

Premiers résultats de l'essai clinique AVAGLIO présentés lors du congrès de la société américaine de neuro-oncologie

Washington, DC, Etats-Unis

Ahmed Idbaih^{1,2,3,4,5}

¹Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (CRICM), UMRS 975, Paris, France. ²Inserm U 975, Paris, France. ³CNRS, UMR 7225, Paris, France. ⁴AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France. ⁵Institut hospitalier universitaire de neurosciences translationnelles de Paris, France

[<ahmed.idbaih@psl.aphp.fr>](mailto:ahmed.idbaih@psl.aphp.fr)

Glioblastome

Les glioblastomes primaires ou *de novo* sont les tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Ils surviennent le plus souvent autour de la soixantaine. Le traitement de référence actuel des patients, en bonne forme clinique (indice de performance de Karnofsky –KPS- ≥ 70 %), âgés de moins de 70 ans, présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué repose sur : (i) la chirurgie aussi complète que possible, (ii) la radiothérapie encéphalique combinée avec le temozolomide – téroradiation – et (iii) six cycles mensuels de temozolomide adjuvants.

Malgré ce traitement lourd, le pronostic reste réservé. En effet, la survie sans progression (SSP) médiane, la survie globale (SG) médiane et le taux de survivants à 12 mois (SG12) sont respectivement de 6,9 mois, 14,6 mois et 61 % [1]. En cas de récurrence, les patients ont un pronostic encore plus sombre avec une SSP médiane de 2,1 mois, une SG médiane de 5,8 mois et un SG12 de 21 %. Le taux de réponse radiologique tumorale (RR) rapporté dans la littérature est alors de 6 % avec les chimiothérapies conventionnelles [2] (tableaux 1 et 2).

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc nécessaires pour prolonger la survie de ces patients tout en préservant leur qualité de vie. L'émergence des thérapies moléculaires ciblées suscite donc beaucoup d'espoirs en termes d'efficacité et de tolérance.

Premières évaluations du bevacizumab dans les glioblastomes

L'évaluation du bevacizumab, en combinaison avec l'irinotecan, dans les tumeurs gliales de haut grade a été rapportée pour la première fois en 2005. Vingt et un patients présentant une récurrence de gliome de haut grade de malignité (11 présentaient un glioblastome) ont été traités avec la combinaison bevacizumab plus irinotecan. La réponse radiologique était

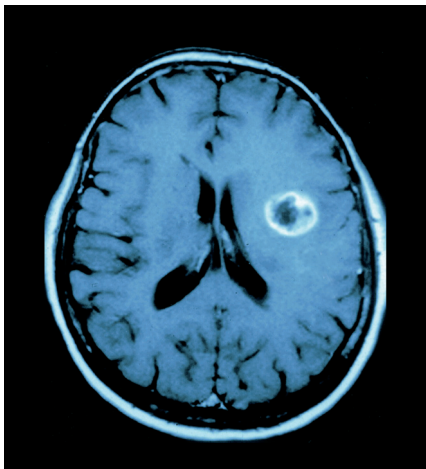


Tableau 1. Glioblastome en récursive.

	Wong et al., 1999	Vredenburg et al., 2007	Friedman et al., 2009	
Essai(s) clinique(s)	Phase II	Phase II	Phase II	
Agent(s)	Variable	Beva+Irinotecan	Beva+Irinotecan	Beva
N	225	35	82	85
SSP6 (%)	15	46	50	43
SG6 (%)	ND	77	ND	ND
SSP médiane (mois)	2,1	5,5	5,6	4,2
SG médiane (mois)	5,8	9,7	8,7	9,2
RR (%)	6	57	38	28

Beva, bevacizumab ; Irinotecan, irinotecan ; N, nombre de patients ; SSP6, taux de survivants sans progression à 6 mois ; SG6, taux de survivants à 6 mois ; SSP, survie sans progression ; SG, survie globale ; RR, taux de réponse radiologique tumorale.

Tableau 2. Glioblastome nouvellement diagnostiqué.

