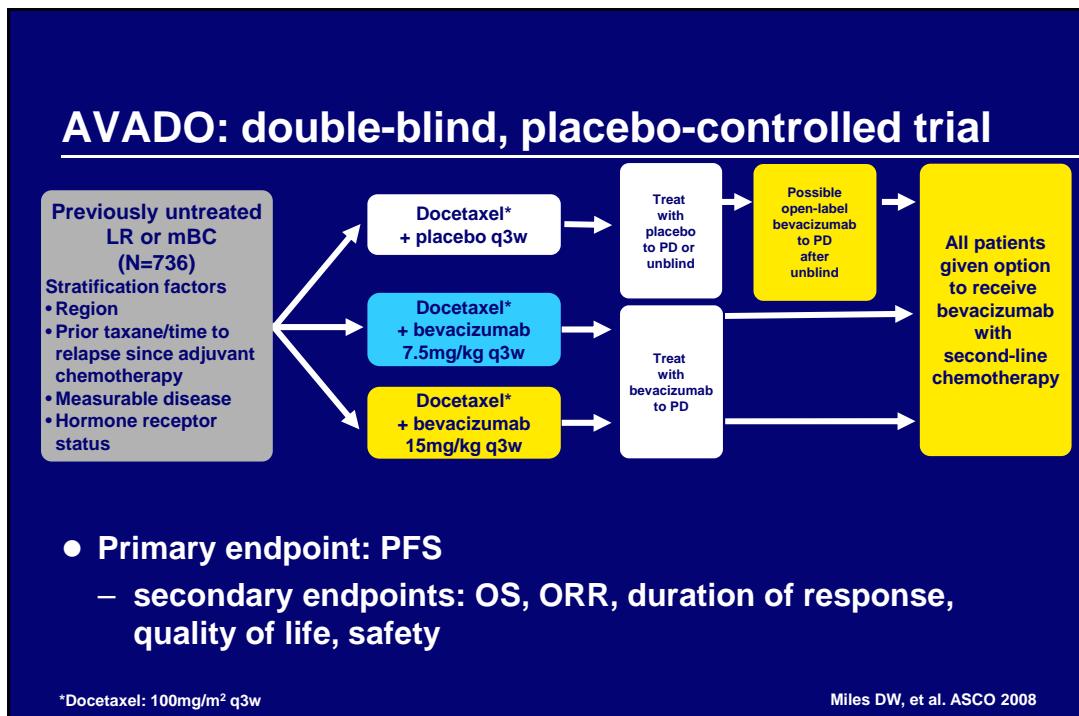
アバスチンは本当に効かないのか！ 年表	
2005/ 6	ASCO E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin
2007/12	NEJM
2008/ 2	FDA Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial



41

Final overall survival results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of locally recurrent or metastatic breast cancer

Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Juozaityte E, Harbeck N, Steger GG on behalf of the BO17708 study group

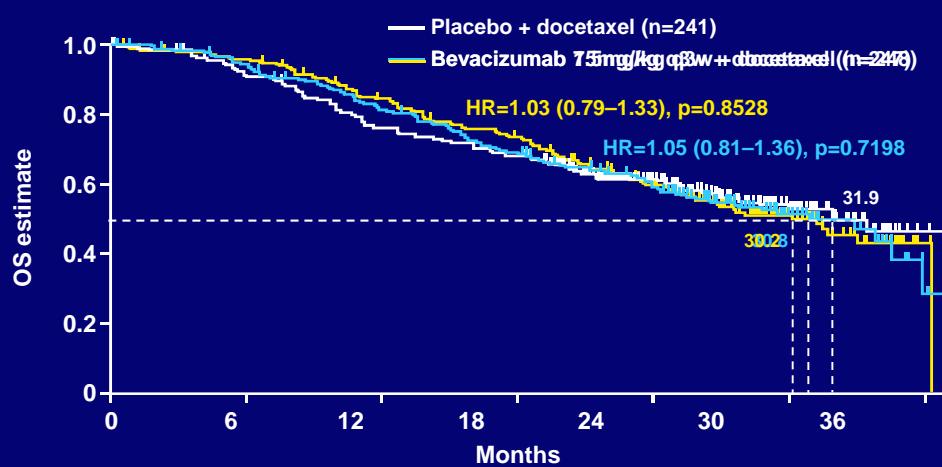


AVADO: updated efficacy

	Placebo + docetaxel	Bev 7.5* + docetaxel	Bev 15* + docetaxel
Patients with measurable disease at baseline	n=207	n=201	n=206
ORR, %	46.4	55.2	64.1
p value vs placebo		0.0739	0.0003
ITT population	n=241	n=248	n=247
1-year survival, %	76	81	84
Difference vs placebo		4.9	8.5
p value vs placebo		0.198	0.02
Patients still at risk, n	178	195	201

