

Bevacizumab et glioblastome : to Bev or not to Bev ?

Gaël Deplanque

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris, France

<gdeplanque@hpsj.fr>

Le traitement standard des glioblastomes nouvellement diagnostiqués et opérés est une radio-chimiothérapie concomitante, avec temozolomide en continu, suivi d'une chimiothérapie avec temozolomide pendant 6 mois, schéma dit « protocole de Stupp ». Par ailleurs, le bevacizumab semble avoir une efficacité intéressante en situation de rechute, en association au CPT-11 ou plus communément en monothérapie à la dose de 10 mg/kg tous les 15 jours. Son AMM pour cette indication a été obtenue aux USA mais pas en Europe. Néanmoins la possibilité de l'utiliser fait partie des référentiels, dont celui de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française). Il paraissait donc tout à fait logique d'associer le bevacizumab en première intention au schéma de Stupp.

Les résultats d'une large étude de phase III randomisée, RTOG 0825, ont été présentés par M. Gilbert en session plénière le 1^{er} juin 2013 à Chicago [1]. Les objectifs principaux étaient la survie globale et la survie sans progression. 673 patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué ont été randomisés entre le « protocole Stupp » classique associé à un placebo ou au bevacizumab (10 mg/kg) tous les 15 jours, débutant à la 4^e semaine de radiothérapie, puis associé à la chimiothérapie de maintenance par temozolomide pendant 6 à 12 cycles. En cas de progression, les patients pouvaient bénéficier d'un crossover après levée de l'anonymat : si le patient était dans le bras « protocole Stupp + placebo », il recevait alors du bevacizumab. Les objectifs secondaires incluaient l'impact de la méthylation de MGMT et de la « signature » de 9 gènes sur le pronostic. Aucune différence en survie globale entre les 2 bras (survie médiane de 16,1 mois *versus* 15,7 mois, $p = 0,11$) n'a été observée. La survie sans progression tend à être meilleure pour le bras bevacizumab (10,7 mois *versus* 7,3 ; $p = 0,004$) mais sans atteindre la significativité statistique. Cependant, pour les patients dont le pronostic était *a priori* le meilleur (MGMT méthylé et signature de 9 gènes favorable), les auteurs

rapportent une même tendance à une survie inférieure avec l'addition du bevacizumab (15,7 mois *versus* 25 mois pour le placebo, $p = 0,08$). Deux autres présentations concernaient :

- le développement de biomarqueurs moléculaires prédictifs de l'efficacité du bevacizumab avec des résultats qui doivent être confirmés [2] ;

- les données de qualité de vie qui étaient moins bonnes dans le bras expérimental (protocole Stupp + bevacizumab) [3].

Pour alimenter le débat, une autre étude de phase III allemande, GLARIUS, de taille plus modeste (170 patients randomisés), comparait le traitement standard « protocole Stupp » avec une radio-chimiothérapie concomitante par irinotecan plus bevacizumab. Cette étude concernait uniquement des patients de mauvais pronostic (MGMT non-méthylée) [4]. L'objectif principal était la survie sans progression à 6 mois qui s'est montrée significativement plus élevée dans le bras bevacizumab/CPT-11 à 71,1 % (IC 95% : 58,1-80,8 %) que dans le bras temozolomide 26,2 % (IC 95% : 13,1-41,4 %).

Enfin, la session orale faisait place à 2 présentations concernant l'essai européen AVAGLIO, exact pendant de l'étude RTOG 0825 présentée en session plénière [5, 6]. 741 patients avaient été randomisés entre la radio-chimiothérapie standard selon le schéma de Stupp, en ajoutant un placebo ou du bevacizumab. Les taux de réponse selon les critères modifiés de MacDonald étaient de 38,4 % dans le bras bevacizumab et de 18 % pour le placebo, avec une survie sans progression médiane respectivement de 10,6 et de 6,2 mois ($p < 0,000$, HR = 0,64). De plus, la qualité de vie était meilleure dans le bras bevacizumab avec un délai médian de mise en place d'un traitement symptomatique par corticoïdes beaucoup plus long (12,3 mois *versus* 3,7 mois sous placebo, cette différence étant significative).

On se retrouve donc avec des études aux résultats divergents, avec une étude américaine négative menée dans un pays ayant accordé une AMM au bevacizumab pour le glioblastome depuis 2009, et des études

européennes positives mais sans AMM dans cette indication... Un comble !

Pour alimenter le débat, une étude récente faite à partir des données de la base américaine SEER montre que la survie médiane des patients atteints de glioblastome est passée de 7 mois en 2008 à 9 mois en 2010... La seule explication, selon les auteurs, étant la mise à disposition du bevacizumab, après attribution d'une AMM par la FDA [7].

Dans ces conditions, la question pendante reste donc sans réponse claire : « à qui ? » et « quand ? » prescrire du bevacizumab...

Un poster potentiellement intéressant présentait la survie des patients atteints de glioblastome, en fonction de l'introduction immédiate ou retardée du bevacizumab. En cas de traitement retardé, défini par la mise en route lors de la première progression au plus tôt, la survie médiane était significativement plus élevée (25,9 *versus* 20,8 mois ; $p = 0,005$) [8].

Il est clair qu'il reste encore du travail pour mieux comprendre quels sont les malades atteints de glioblastome qui peuvent tirer bénéfice du bevacizumab et comment intégrer toutes ces données, parfois contradictoires, en pratique quotidienne dans une stratégie thérapeutique optimale en neuro-oncologie.

Liens d'intérêts : aucun.

Références

1. Gilbert MR, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst 1.
2. Sulman EP, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst LBA 2010.
3. Armstrong TS, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst 2003.
4. Herrlinger U, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst LBA 2000.
5. Wick W, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst 2002.
6. Henriksson R, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst 2005.
7. Johnson DR, et al. *Cancer* 2013 ; online first, published 18 Jul 2013.
8. Hamza MA, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (Suppl.) : abst 2042.