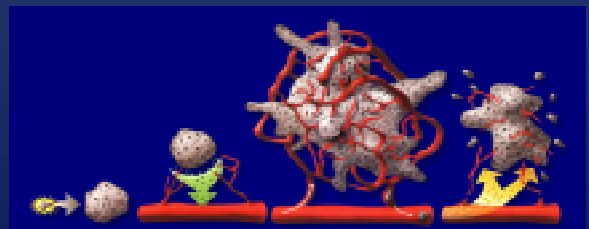


## Angiogenesehemmung neue Therapieoption für das Lungenkarzinom?

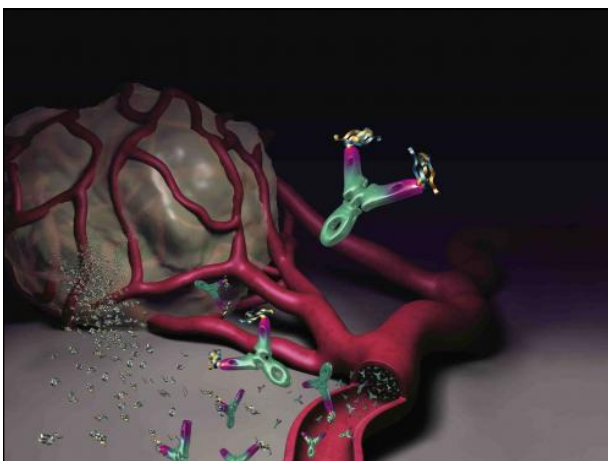
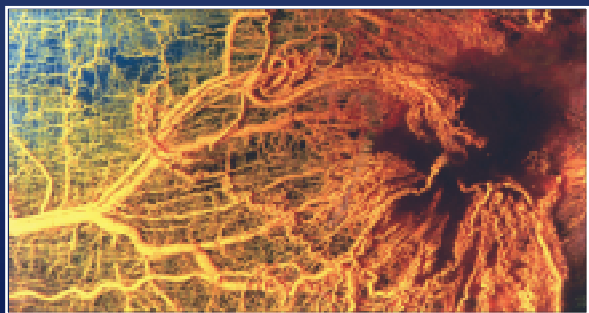
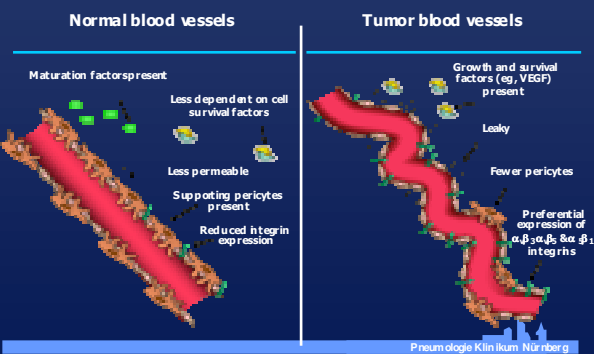
Dr. med. T. H. Fink  
Medizinische Klinik 3  
- Schwerpunkt Pneumologie -  
Klinikum Nürnberg

## Angiogenese und anti-angiogenetische Therapie



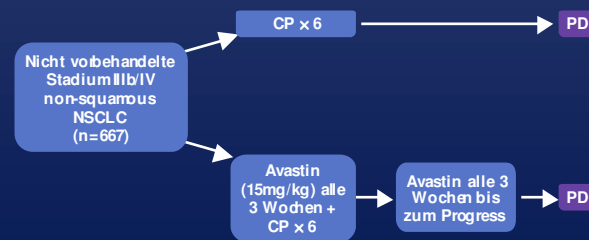
Mutation → Avaskulärer Tumor → Tumor produziert Pro-angiogenetische Faktoren → Tumorstromung und Metastasierung → Angiogenesehemmer können diesen Prozess umkehren

## Unterschiede zwischen normalen und Tumorgefäßen



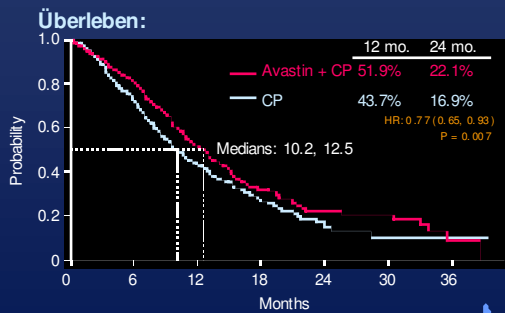
## Bevacizumab +/- Chemotherapie in der first-line Therapie - Stadium IV NSCLC

Sandler et al, ASCO 2005, LBA 4



## Bevacizumab +/- Chemotherapie in der first-line Therapie - Stadium IV NSCLC

Sandler et al, ASCO 2005, LBA 4



Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Bevacizumab +/- Chemotherapie in der first-line Therapie - Stadium IV NSCLC

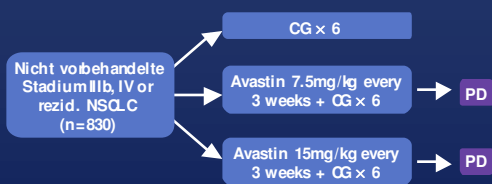
Sandler et al, ASCO 2005, LBA 4

Therapie	Pac 200mg/m2 Carbo AUC 6 (q 21 d)	Pac 200mg/m2 Carbo AUC 6 Ava 15mg/m2 (q 21 d)	Ava bis zum Progress
NW	n (%)	n (%)	
Blutungen (Grad3/4):	3 (0,7)	19 (4,5)	sign.
Hämoptysen (Grad3/4):	1 (0,2)	8 (1,9)	sign.
Hypertonus (Grad3/4):	3 (0,7)	25 (6,0)	sign.