*mg/kg q3w

AVADO: mature OS

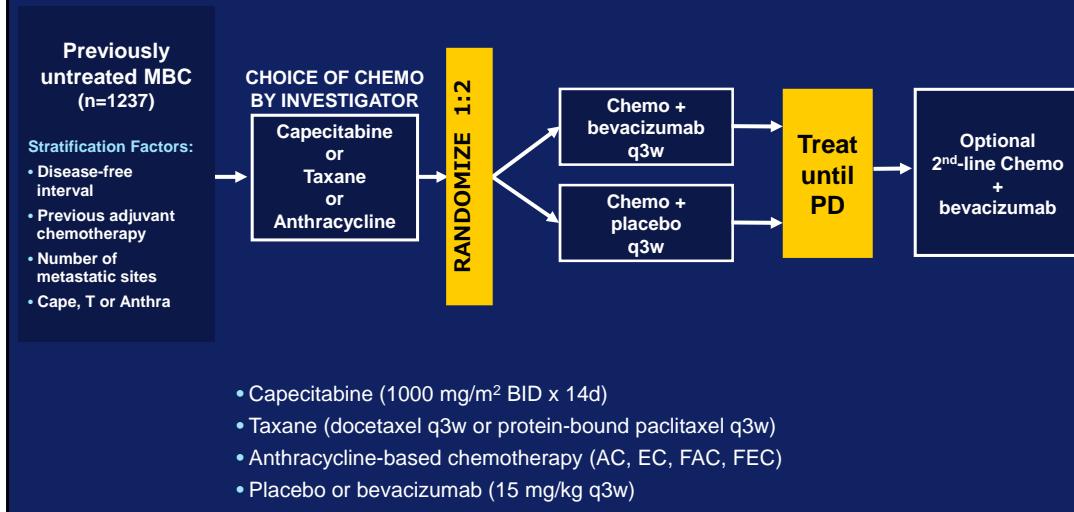


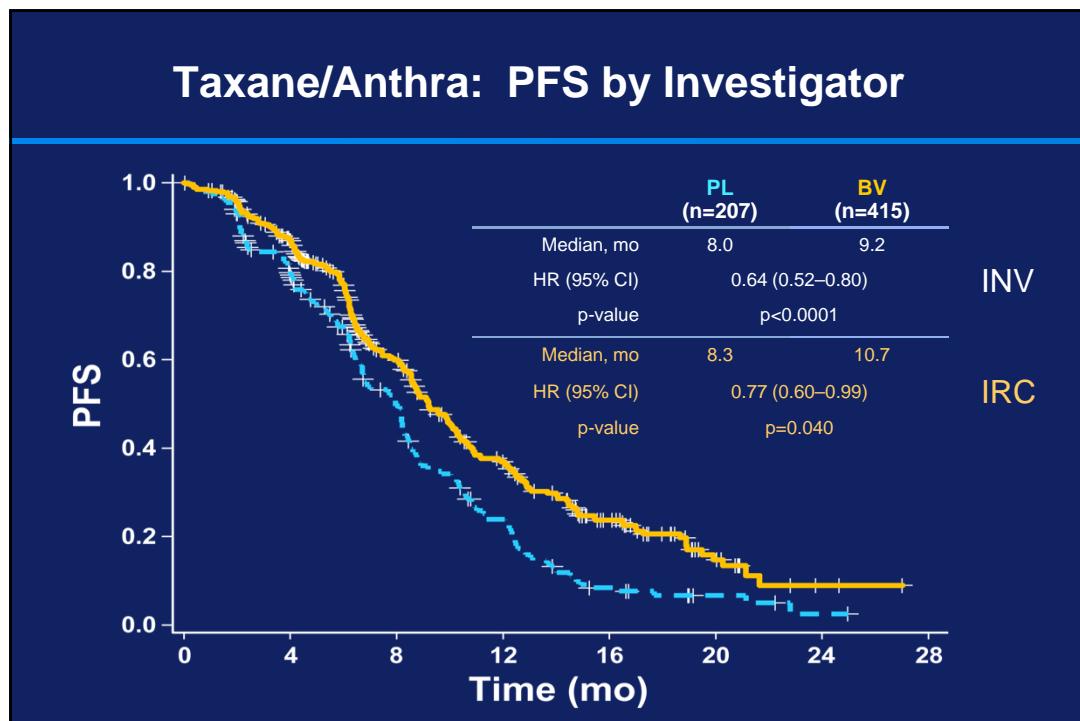
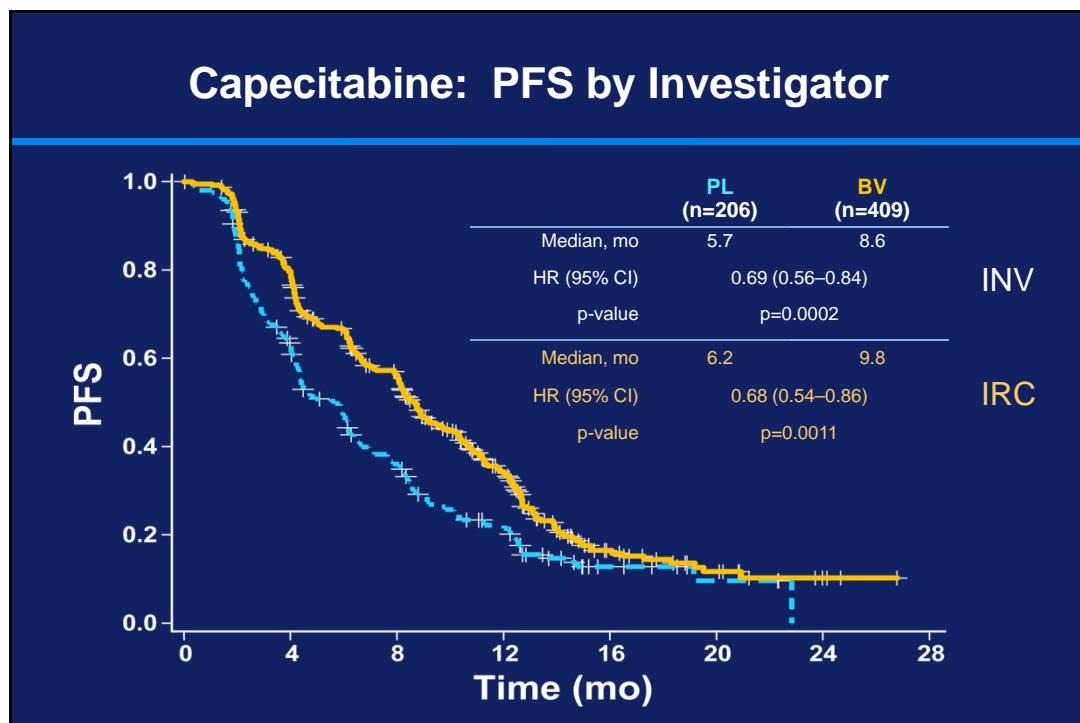
**RIBBON-1: A Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy with
or without Bevacizumab for First-Line Treatment of HER2-
Negative Locally Recurrent
or Metastatic Breast Cancer**

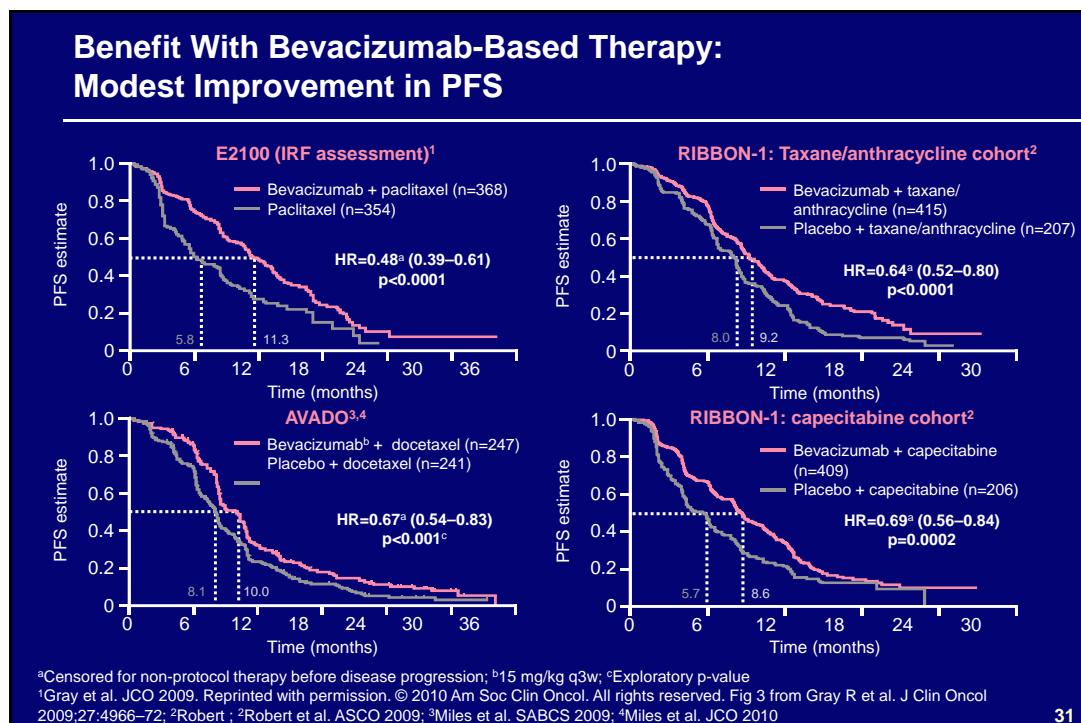
N. Robert, V. Dieras, J. Glaspy, A. Brufsky,
I. Bondarenko, O. Lipatov, E. Perez, D. Yardley,
J. O'Shaughnessy, X. Zhou, S. Phan