	Stupp et al., 2005	Lai et al., 2011	Narayana et al., 2012	Chinot et al., 2012	
Essai(s) clinique(s)	Phase III	Phase II	Phase II	Phase III	
Radiothérapie+Agent(s)	Témo	Témo+Beva	Témo+Beva	Témo+Placebo	Témo+Beva
N	287	70	51	463	458
SSP12 (%)	27 %	57 %	51 %	24 %	41 %
SSP12 revue (%)				16 %	32 %
SG12 (%)	61 %	84 %	85 %	66 %	72 %
SSP médiane (mois)	6,9	13,6		6,2	10,6
SSP revue médiane (mois)				4,3	8,4
SG médiane (mois)	14,6	19,6			

Beva, bevacizumab ; Témo, témozolomide ; N, nombre de patients ; SSP12, taux de survivants sans progression à 12 mois ; SG12, taux de survivants à 12 mois ; SSP, survie sans progression ; SG, survie globale ; revue, revue indépendante des investigateurs.

améliorée de façon spectaculaire : 9/21, soit 43 %, à comparer avec le taux de 6 % après un traitement conventionnel [3]. L'association bevacizumab plus irinotecan pour le traitement des gliomes de haut grade en récursive apparaissait donc prometteuse et méritait une évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

Premiers essais cliniques évaluant le bevacizumab dans les glioblastomes

Glioblastome en récursive

Deux essais cliniques de phase II, non contrôlés, ont évalué le bevacizumab seul ou associé à l'irinotecan chez des patients présentant un glioblastome en récursive [4, 5]. En termes de survie, les résultats de ces deux essais pionniers sont concordants. La SSP et la SG médianes étaient respectivement proches de 5 mois et 9 mois. Concernant le RR, les résultats étaient variables, entre 30 % et 60 %,

soulignant les difficultés d'évaluation du RR chez des patients traités par anti-angiogéniques. Ces difficultés ont d'ailleurs récemment conduit à l'élaboration de nouveaux critères d'évaluation (RANO *Response Assessment in Neuro-Oncology*) de la réponse et de la progression tumorale sous traitement [6]. En somme, ces deux essais ont conforté les premiers résultats encourageants obtenus par Stark-Vance et al. [3].

L'essai clinique de phase II BRAIN a également permis : (i) de montrer que l'adjonction de l'irinotecan au bevacizumab n'apportait pas de bénéfices significatifs supplémentaires, par rapport au bevacizumab seul, notamment en termes de survie globale et (ii) d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché –AMM–, de la part de la *Food and Drug Administration*, du bevacizumab, dans les glioblastomes en récursive [5]. L'*European Medicines Agency* (EMA), quant à elle, a refusé cette AMM en l'absence d'essai clinique comparatif contrôlé.

Glioblastome nouvellement diagnostiqué

Le bevacizumab, combiné au traitement standard, pourrait également avoir un intérêt chez les patients souffrant d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Deux essais cliniques de phase II, non contrôlés, ont tenté d'apporter des éléments de réponse à cette interrogation [7, 8]. Les résultats obtenus étaient intéressants avec un taux de SSP et un taux de SG à 12 mois respectivement de 55 % et de 85 %. Là encore, l'absence de bras contrôle limite les conséquences pratiques de ces résultats qui restent néanmoins très encourageants.

Premier essai clinique, contrôlé, évaluant le bevacizumab dans les glioblastomes : AVAGLIO

Un essai clinique contrôlé apparaissait donc nécessaire pour valider les résultats

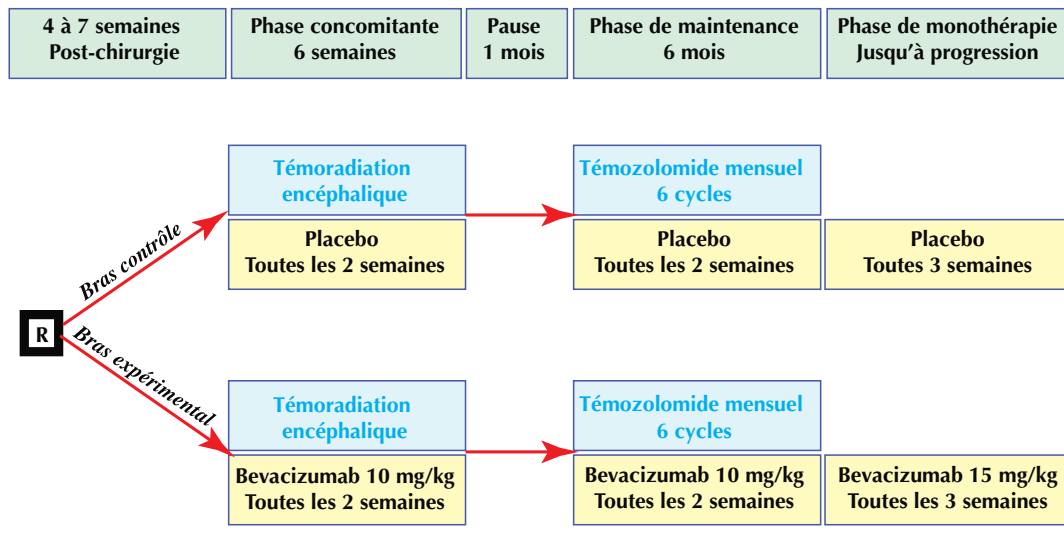


Figure 1. Design de l'essai clinique AVAGLIO.

prometteurs obtenus dans le cadre de plusieurs essais cliniques de phase II et d'études rétrospectives.

