

# **Bévacizumab pour le GBM des sujets âgés ?**

**Pr Bruno Chauffert**

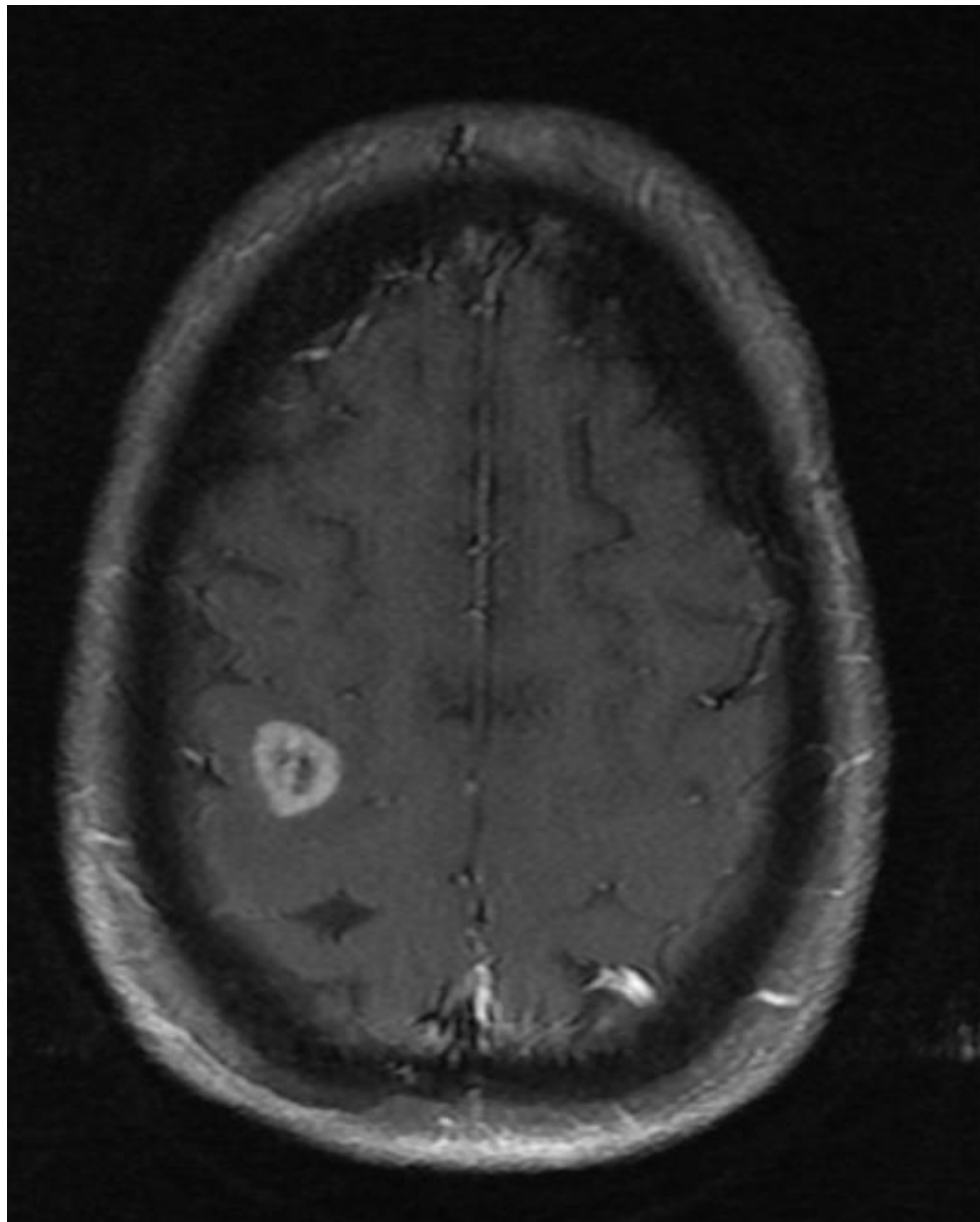
Service d'Oncologie Médicale

CHU Amiens

[chauffert.bruno@chu-amiens.fr](mailto:chauffert.bruno@chu-amiens.fr)