Fairfax Northern Virginia Hematology Oncology, U.S. Oncology, Fairfax, VA; Institut Curie, Paris, France; UCLA TÖRI, Los Angeles, CA;
Univ. of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine;
Bashkirian Republican Clinical Oncology, Ufa, Russia; Mayo Clinic, Jacksonville, FL; Sarah Cannon Cancer Center, Nashville, TN; Baylor-Sammons Cancer Center, Texas Oncology, U.S. Oncology, Dallas, TX; Genentech, South San Francisco, CA

Study Design







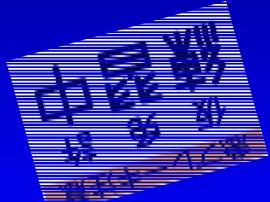
31

**進行・再発乳癌に対するベバシズマブ(BV)の
第3相臨床試験(1st line) 有効性評価**

試験	E2100 (n=722)		AVADO (n=736)		RIBBON-1 Capeとの併用 (n=615)		RIBBON-1 A/Tとの併用 (n=622)	
arm	ハクリタキセル	ハクリタキセル + BV	ドセタキセル + プラセボ [*]	ドセタキセル + BV*	カペシタビン + プラセボ [*]	カペシタビン + BV	A/T + プラセボ [*]	A/T + BV
奏効率	22%	49%	46%	64%	24%	35%	38%	51%
	P<0.0001		P=0.0002		P=0.0097		P=0.0054	
PFS (m)	5.8	11.3	8.0	10.0	5.7	8.6	8.0	9.2
HR	0.48 P<0.0001		0.67 P=0.0002		0.69 P=0.0002		0.64 P<0.0001	
OS (m)	25.2	26.7	NR	NR	21.2	29.0	23.8	25.2
HR	0.88 P=0.16		0.86		0.85 P=0.27		1.03 P=0.83	

*Bevacizumab15mg/kg q3w群

アバスチンは本当に効かないのか！ 年表			
2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin	
2007/12	NEJM		
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial	
2010/ 06	JCO	AVADO trial	
2011/ 04	JCO	RIBBON-1 trial	

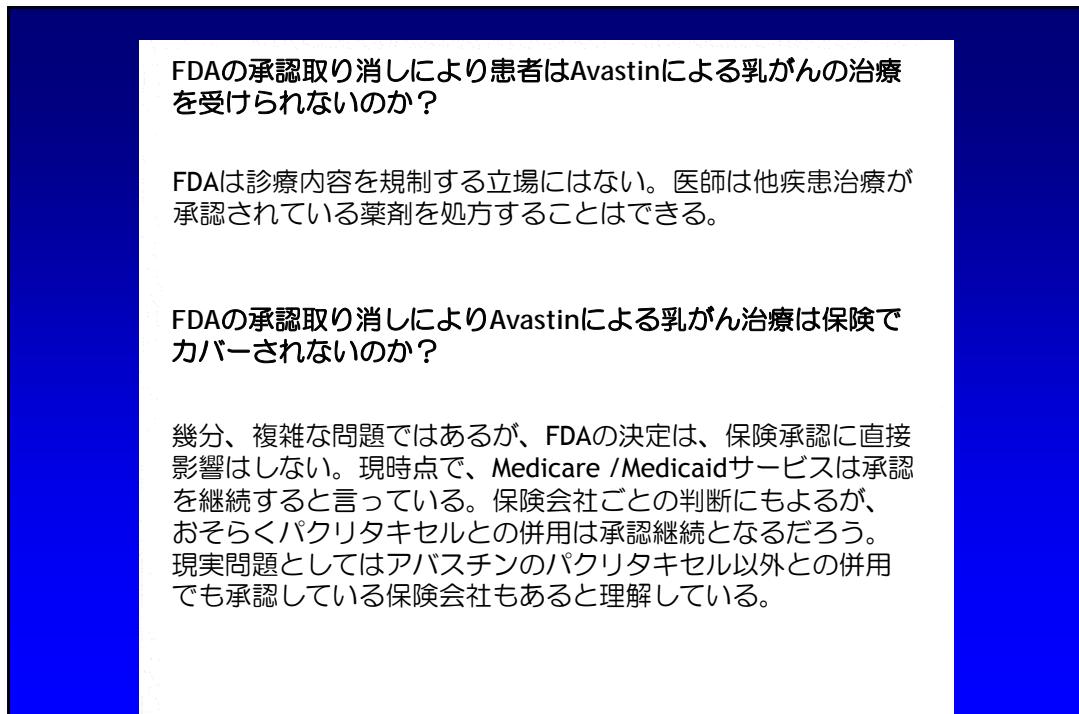
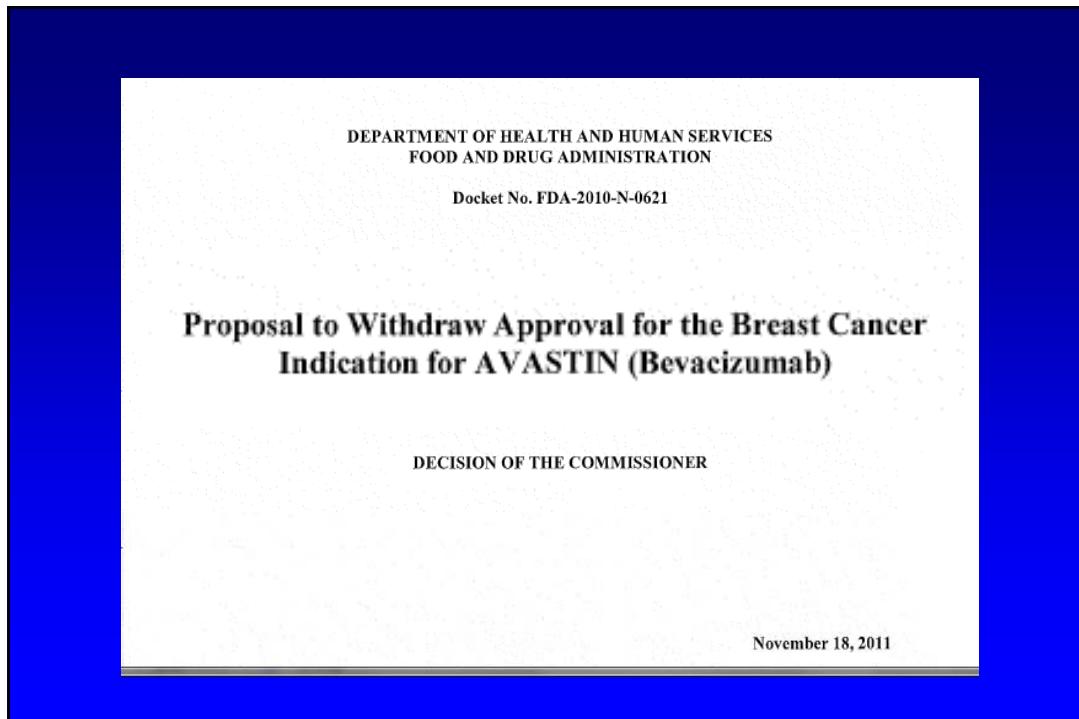
アバスチンは本当に効かないのか！ 年表			
2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin	
2007/12	NEJM		
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial	
2010/ 06	JCO	AVADO trial	
2011/ 04	JCO	RIBBON-1 trial	

