





POST-CONGRES 08

AVASTIN

REVUE & HOME MESSAGES

-  PSNCM Berlin 08
-  ASCO Chicago 08
-  EANO Barcelone 08
-  SNO Las Vegas 08

COLLEGE / GTR Neurooncologie
15/12/08 Bordeaux

PLAN

Introduction

ASCO 2004 - N Engl J Med Mars 2005 :

GBM au diagnostic

TEMODAL concomitant et complémentaire à la radiothérapie :
le « STUPP »

⇒ faire évoluer le STUPP

ASCO 2006 - JCO Oct 07

GBM rechute

CAMPTO AVASTIN « le Duke ? »

⇒ Le Duke au service du STUPP?

CAMPTO AVASTIN : ETUDE PRINCEPS / PROTOCOLE

👉 Evaluation radiologique de la réponse

RECHUTE

Nouveau modèle de rechute

Traitement à la rechute

Survie à la rechute

REPONSE ET SURVIE

Etude princeps : réactualisation

MODALITE DE AVASTIN : ASSOCIE ? SEUL ? ABSENT ?

TOXCITES

- celles que l'on attendait
- celles que l'on attendait pas

EFFETS DE L'AVASTIN SUR LA VASCULARISATION

- celui que l'on visait
- celui que l'on ne visait pas . Impacts

CONCLUSION

L'ère de l'AVASTIN s'est ouverte, augurant celle des TCVS

- ❖ GM au diagnostic :
- ❖ GM à la rechute

☞ Attention

--> TRANSITION -->

AVASTIN : maintenant et demain

ASCO 2004 - N Engl J Med Mars 2005 :

GBM au diagnostic

TEMODAL concomitant et complémentaire à la RT : le « STUPP »

- Efficacité:/RT

→ Réponse: pas de \neq significative

(sous réserve d'éventuelles pseudoprogessions?)

→ Mais en Survie: bénéfice

- Survie sans progression

- Survie globale 2ans (x 2)

- EMA et AMM sont vite obtenus.

- Le STUPP est le standard pour les GBM au diagnostic pour les pts <70 ans

- L'ère du STUPP débute.

⇒ faire évoluer le STUPP

- ❖ Optimiser le STUPP

- ❖ Traiter les rechutes

→ Traitements ciblés sur les voies de la signalisation (TCVS) - agents anti VEGF antithyrosine kinases, antiintégrines, antisérine-tréonine kinases-

Gliomes malins L'ERE DU STUPP

STUPP REACTUALISATION

ASTRO 07, MIRIMANOFF

2003

	Génotype pMGMT déterminé : 206						Total: 573	
	Non met (113: 55%)			Met (92: 45%)			RT	RT-CT
	RT	RT-CT	∇ ttt	RT	RT-CT	∇ ttt		
							286	287
Rep	≠ NS			≠ S				
SG	11.6 m	12.7 m	12 m	15.3 m	21.7 m	18 m	12.1 m	14.6 m
SG2a	1.7 %	13.8 %		22.7 %	46 %		10 %	26 %

Gliomes malins (1) STUPP REACTUALISATION

REACTUALISATION 2007

	RT (286)	RT+TMZ (287)
2yOS	10.9 %	27.2 %
3yOS	4.4 %	16.4 %
4yOS	3.0 %	12.1 %
p	< 0.0001	

ASCO 2006 - JCO Oct 07

GBM rechute

CAMPTO AVASTIN « le Duke ? »

→ des taux de réponse jamais vus : > 50%

- Grande médiatisation, engouement rapide et massif, demandes des patients
- EMA et AMM : non attribuées pour GBM ou Gliomes malins (GM)
- Beaucoup de traitement prescrits, beaucoup d'encre qui coule.
 - des surprises, des interrogations (toxicité, rechutes, après rechute, SG...)
 - des analyses (clinique, pharmaco, fondamental)
 - des adaptations (stratégie, conduite des traitements, évaluations...)
 - une désassociation, des associations (chimio et autres RCVS)

... et des essais cliniques européens à mener
(EMA, AMM toujours pas données)

⇒ **Le Duke au service du STUPP?**

CAMPTO AVASTIN : ETUDE PRINCEPS / PROTOCOLE

Etude princeps de faisabilité présentée à ASCO 06 (VREDENBURGH)

Essai de phase II au JCO 20/10/ 07 (VREDENBURGH)

n	35			
Age	66 [18-66]			
PS	> 70%: 3	70-80%:19	80:13	
TTT conco	AEIE	AEIE : 15	AE nIE :14	sans AE :6
	Corticoides	22		
Nb progression	2 [1-5]			
délai > Dc (m)	14 [3-56]			
FU	42 sem [35-60]			