- Pas de conflit d'intérêt à déclarer

- Madame DE. Mir , 73 ans
- DNID, HTA, anxio-dépression (Tercian !!??)
- ADK colique opéré en 2013
  
- Début juillet 2016: crises Bravais-Jakson MSG  
=> Keppra 500 x 2



IRM 18/7/2016

- CS 26/7/2016

- Vu avec sa fille, PDC, prof de maths

- Pas de déficit moteur

- Persistance de crises BJ

- => Keppra 1000 X 2

- ACE et Ca 19-9 + TEP normaux

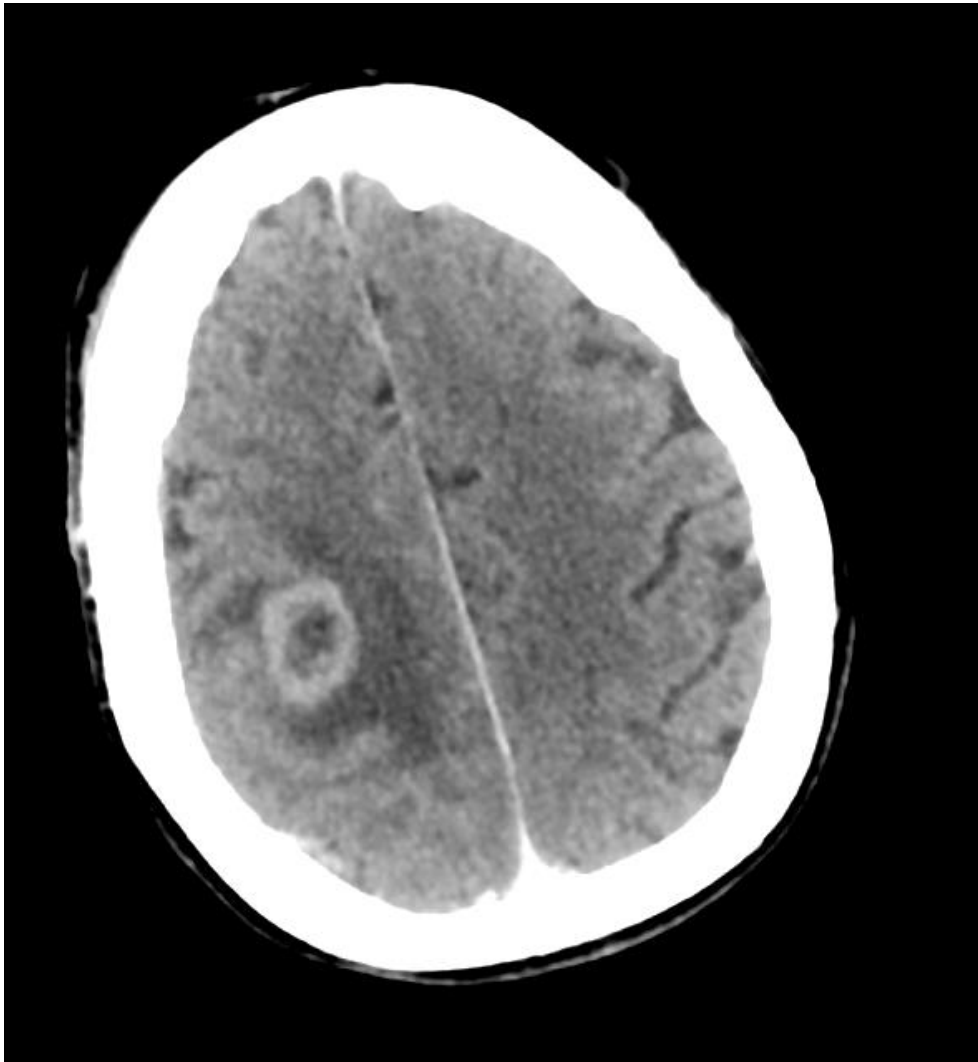
- RCP neuro-onco du 12/8/2016 => décision de biopsie

.....!!!