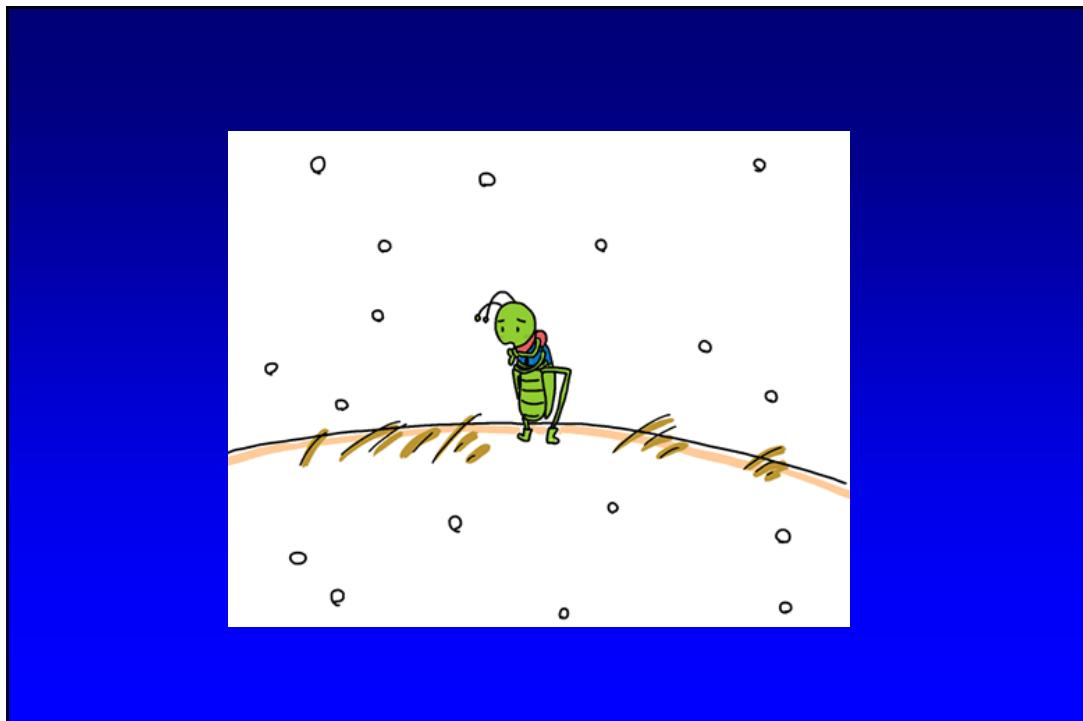
	点滴静注用 100mg/ 4 mL	点滴静注用 400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
薬価収載	2007年 6月	2007年 6月
販売開始	2007年 6月	2007年 6月
効能追加	2011年 9月	
国際誕生	2004年 2月	

手術不能又は再発乳癌

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

アバスチンは本当に効かないのか！ 年表		
2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin
2007/12	NEJM	
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial
2010/ 06	JCO	AVADO trial
2011/ 04	JCO	RIBBON-1 trial
2011/ 09	厚労省	手術不能・再発乳癌効能追加
2011/ 11	FDA	Avastin 迅速承認 取り消し





