

UNICANCER



Actualités en Neuro-Oncologie

Elodie Vauléon

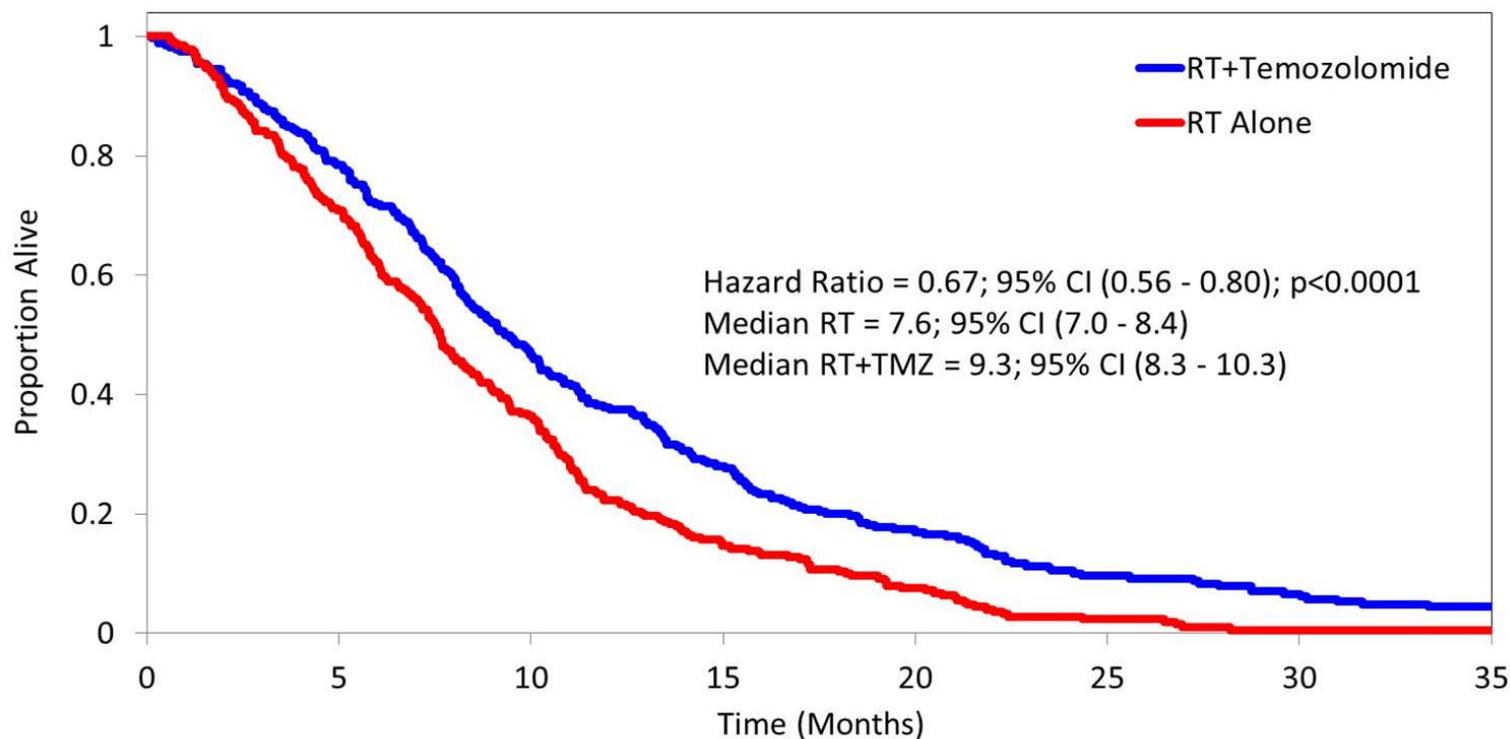
Vendredi 10 mars 2017



GLIOBLASTOME

- **Essai de radiothérapie accélérée et chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témazolomide**
- Essai Canadien de phase III randomisé, ouvert
- GBM + 65 ans, PS 0 à 2
- $n = 281 \times 2 = 562$
- critère principal de jugement: OS
- **Bras standard:** RT hypofractionnée 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines
- **Bras expérimental:** RT hypofractionnée 40 Gy/15 fr/3sem + TMZ et jusqu'à 12 cycles de TMZ adjuvant