- 26/8/2017 revue pour consultation d'annonce
  - Biopsie non faite !!!
  - Déficit complet du mb sup gauche
  - Déficit incomplet du MIG
  - Marche impossible
  - Maintien à domicile impossible => chez sa fille
  - Persistance de crises BJ

Infinie solitude du consultant !!

Concertation avec la camarade radiothérapeute



Scanner "en urgence " du 26/8/2016

- Solupred 100 mg/jour
- Keppra 1000 X 3 par jour
- **TEMOBEVA**
  - Temozolomide :
    - C 1 = 150 mg/m<sup>2</sup> X 5 jours . J 1
    - C 2 à J 28 : 200 mg/m<sup>2</sup> X 5 jours si tolérance hémato
  - Bévacicumab : 10 mg par kg en IV sur 60 min tous les 15 jours (4 cures)
  - 2 mois avant discussion de radiothérapie si amélioration IK



- 15/9/2016
  - Amélioration spectaculaire
  - Remarche.
  - Mobilise le bras avec apraxie minime
  - Quelques crises BJ => Neurontin
  - Décision concertée de radiothérapie (oct 2017)
    - Avec TMZ oral 75 mg/2 / jour pendant la radiothérapie
    - Poursuite bévacizumab tous les 15 jours

- 21/2/2017
  - Examen neurologique normal (Dr Boone)
  - Rares crises BJ
  - Retour au domicile
  - Et de la confiance de la fille ....

# Morales

- Attrapez plutôt un GBM en période d'activité sociale normale (guère plus de 9 mois/an en France)
- Le GBM est une maladie évolutive et grave
- Le bilan est simple: IRM + biopsie stéréo
  - (TAP si atcdt de cancer ou fumeur)
- La RCP: c'est bien . Mais agir vite, c'est bien aussi !
- Utiliser toutes les armes disponibles
- Ne pas tenir compte de l'âge mais de la situation *quo ante* (troubles cognitifs ?)

- **Bévacizumab dans le GBM ?**

- **Chez les jeunes < 70 ans**

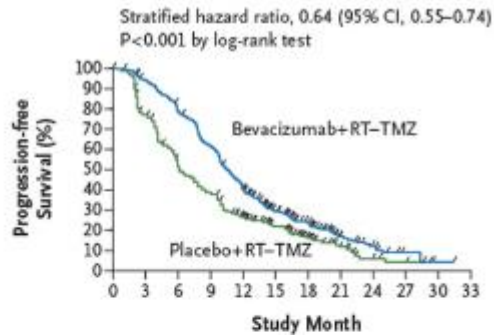
- 1<sup>ère</sup> ligne :**

- AVAGLIO et RTOG**

- TEMAVIR**

- Rechute : EORTC**

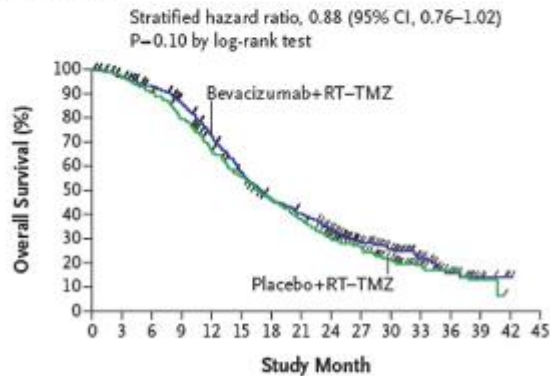
### A Progression-free Survival



#### No. at Risk

Placebo+RT-TMZ	463	349	247	170	110	77	47	23	8	4	0	0
Bevacizumab+RT-TMZ	458	424	366	278	189	104	71	25	13	2	1	0