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

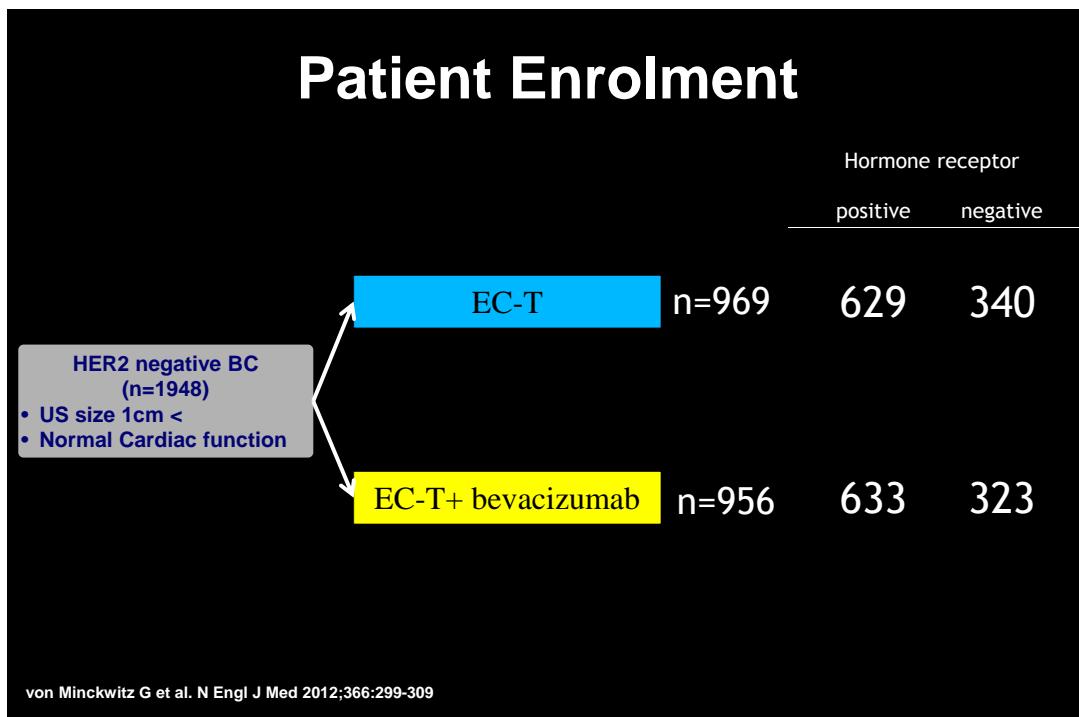
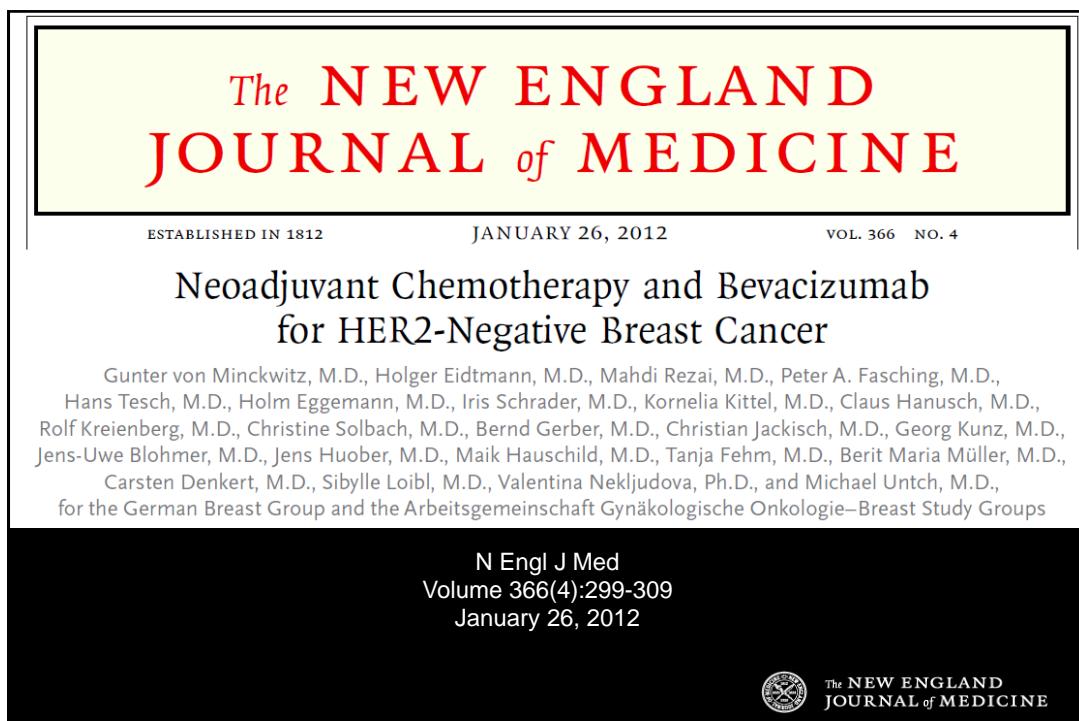
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 26, 2012 VOL. 366 NO. 4

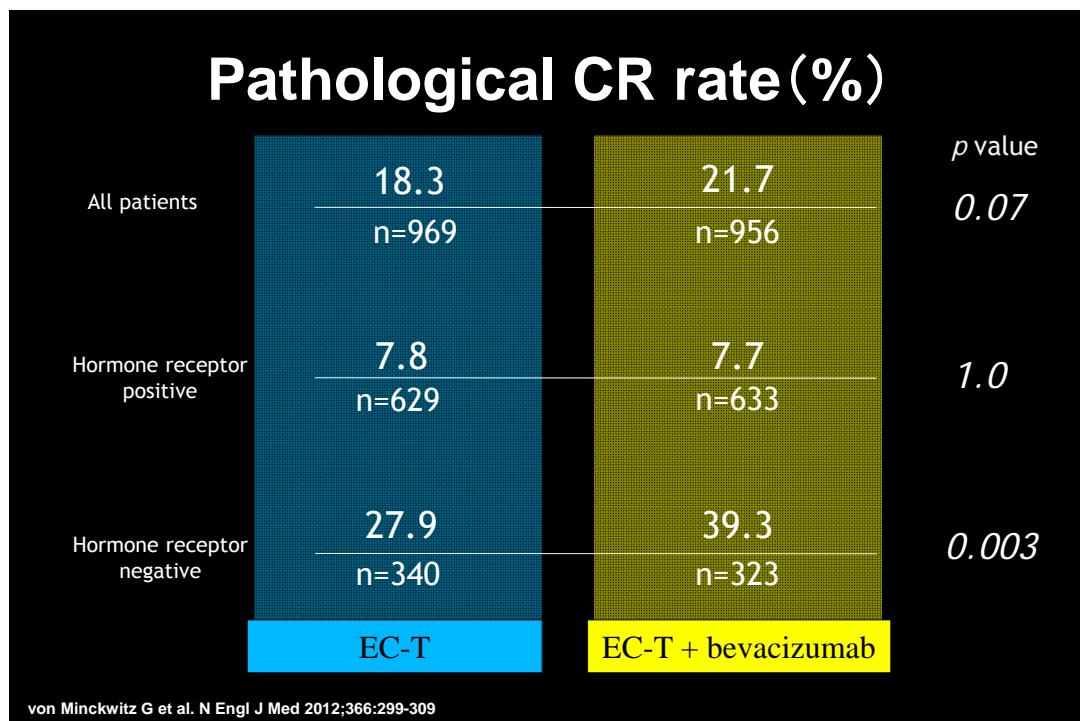
Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab
for HER2-Negative Breast Cancer

Gunter von Minckwitz, M.D., Holger Eidtmann, M.D., Mahdi Rezai, M.D., Peter A. Fasching, M.D.,
Hans Tesch, M.D., Holm Eggemann, M.D., Iris Schrader, M.D., Kornelia Kittel, M.D., Claus Hanusch, M.D.,
Rolf Kreienberg, M.D., Christina Solbach, M.D., Bernd Gerber, M.D., Christian Jackisch, M.D., Georg Kunz, M.D.,
Jens-Uwe Blohmer, M.D., Jens Huober, M.D., Maik Hauschild, M.D., Tanja Fehm, M.D., Berit Maria Müller, M.D.,
Carsten Denkert, M.D., Sibylle Loibl, M.D., Valentina Nekljudova, Ph.D., and Michael Untch, M.D.,
for the German Breast Group and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups

Bevacizumab Added to Neoadjuvant
Chemotherapy for Breast Cancer

Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D.,
Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D.,
Luis Baez-Diaz, M.D., Adam M. Brufsky, M.D., Ph.D., Rita S. Mehta, M.D.,
Louis Fehrenbacher, M.D., James A. Young, M.D., Francis M. Senecal, M.D.,
Rakesh Gaur, M.D., M.P.H., Richard G. Margolese, M.D., C.M., Paul T. Adams, M.D.,
Howard M. Gross, M.D., Joseph P. Costantino, Dr.P.H., Sandra M. Swain, M.D.,
Eleftherios P. Mamounas, M.D., and Norman Wolmark, M.D.





Conclusions

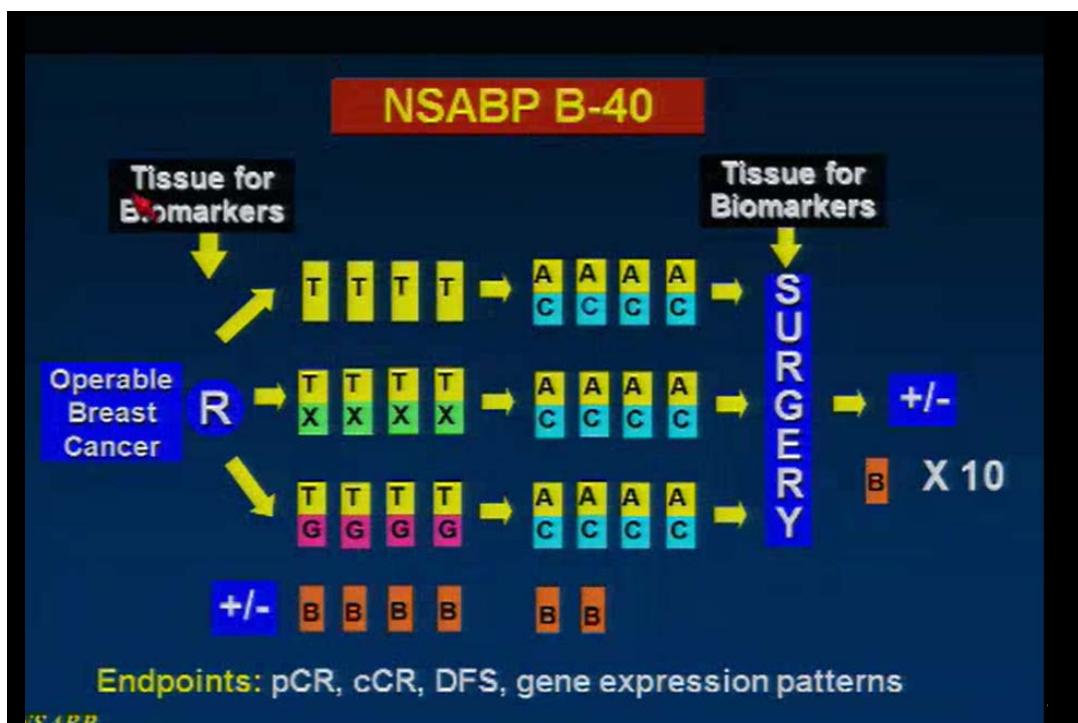
- The addition of bevacizumab to neoadjuvant chemotherapy significantly increased the rate of pathological complete response among patients with HER2-negative early-stage breast cancer.
- Efficacy was restricted primarily to patients with triple-negative tumors, in whom the pathological complete response is considered to be a reliable predictor of long-term outcome.

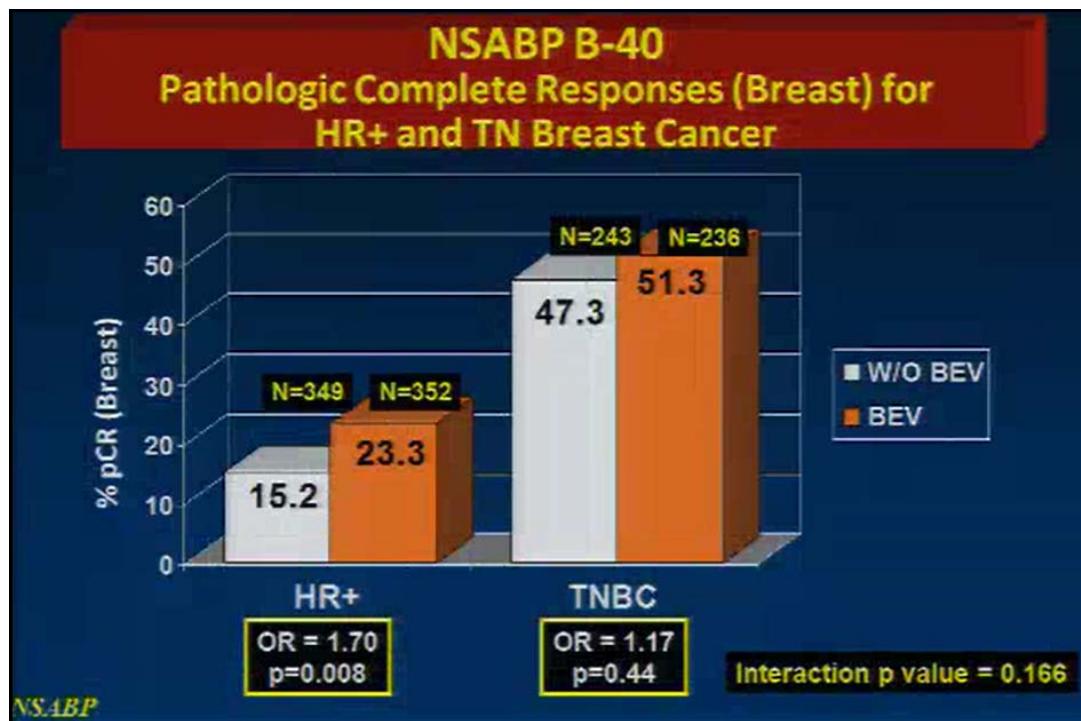
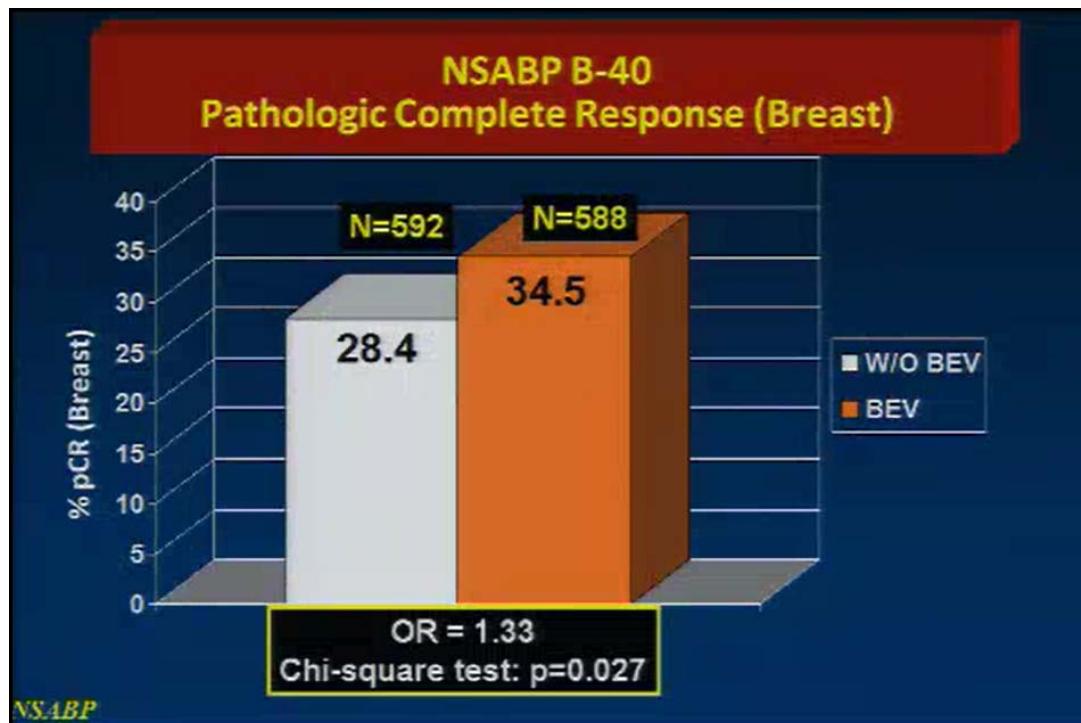
ORIGINAL ARTICLE

Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., Luis Baez-Diaz, M.D., Adam M. Brufsky, M.D., Ph.D., Rita S. Mehta, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., James A. Young, M.D., Francis M. Senecal, M.D., Rakesh Gaur, M.D., M.P.H., Richard G. Margolese, M.D., C.M., Paul T. Adams, M.D., Howard M. Gross, M.D., Joseph P. Costantino, Dr.P.H., Sandra M. Swain, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., and Norman Wolmark, M.D.

N Engl J Med
Volume 366(4):310-320
January 26, 2012



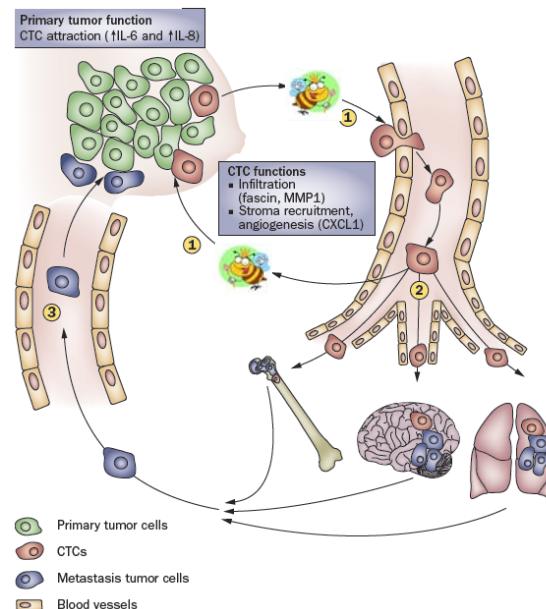


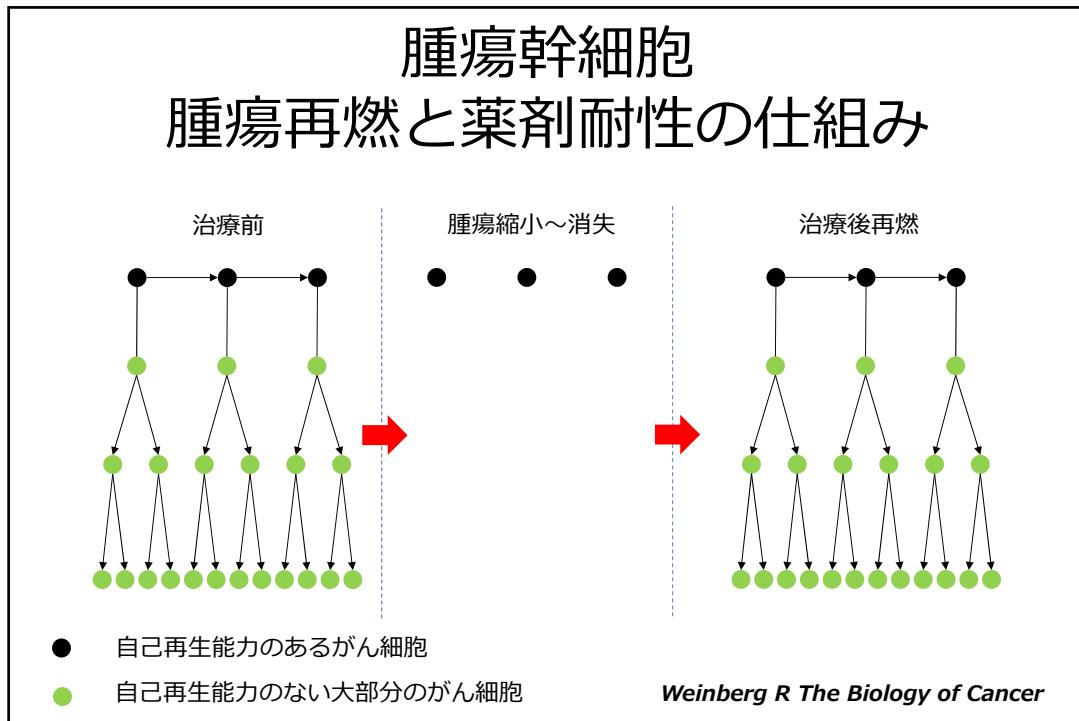
Conclusions

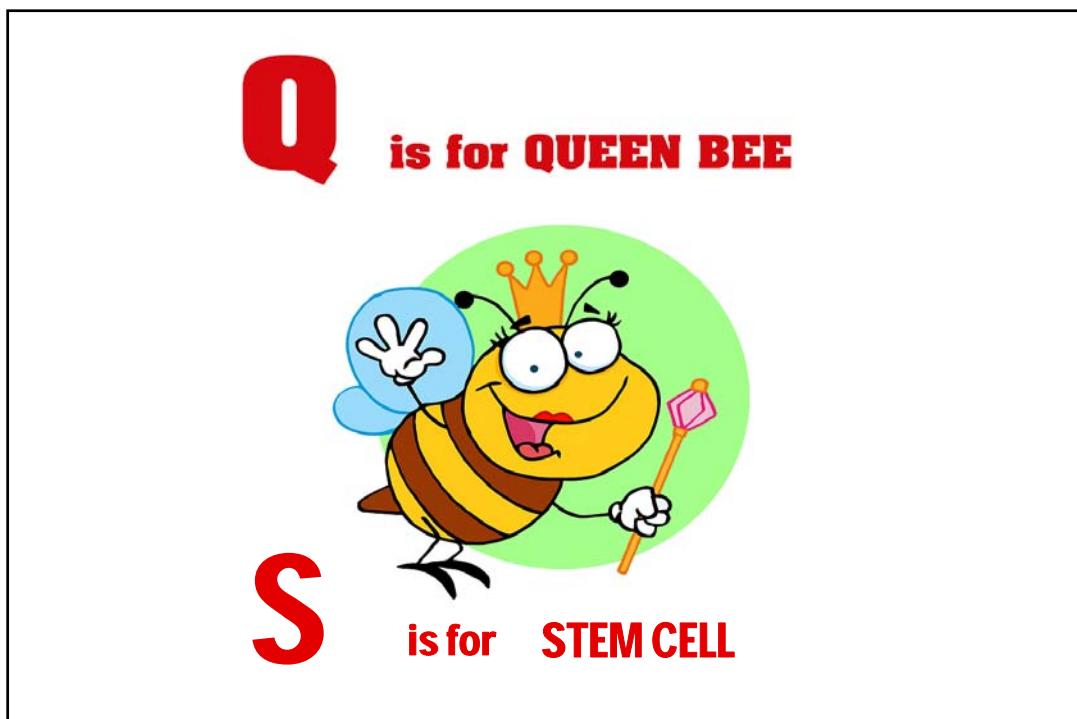
- The addition of bevacizumab to neoadjuvant chemotherapy significantly increased the rate of pathological complete response, which was the primary end point of this study.

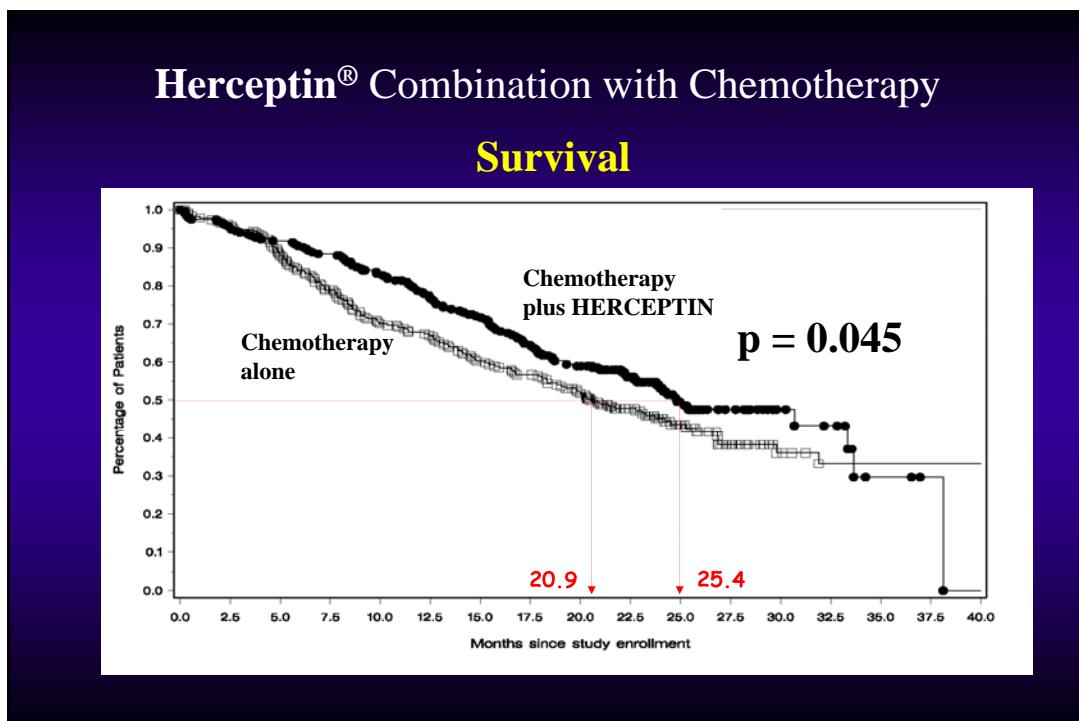
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Cancer Self-Seeding Theory









Oncogene