Pts / ttt	AV (mg/kg)		CAMTO (mg/m ²)		cycles	
gpe 1: 23	10	j1-j15	340 / 125	j1-j15	28 j	
gpe 2: 12	15	1-j21	350 / 125	j1,8,22,29	42j	→essai phase III

Gliomes malins R(1) AVASTIN+CAMTO

FU	15.5 m	Arrêt ttt	/2s	/3s	
OS	42 sem [35-60]	Progr	10	3	13 (38%)
6mOS	77 %	Toxicité			11 (31%)
OR	57 % (20)	TE	3	1	4 (11%)
PET:neg	17% (6)	Hémorr Cérébrale	1	0	1
ttt ≥ 1 an	7 (6 PET neg)	Proteinurie	2	0	
		Fatigue	1	3	4

👉 Evaluation radiologique de la réponse:

→ sur critères de Mc Donald

→ or diminution de la prise de contraste

= expression de l'activité anti-angiogénique seulement

- Association active, complémentaire et synergique.
- Toxicité marquée mais acceptable [bénéfice/risque, information du pt]
- Av-Campto vs Av (ph II) : en cours (USA)
- Intérêt potentiel d'associer Av au traitement initial (ESSAI ANOCEF)

REPONSE ET SURVIE

titre	auteur	ASCO	EANO	SNO
Update on survival from the original phase II trial of Bevacizumab and Irinotecan in recurrent malignant gliomas	WAGNER ...Duke, Durham, NC	2021		
Bevacizumab therapy in rec HG glioma : impact on local control and survival	NARAYANA	13 000		
Correlation Response and survival endpoints : newly diagnosed and recurrent GBM treated in prospective trials NCCTG with VEGF inhibitors.	K.A. JAECKLE Mayo Clinic Rochester	2024		

A 2021ASCO 08

Update on survival from the original phase II trial of Bevacizumab and Irinotecan in recurrent malignant gliomas

S. A. Wagner ...Duke, Durham, NC

Réévaluation en déc 07 : SG 2ans

	Total 68	gde III 33		gde IV 35	
OS 6		79 %		74 %	
OS 24		33%		15%	
EV déc 07	15 (22%)	11		4	4/4: 9 cycles AvC
Rechute		10/11 + 1 à 14m	→ 4 encore TTT avec Av → 5 autre ttt → 2 sans ttt	2/4 + 8 et 17m	→ AvC: réponse
Sans Rec		1		2/4 +11 et 18m	NB : Res partielle au Dc
SSR 6		59 %		43 %	
OR	59 %	61 %		57%	

Bev therapy in recurrent high grade glioma: Impact on local control and survival.
A. Narayana

Type d'étude: Rétrospective

Question : Réponse observées dues aux modifications vasculaires ou à un effet antitumoral ?

TTT: Bev 10 mg/kg + Irinot 125 mg/m², /2sem

1 Cycle = 4 cures sur 8 sem = 2m

Eval réponse: Clinique, IRM conv + IRM perf

Eval survie: A partir du début de AVASTIN-CAMPTO

Population: 55 Pts, HGG

		≥ 2 C	< 2 C	p
OR	72%			
OS	9 m	11 m	5 m	< 0.0001
SSR	5 m	7 m	3,5 m	0.02
OR	72%			

Survies	Sans impact: -grade - chirurgie avant le traitement :
Rechute :	Diffuse : 12 pts (22%)

Conclusion :

1- Bev ↗ Survie

2- Possible changement du mécanisme d'invasion après traitement avec Bev

A 2025 ASCO 08

Correlation Response and survival endpoints :

ND and recurrent GBM treated in prospective trials NCCTG with VEGF inhibitors

K.A. JAECKLE Mayo Clinic Rochester

Objectif

Recherche de critères pouvant faciliter l'évaluation des nouveaux traitements :
la réponse peut-elle être un critère de substitution de la Survie ?

Patients et méthode

Population : 1359 ND et 357 Rec, traitée de façon prospective ds des essais ph II et III

Méthode : corrélation réponse et critères de survie (SG, TàP, SSP)

Résultats

❖ Réponses

GBM: 1716	« Meilleure réponse »	RC	RP	Regr
ND: 1 359	176 - 13%	9	17	150
Rec : 357	27 - 7.6%	1	0	26

❖ Survies

		Survies	Rp 176	NRp 1183		Total
GBM ND 1 359	SG	En vie à sem26 ($\cong 6$ mois)	176 (100%)	812 (69%)		988
		OS	36sem	28sem	p 0.01	

CONCLUSION

Dans les GBM ND,

- la réponse tumorale est bien significativement corrélée avec SSP,
- mais l'effet prédictif sur la Survie n'est pas significative.