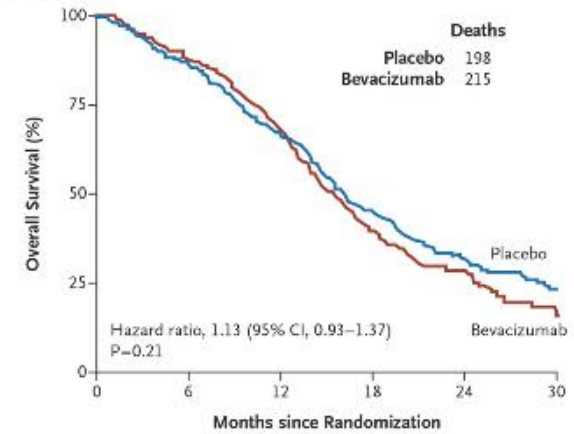
### C Overall Survival



#### No. at Risk

Placebo+RT-TMZ	463	444	405	355	293	245	201	163	118	84	53	28	15	6	0	0
Bevacizumab+RT-TMZ	458	440	421	387	322	253	203	176	139	91	61	27	11	4	1	0

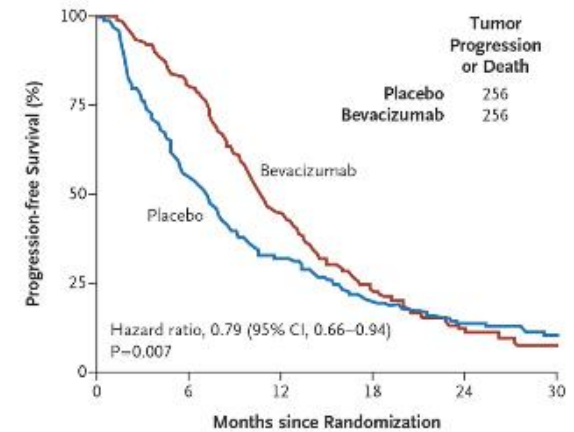
### A Overall Survival



#### No. at Risk

Placebo	309	255	192	112	50	22
Bevacizumab	312	263	200	99	47	17

### B Progression-free Survival



#### No. at Risk

Placebo	309	163	96	54	27	12
Bevacizumab	311	241	133	59	17	8

AVAGLIO (Chinot et al, NEJM, 2014)

RTOG Gilbert et al. NEJM 2014

1ere ligne = Stupp +/- BVZ

# TEMAVIR: Chauffert B et al.

Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as **neo-adjuvant and adjuvant** to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: final results of the TEMA VIR study from ANOCEF  
 . Ann Oncol. 2014

Annals of Oncology

original articles

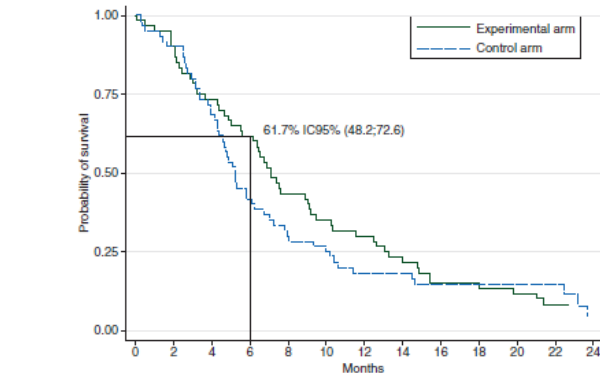


Figure 1. Progression-free survival (PFS according to Kaplan-Meier). PFS at 6 months was expected to be  $\geq 66\%$  in the experimental arm.