GLIOBLASTOME: « stupp accéléré »



| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| RT+TMZ | 281 | 217 | 129 | 77 | 43 | 23 | 15 |
| RT | 281 | 196 | 100 | 40 | 19 | 5 | 1 |

Survie globale médiane 9.3 vs 7.6 mois $p < 0.0001$

GLIOBLASTOME: « stupp accéléré »

- ↳ mPFS 5,3 vs 3,9 mois
- ↳ 1y OS et 2 y OS: 37,8 et 10,4% vs 22,2 et 2,8%
- ↳ statut MGMT méthylé: n=165
 - ↳ mOS 13,5 vs 7,7 mois
- ↳ QoL (EORTC QLQ-C30 et BN20): pas de différence en terme physique, cognitive, émotionnel, social entre 2 groupes.
 - ↳ mais plus de nausées/vomissements et constipation dans le bras combiné.

GLIOBLASTOME

- TTF 100A: Optune®
- **Essai adjuvant EF-14 avec champs électriques de très faible intensité débuté après la radio-chimiothérapie concomitante poursuivi jusqu'à la 2^{ème} progression**
- essai de phase III
- $n = 466 + 229 = 695$
- critère principal de jugement: PFS ITT
- **Bras standard:** radiochimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide
- **Bras expérimental:** RT CT concomitante et Témzolomide adjuvant + TTF jusqu'à 2^{ème} progression