Dans les GBM à la rechute,

- il y a une corrélation plus modestement significative entre réponse et SSP,
- mais pas de corrélation avec la Survie Globale.

GBM Rec 357		SG	18sem	31sem	p 0.13	
		SSP	24 (89%)	171 (52%)		195
			7sem	21sem	p 0.02	

Rq : Résultats sans modification significative après ajustement à l'âge, sexe et ECOG

PS

RECHUTES

Nouveau modèle de rechute

Titre	auteur	ASCO	EANO	SNO
Patterns of relapse and prognosis after Bev failure in rec GBM	LASSMANN ARBREY (MSKCC, NY)	2028		
Radiographic characteristics of Bev -treated malignant gliomas	LINSKEY (Columbia U)			MA 92

Traitement et survie à la rechute

titre	auteur	ASCO	EANO	SNO
Role of second chemotherapy in rec GBM	QUANT	2008		
Salvage concurrent chemotherapy with Bev for rec MG previously treated with Bev and Irinot.	TORCUATOR (Detroit)			MA 48

Home message : PSNCM

ASCO 08 - A 2028

Nouveau modèle de rechute

Patterns of relapse and prognosis after Bevacizumab failure in recurrent glioblastoma

LASSMAN A.B. ... ARBREY L.E., Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY

ETUDE	Rétrospective
Objet	Etudier les modèles de rechutes et le pronostic après traitement avec Bev . Suggestion: ceux-ci pourraient avoir une grande implication pour l'étude de traitement post Bev?
Méthode de recrutement	Recensement sur la database locale des patients traités par Bev pour rechute de GBM, inclusion de ceux pour qui le Bev a été arrêté pour progression.

POPULATION

Pts	patho	H /F	Age	KPS	rechutes ant	traitement associé à Bev		
21	GBM prog / Bev	14 / 7	53 [30-80]		1 [1-2]	- Rien	1	
						- Chimio	CAMPTO	10
							TEMODAL	1
						- RT	hypofrac	8
- RT + Chimio	hypofrac+TEMO	1						

Survie > arrêt du Bev pour progression

DCD : 15 pts
SG : 2.5 m [1.6-5.9]

Devenir

Traitement post Bev	11 pts	Chimio	8
		Chir + Chimio	2
		Chir	1
Evolution	SSP	SSP	2.3 m
		SSP 6m	0
	SG	SG	4.5 m

Présentation IRM de la rechute

Présentation radiologique			KPS
---------------------------	--	--	-----

Conclusion

Tumeur multifocale/gliomatose:

- souvent mode de rechute/progression du GBM après un TTT avec Bev
- corrélé avec un KPS médiocre et une survie courte

Les TTTs avec Bev après une 1ère échec de Bev

- peut n'offrir qu'un contrôle transitoire de la maladie

Radiologique	Rechute locale			
	Rechute xfocale/gliomatose	↗	HR : 13 [1.7-101]	p 0.01
Autonomie (KPS)	≥ 60 %			
	<60 %	↗	HR : 11 [2.3-49]	p 0.002

POPULATION

Traitement et survie à la rechute

ASCO 08 - A 2008

Rôle d'une 2ème chimiothérapie pour les rechutes de GM en progression sous protocole avec AVASTIN

E QUANT, Dana Farber C Inst, BOSTON

ETUDE	Etude rétrospective
Objet	Evaluer le bénéfice d'un changement de chimio concomitante à AVASTIN en cas

Conclusion :

Les pts avec un gliome malin
 qui progressent avec un traitement à base d'AVASTIN
 répondent médiocrement à un 2ème protocole à base d'AVASTIN

			[22-72]	1 ^e TTT [60-100]	2 ^e TTT[40-100]	ttt ant		Rechallenge AV + CT≠	
						AV+CAMPTO	37	AV+CAMPTO	6
						AV	4	AV+CARBO	32
						AV+TEMO	1	AV+BCNU	2
						AV+CARBO	2	AV+CCNU	1
								AV+VP16	1
								AV+ Erlotinib	1
								AV+Erlotinib+Rapam	1

RESULTATS

	> 1 ^{er} protoc Av	> 2 ^{ème} protoc Av
PFS	123.5 j	40j [14-359]
PFS6	33%	2%

DOSE AVASTIN : UN PEU ? BEAUCOUP ?
 MODALITE AVASTIN : ASSOCIE ? SEUL ? ABSENT ?