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Phase III Studie mit Gem/Cis +/- Avastin bei NSCLC – Rekrutierung abgeschlossen

AVAIL



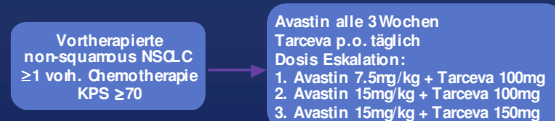
Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 3 Wochen; Gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 alle 3 Wochen

Primärer Endpunkt: Overall survival  
Sekundäre Endpunkte (u.a.): Progressions-freies Überleben und Response-rate

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Bevacizumab und Erlotinib bei second line NSCLC

Herbst et al, J Clin Oncol 23:2544-2555, 2005



Ziel: Ermittlung der MTD, dann Behandlung von 13 Patients mit MTD

Primäre Endpunkte: MTD, Safety und Toxizität

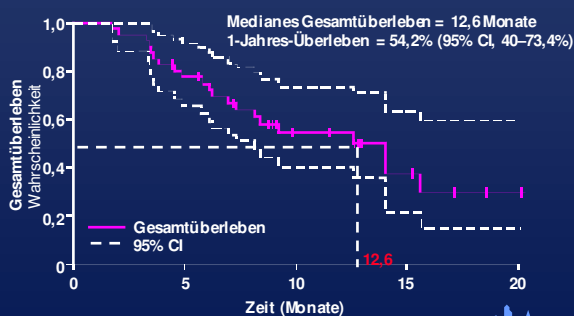
Sekundäre Endpunkte: Overall response und Pharmakokinetik

Insg. 40 Patienten, Response-rate 20%, SD 65%

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Bevacizumab und Erlotinib bei second line NSCLC

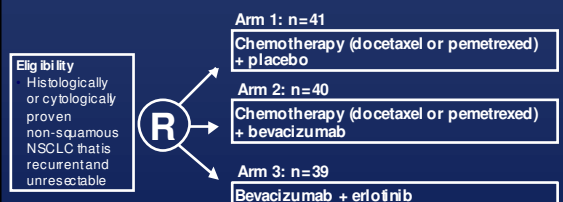
Herbst et al, J Clin Oncol 23:2544-2555, 2005



Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Second-line Chemotherapie vs. Chemotherapie + Bevacizumab vs. Erlotinib + Bevacizumab

Fehrenbacher L. et al., ASCO 2006, Abstract 7062



**Stratification**

- ECOG PS
- Smoking history

- Primary endpoints: safety, preliminary PFS
- Secondary endpoints: preliminary ORR, duration of response, OS, disease-related symptom improvement, time to symptom progression

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## Oral verfügbare Angiogenesehemmer

### Monotherapie bei (mehrfach) vorbehandeltem NSCLC

Substanz	Autor	n	DCR (%)	PFS (wo)	MÜL (wo)
ZD6474*	Natale et al. 2006	83	45	11,0	
Sunitinib	Socinski et al. 2006	63	52,4		23
Sorafenib	Gatzemeier et al. 2006	54	59	24/12	

\* Random vs. Gefitinib

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## SAiL-Studiendesign

lokal fortgeschrittenes, metastasierendes oder rezidivierendes nicht-Plattenepit hel-NSCLC (n ≈ 2.000)

Chemotherapie\* + Avastin 15 mg/kg alle 3 Wochen (bis zu 6 Zyklen)

Avastin-Erhaltungstherapie

PD

Der Wirkmechanismus von Avastin ermöglicht nicht nur das primäre Ansprechen sondern auch die Erhaltung der Response und somit verlängert Avastin das Überleben bei Anwendung bis zum Progress.

\*Standardregime in der NSCLC-First-Line-Chemotherapie  
PD = progression of disease, Progression der Erkrankung

Pneumologie Klinikum Nürnberg

## INNOVATIONS-Studie - Design



### Therapiearm A

Erlotinib 150 mg täglich  
Bevacizumab 15 mg/kg  
Tag 1 (alle 3 Wochen)

bei Progression der Erkrankung oder nicht akzeptablen Toxizitäten

Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>  
Tag 1+8 alle 3 Wochen  
Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>  
Tag 1 alle 3 Wochen

### Therapiearm B

Bevacizumab 15 mg/kg  
Tag 1 (alle 3 Wochen)

Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>  
Tag 1+8 alle 3 Wochen

Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>  
Tag 1 alle 3 Wochen

(max. 6 Zyklen Chemotherapie, danach Erhaltungstherapie mit Bevacizumab)

bei Progression der Erkrankung oder nicht akzeptablen Toxizitäten

Erlotinib 150 mg täglich

Pneumologie Klinikum Nürnberg

Pneumologie Klinikum Nürnberg