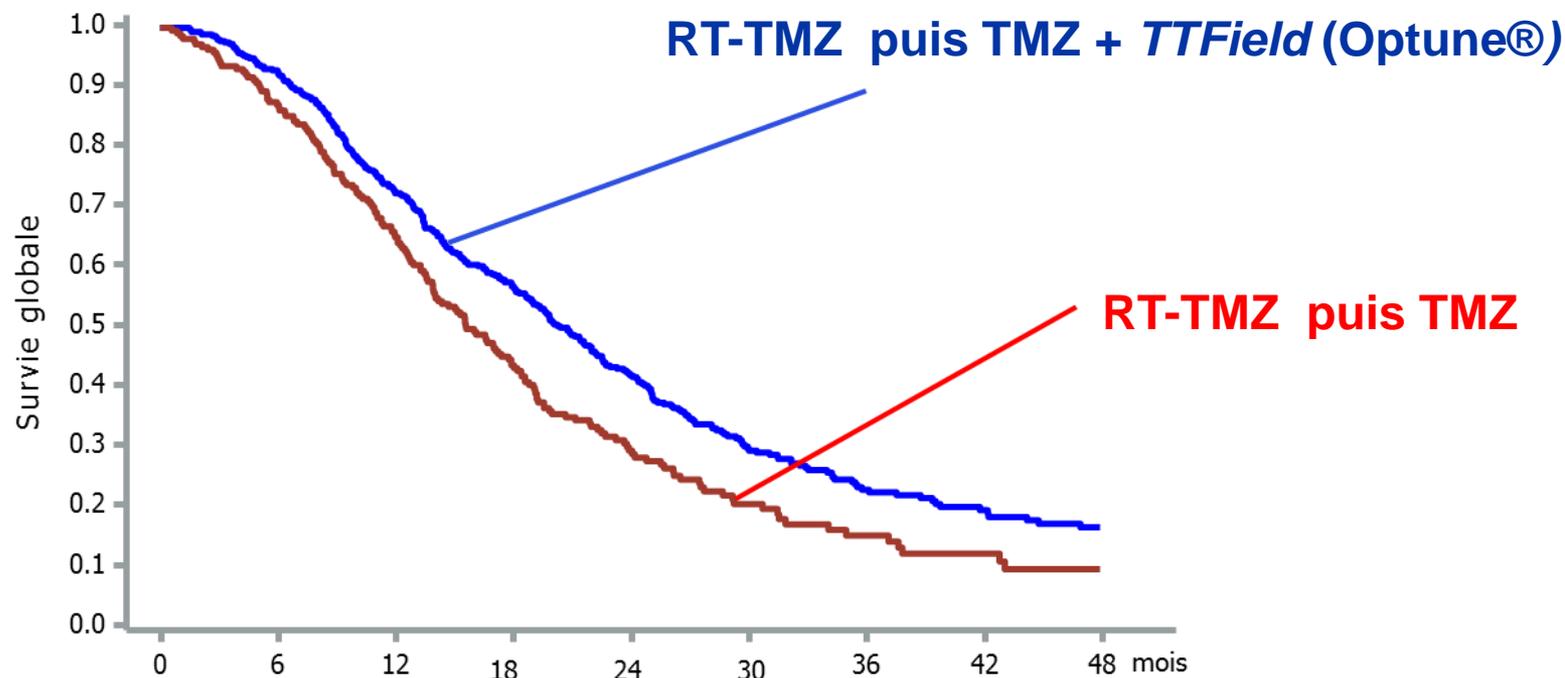
GLIOBLASTOME: TTF Optune®

- ↳ Perturbation alignement des faisceaux mitotiques
- ↳ Crâne rasé, sac 3 kg, batterie 4h, au moins 18h/24