titre	auteur	ASCO	SNO
Bev in progr temo-refractory GBM: a single center experience...low dose regimen	DRESERMANN	13007	21
Phase 2 Bev and Etoposide ... recurrent malignant glioma	RICH (Duke)	2022	34
Retrospective analysis of Carboplatinium and Bev...rec glioma	FINK		
A phase II trial with Cetuximab, Bev & Irinot ... GBM after RT-CT	LASSEN	2056	45
Phase 2 of Bev and Erlotinib in pts with rec GBM	SATHORNSU-MITEE(Duke)	13008	41
Bev and daily Temozol ... rec GBM	MARON (Duke)	2074	
<i>Bev and temozolmide for pts with recurrent malignant gliomas</i>	<i>BADRUDDOJA</i>		42
A phase 2, non comparative...Bev alone or in comb with CPT	CLOUGHESY	2010b	
A retrospective analysis of pts with rec HGG treated with Bev with or without Irinot: the Moffit Cancer Center exp.	POTTHAST		55
<i>Bev is active as a single agent against MG: a case series</i>			79
A retrospective single institutional...Bev vs non-Bev treatments ...recurrent GBM	NGIEMPHU CLOUGHESY	2023	

ASCO-13 007, SNO-MA 21

Bevacizumab plus Irinotecan in progressive temozolomide-refractory glioblastoma multiforme: a single-center expérience using a low-dose regimen

DRESRAMNN, Dulmn, Germany

Etude	observationnelle
Objet	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité sur la réponse et la toxicité d'un schéma Bev-Irnot à faibles doses. • Question posée du principe habituel de doses augmentées si Anti-Epileptiques Inducteurs Enzymatiques
TTT	Bev 4 mg/kg+ Irinot 80 /m ² , /2sem, jusqu'à progression ou toxicité

Pts	patho	H /F	Age	KPS/OMS	ttt ant
44	GBM de novo: 32 GBM 2 ^{aire} : 12	33/11	45 [21-79]	0-2:43 pts 3: 1pt	RT: 44 pts Chimio: 1ligne - 7 pts 2 lignes - 22 pts (Temo) 3 lignes - 11 pts 4 lignes - 4 pts

Efficacité	n /44	Toxicité	gde	n			
Contrôle	23	Leucopénie	IV	1	+ sepsis	Gde 5	KPS
RC							3
RP							
STA							
PRO							
Durée							
Déla							
meil							

CONCLUSION

- Bev+ Irinot semble être le meilleur traitement pour l'obtention d'une réponse chez des pts traités pour GBM
- Efficacité d'un schéma à faibles doses :
 - comparable aux schémas publiés
 - semble être indépendant de Anti-Epileptiques Inducteurs Enzymatiques
- En ce qui concerne les TTTs ciblés
 - La Dose Maximale Tolérable n'est pas nécessairement la Dose Optimale.

A 2010b ASCO 08

A phase II randomized, non comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6 month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment refractory glioblastoma (GBM)

CLOUGHESY M.... FRIEDMAN, UCLA

Type d'étude	Phase II, randomisée, non comparative
Objet	Evaluer l'activité de Av seul ou associé à CAMPTO sur la SSR 6mois
Objectif 1	SSR6 (24 sem) et RO
Objectifs 2	Sécurité, PFS, durée de réponse (IRM) et OS

Pts	patho	KPS/OMS	ttt ant
167 06/06 à 02/07	GBM rechute	stratification KPS 70-80% et 90-100%	stratification 1 ^{ère} rechute et 2 ^e rechute

ttt administré	®: Av : 85, Av+C : 82 ; ttés : Av 84, Av+C : 79
----------------	--

		Av	Av+C
Issues n 85/82	OS	9.7 m [8.2-11.8]	8.9 m [7.8-11.9]
	PFS.6	35.1 %	50.2 %
	OR	20 %	32.9 %
Tox et AEs n 82/79	Tox gde ≥3 %	47.6 %	67.1 %
	Hémorragie cérébrale	1.2 % (1 pt, gde 1)	1.3 % (1pt, gde 4)
			.3 %
			3.9 %
Corticoïdes (mg/kg) n 82/79 → N, moyenne	j 42 (6 sem)	41, 5.0	46, 8.0
	j 84 (12 sem) (3m)	34, 3.1	44, 7.5
	j 126 (18 sem)	34, 3.1	34, 4.7
	j 168 (24 sem) (6m)	21, 2.7	21, 3.9
		12, 1.1	15, 4.4

Conclusion
 Av seul ou Av+C : activité appréciable au regard
 - de la SSR et de la SG > 9 mois
 - de la réduction de corticoïdes

A retrospective monoinstitutional analysis of bevacizumab and chemotherapy versus non bevacizumab treatments for recurrent glioblastoma.
 NGHIEMPHU P ... GRAHAM W, Los Angeles

ETUDE	
Type d'étude	Rétrospective
Objet	Comparer les traitements avec Bev et sans Bev en terme de SG et SSR . Etude de ces critères en fonction de l'âge et de l'autonomie.