Original Article

Oncogene 27, 6120-6130 (16 October 2008) | doi:10.1038/onc.2008.1

HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion
HER2 regulates mammary stem cells

H Korkaya, A Paulson, F Iovino and M S Wicha

アバストンは本当に効かないのか！ 年表		
2005/ 6	ASCO	E2100 Paclitaxel vs. Paclitaxel + Avastin
2007/12	NEJM	
2008/ 2	FDA	Avastin 迅速承認 AVADO trial RIBBON-1 trial
2010/ 06	JCO	AVADO trial
2011/ 04	JCO	RIBBON-1 trial
2011/ 09	厚労省	手術不能・再発乳癌効能追加
2011/ 11	FDA	Avastin 迅速承認 取り消し



急ブレーキ注意
仮免許練習中



	<p>4 **本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照)。</p>
--	---

● 転移・再発乳癌に対してペバシズマブおよびその他の新規分子標的治療薬は勧められるか

改訂日：2011/09/01 CQID : 102001

薬物療法

推奨グレード	A		B		C1		C2		D		
		十分な科学的根拠があり、積極的に実践するよう推奨する			科学的根拠があり、実践するよう推奨する			十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい		科学的根拠は十分とはいはず、実践することは基本的に勧められない	
背景・目的											
	A	B	C1	D							

トラスツズマブが開発されたことによってHER2陽性乳癌の予後が大きく改善し、今後さらに有望な分子標的治療薬の登場が期待されている。ペバシズマブなどの新規分子標的治療薬について現在までに明らかになっている臨床試験の結果をレビューする。