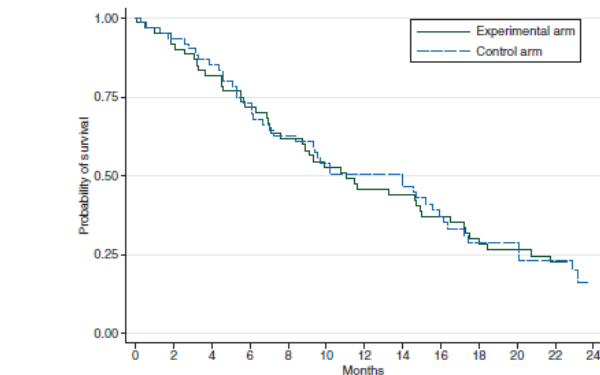
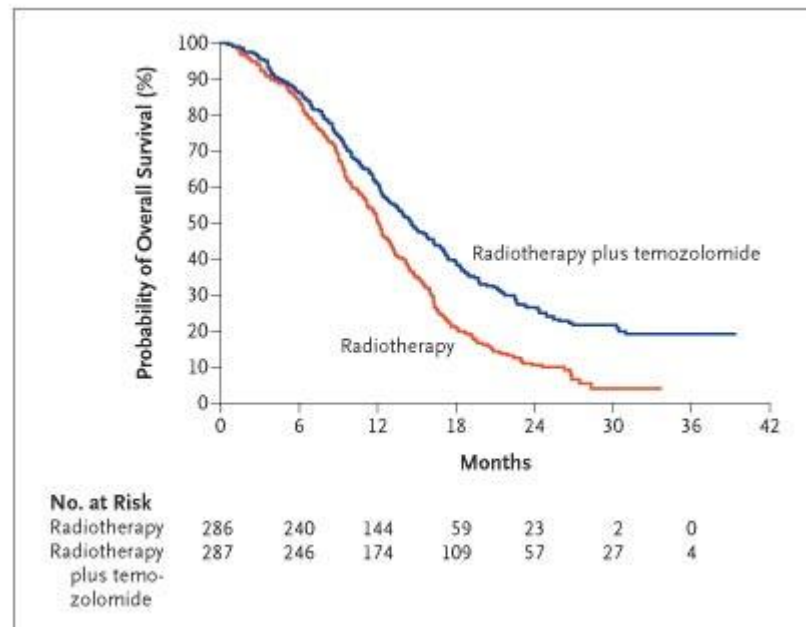
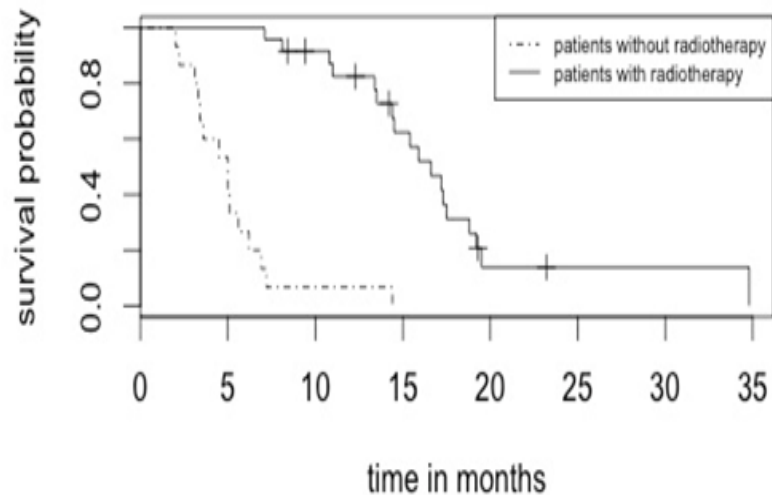


Figure 2. Overall survival (OS according to Kaplan-Meier).