POPULATION			Bev	Contrôle	p	
Patients	n		44 pts	79 pts		
	âge	M	54a	55a	0.86	
		< 50		15 pts	28 pts	
		≥ 50		44 pts	51 pts	
	KPS	M		82 %	82 %	0.8
		> 80		24 pts	36 pts	
		≤ 80		20 pts	43 pts	

POPULATION		Bev	Contrôle
Rechute	1 ^{ère}	50 %	100
	2 ^e	32 %	0
	3 ^e	18 %	0

RESULTATS

	Bev	Contrôle	p	
total	4.25 m	1.82	0.01	S

CONCLUSIONS

Concernant les GBM en rechute

Global

En bref

- ❖ impact sur la SSP
- ❖ Impact clinique
- ❖ Impact sur la survie reste à déterminer
- ➡ Bénéfice plus marqué chez le sujet plus âgés (GBM de novo?)

❖ Im

- n'est pas significative
(tendance pour les sujets > 50 ans et ceux avec KPS < 80 %)

❖ Impact clinique

Allongement du délai à dégradation de l'autonomie

MASTIN

TOXICITE

- celles que l'on attendait

titre	auteur	ASCO	EANO	SNO
The risk of recurrent deep venous thrombosis/ pulmonary embolus (DV/PE) and the safety of therapeutic anticoagulation for DV/PE in glioma pts receiving Bev based therapy: the Central NeuroOncology Group expérience.	Rogers L Univ Michigan			MA 94

- celles que l'on n'attendait pas

titre	auteur	ASCO	EANO	SNO
Optic Neuropathy...			O 50	MA02
Refractory CSF leak... Bev and Irin after GLIADEL				MA11
Brainstem and cerebellar involvement in posterior reversible leucoE				12

SNO 08 MA-94

The risk of recurrent deep venous thrombosis/ pulmonary embolus (DV/PE) and the safety of therapeutic anti... the Central
 NeuroOncology C...
 ROGERS L, Univ

Conclusions

❖ Association paraissant sans risque
 Echantillon limité.

❖ Les options :

- filtre cave avant Bev (non prouvé)
- HBPM préventif
- suspension des Ac pendant les perfusions de Bev

Population 18 pts		5 mg/kg	2
	Ac	HBPM	
		↕ AC pendant la perf Bev	2
	Filtre cave	< Bev	2

Evènements	Récidiv		
	Comp		
			Hémoptysie 1
			Epitaxis 1
			Mallory Weiss 1

↑
 Médecin: Indications, Bénéfice/risque
 ↪ Patient: Information et consentement

BEV ET VASCULARISATION

- celui que l'on visait : impact sur la néovascularisation tumorale
- celui que l'on ne visait pas : normalisation de la vascularisation.

titre	auteur	PCNSM	ASCO	EANO	SNO
Caracterisation of blood vessels in brain autopsy...	di TOMMASO		2009		

→ impact clinique

Cf étude rétrospective: traitements avec ou sans Bev

→ RT : réalisation dans de meilleures conditions, voire récupération d'indications

titre	auteur	SNO
Bev facilitates up-front chemoradiation in poor risk pts with GBM by causing tumor shrinkage and improving neurological function.	GREEN CLOUGHESY (UCLA)	60
Bev in combination with Temozol and radiation therapy followed by Bev, Temozol and Irinot for newly diagnosed GBM.	VREDENBURGH (Duke)	73

CONCLUSION

GM au diagnostic

- l'ère du STUPP se confirme
- l'ère de l'AVASTIN s'est ouverte, augurant celle des TCVS
- RT-CT: un traitement plus stupéfiant à l'ère de l'AVASTIN et autres TCVS)?

GM à la rechute

❖ Le TEMODAL: n'est pas à oublier

Schémas continus (TEMODAL métronomique) /semicontinus :

- activité antitumorale majorée par une augmentation de la déplétion en MGMT (durée d'exposition et dose totale)
- activité antiangiogénique

❖ L'AVASTIN: pas automatique!

Pondérer l'engouement. Nécessité d'une meilleure connaissance sur

- Indications (Stratégie (pas forcément en 1^{ère} rechute !),
- sélection des patients (pas forcément les plus jeunes !)
- Toxicité

👉 Attention : ère ouverte mais pas d'AMM

👉 Essais cliniques