L'essai clinique AVAGLIO (NCT00943826) est un essai clinique d'enregistrement, multicentrique (plus de 100 centres), international (20 pays), de phase III, randomisé (1:1), contrôlé (contre placebo), en double aveugle, dont la promotion est assurée par Roche. Cet essai vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adjonction du bevacizumab au traitement standard chez les patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Les principaux critères d'inclusion dans l'essai étaient : (i) glioblastome supratentoriel nouvellement diagnostiqué, (ii) âge ≥ 18 ans, (iii) score fonctionnel Organisation mondiale de la santé (OMS) ≤ 2 et (iv) absence de contre-indication clinico-radio-biologique au bevacizumab, comme un saignement intracrânien récent notamment. Deux co-critères principaux étaient évalués comme objectifs primaires : (i) la SSP déterminée par l'investigateur et (ii) la SG [9].

Les premiers résultats de l'essai AVAGLIO ont été communiqués, oralement, en session plénière, au 17^e congrès annuel de la société américaine de neuro-oncologie (Washington, DC, USA), le 17 novembre 2012, par Chinot et al. [10]. Les résultats présentés ne sont pour le moment ni évalués par un comité de lecture ni, a fortiori, publiés. Ces résultats sont définitifs concernant la SSP et encore préliminaires concernant la SG. L'essai a inclus 921 patients : 463 dans le

bras placebo et 458 dans le bras bevacizumab. Les caractéristiques des patients des deux groupes étaient globalement comparables en termes d'âge, de sexe, de statut clinique, de classe *recursive partitioning analysis* (RPA), de niveau de méthylation du promoteur de *MGMT*, de type de chirurgie, de statut cognitif (MMSE), de prise de corticoïdes et de traitement anti-épileptique. Une analyse statistique complète sera probablement incluse dans le rapport final.

L'essai est positif car un des deux co-critères principaux (SSP) est positif. En effet, la SSP est allongée dans le bras bevacizumab *versus* le bras placebo (10,6 mois *versus* 6,2 mois ; $p < 0,0001$; HR = 0,64 (95% CI : 0,55-0,74)) (figure 2). L'analyse

préliminaire semble montrer que tous les sous-groupes de patients bénéficient du bevacizumab. Une description plus fine incluant d'autres sous-groupes de patients permettra d'approfondir ces résultats.

De manière intéressante, la SSP déterminée par un comité de relecture indépendant (CRI) a été évaluée (comme critère d'évaluation secondaire). Les résultats du CRI confortent l'évaluation des investigateurs en termes de différentiel de SSP entre les deux bras de l'essai (4,4 mois pour les investigateurs et 4,1 pour le CRI), mais pas en termes de valeur absolue (10,6 mois pour les investigateurs et 8,4 mois pour CRI). Le CRI renforce donc les résultats sur le gain de SSP mais souligne les

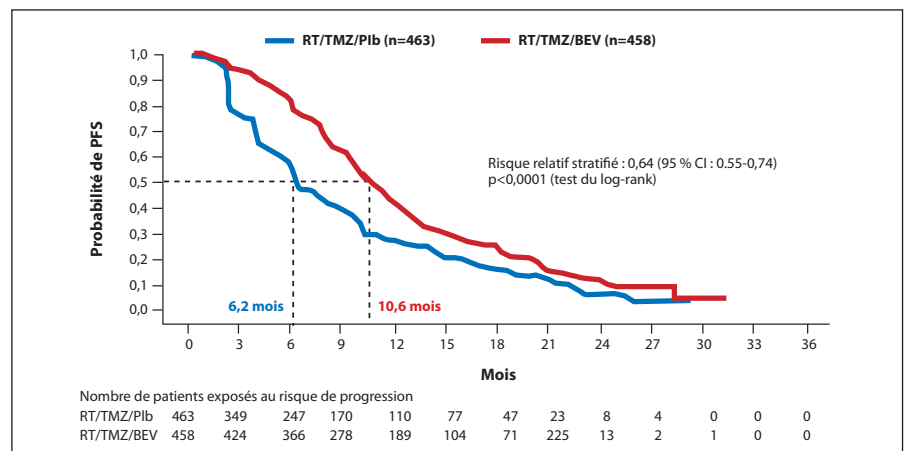


Figure 2. Survie sans progression des patients inclus dans l'essai clinique AVAGLIO [10]. BEV = bevacizumab ; CI = intervalle de confiance ; PFS = survie sans progression ; Plb = placebo ; RT = radiothérapie ; TMZ = temozolomide.