- Temozolomide and Bevacizumab induction before chemoradiotherapy in patients with bulky glioblastoma and/or with severe neurological impairment

Darmon et al. Groupe NENO (soumis)



Radiotherapy after TEM/BEV	24	24	20	12	2	1	1	0
No radiotherapy after TEM/BEV	15	8	1	0	0	0	0	0

TEMOBEVA  
Médian OS 16 mois si RT

STUPP NEJM 2005  
Médian OS 14,6 mois

# 1ere Rechute

- **EORTC : PHASE III TRIAL EXPLORING THE COMBINATION OF BEVACIZUMAB AND LOMUSTINE IN PATIENTS WITH FIRST RECURRENCE OF A GLIOBLASTOMA: THE EORTC 26101 TRIAL**
- 437 pts
- OS was not superior in the combination therapy arm (hazard ratio (HR) 0.95 (confidence interval (CI) 0.74, 1.21),  $p = 0.650$ , analyses stratified by EORTC online randomization system),
- locally assessed progression-free survival (PFS) was longer with the addition of bevacizumab to lomustine (HR 0.49 (CI 0.39, 0.61).
- .Toxicity was in the expected range with more events in the combination arm being also longer on treatment.
- Crossover to bevacizumab occurred in **35.5% of patients in** the control arm; whereas 19% of patients in the combination arm continued bevacizumab at progression.
- **CONCLUSIONS:** Bevacizumab treatment in patients with progressive glioblastoma despite **prolonged PFS does not confer a survival advantage**. The future challenge is to identify those patients deriving benefit from that treatment.



# Sujets âgés (> 70 ans) ?

## 40 % des cas

Reyes-Botero G et al. (ANOCEF)

Temozolomide Plus Bevacizumab in Supratentorial Glioblastoma in 70 Years and Older Patients With an Impaired Functional Status (**ATAG**) (Abstract ASCO 2013)

- \* 66 pts.
- \* IK < 70 et âge > 70 ans
- \* TMZ + BVZ (sans radiothérapie)
- \* OS : 6 mois.
- \* Amélioration de IK pour 38% de pts
  
- \* **Pas d'amélioration de OS ou PFS par rapport à TMZ seul**
  - par rapport à cohorte TAG : Perez-Larraya et al, JCO , 2011
  - 70 pts
  - 33 % amélioration IK
  - OS = 6 mois contre 4 mois pour BSC

— Babu R et al. J Neurosurg. 2016

Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival.

- **120 pts > 65 ans**
- **Radiothérapie + TMZ : +/- BVZ à la rechute**
- **OS = 12 mois mais 26 % survivent > 2 ans**
- **Effet significatif du BVZ (20,1 vs 7,9) en rétrospectif**

# Balance médico-économique

- Coût de 2 mois de BVZ 10 mg/kg : 4 injections pour un pt de 70 kg = 6050 € (UPCO Amiens)

## A comparer avec

- 2 mois nivolumab : 12 800 €
- 2 mois de dialyse : 13 000 €
- 2 mois HDJ (hémiparésie) : 200 € /j 12 000 €

# Conclusions

- Le bévacizumab a une activité sur PFS mais pas sur OS
  - 3 études randomisées => Niveau A
- Pas d'agrément par EMA mais agrément par FDA
- Réponses difficiles à prévoir, parfois spectaculaires
- Tolérance correcte même chez la personne âgée
  - HTA, protéinurie, thrombose: "manageables"
- A la rechute ou en néo-adjuvant si déficit neurologique initial
- Peu d'autres médicaments en neuro-onco
  - Témozolomide, lomustine, procarbazine (PCV)

# Propositions

## RÈGLES DE BON USAGE

- RCP de neuro-oncologie
- Limiter la prescription initiale test à 2 mois : 4 injections
- Arrêter si pas de bénéfice clinique : même si effet “cosmétique” sur l’IRM
- Explorer 5 mg/kg/15 j au lieu de 10 mg/kg/15 j
- Ne pas exclure les pts > 70 ans
- ⇒ Evaluation onco-gériatrique avec PDC

Remplacer BVZ +++ aussitôt  
qu’il y aura un médicament  
plus actif dans le GBM