- ↳ Toxicité cutanée
- ↳ 21000 € /mois

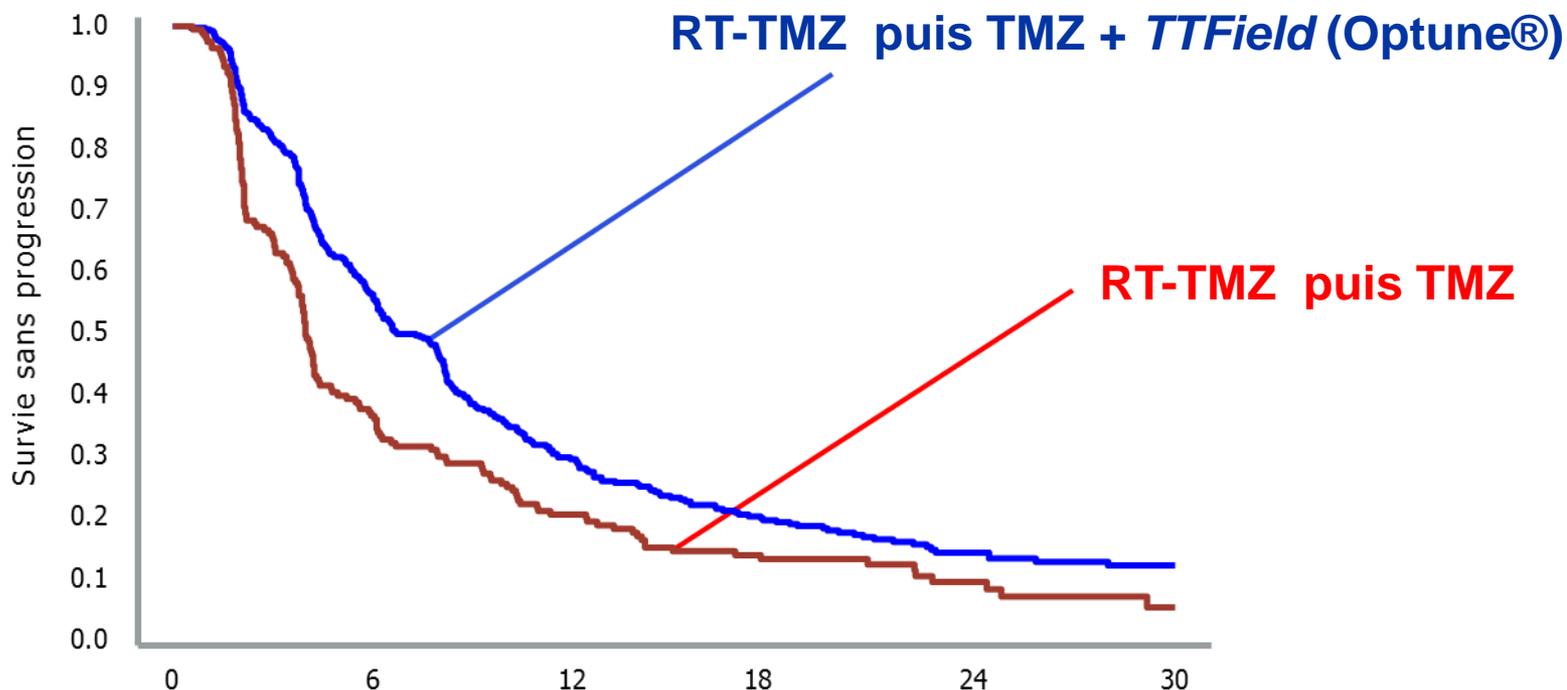
GLIOBLASTOME: TTF Optune®



Médiane survie globale 20.8 vs 16 mois

HR 0.65 [IC 95% 0.54 ; 0.79], $p=0.0006$

GLIOBLASTOME: TTF Optune®



Médiane survie sans progression 6.7 vs 4 mois

HR 0.63 [IC 95% 0.52; 0.76], $p=0.0005$

GLIOBLASTOME

- Essai ACT IV: vaccin avec rindopepimut, cible EGFRvIII
- Essai de phase III randomisé ouvert
- n= 745 cross over possible
- critère principal de jugement: OS
- **Bras standard:** RT CT concomitante et adjuvante par témozolomide
- **Bras expérimental:** RT CT concomitante puis TMZ et injections du vaccin à base d'EGFRvIII

GLIOBLASTOME: ACT IV

- Arrêt de l'étude après 2nde analyse intermédiaire programmée pour futilité HR 0,99
- Aucune différence significative de survie à l'analyse finale:
 - Médiane de survie globale 20,1 vs 20 mois
 - HR 1,01 [IC 95% 0,79 ; 1,3] p=0,93
- Pas de différence en PFS
- Pas de toxicité en dehors de réactions au site d'injection

GLIOBLASTOME en RECIDIVE: ABT-414

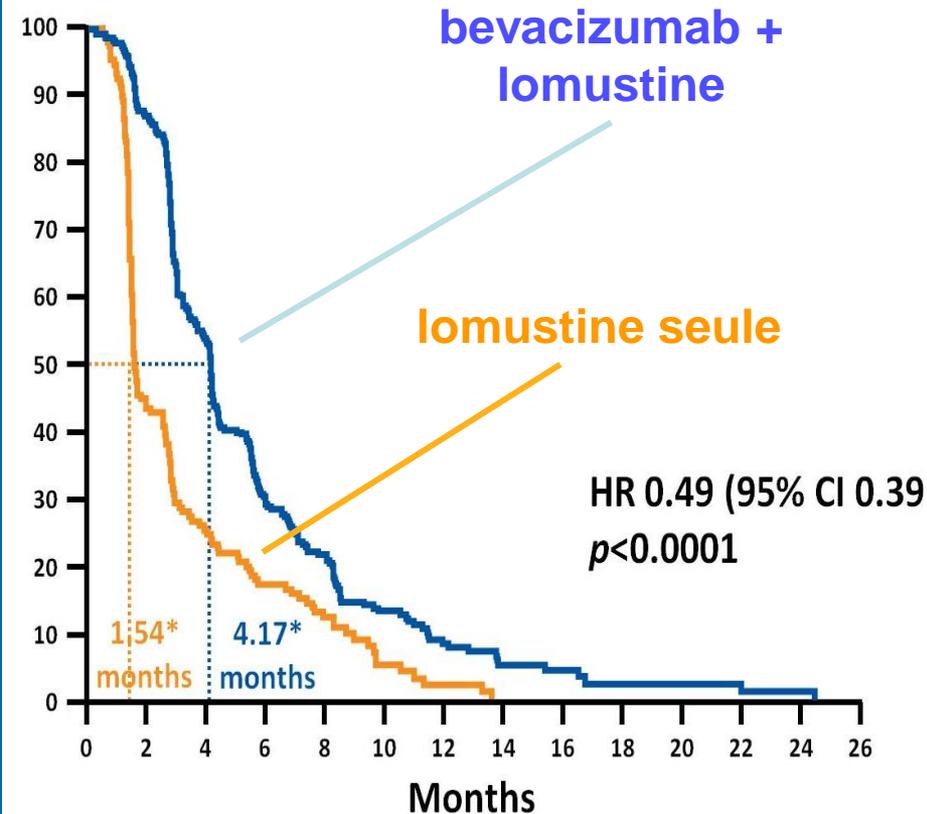
- **ABT-414:** Anticorps monoclonal anti-EGFR couplé à un agent cytotoxique (auristatine)
- Cible: EGFR amplifié et muté EGFRvIII
- Essai de **phase I/II**
- n= 60 GBM récidivant, amplification EGFR, naïf de bévacizumab
- 3 RP, durée médiane de réponse 4,4 mois
- 24 SD
- PFS 6mois= 25,3 % [IC 95% 14,8-37,2%]
- **Essai phase II/III en cours**

GLIOBLASTOME en RECIDIVE: LOMUSTINE ET BEVACIZUMAB

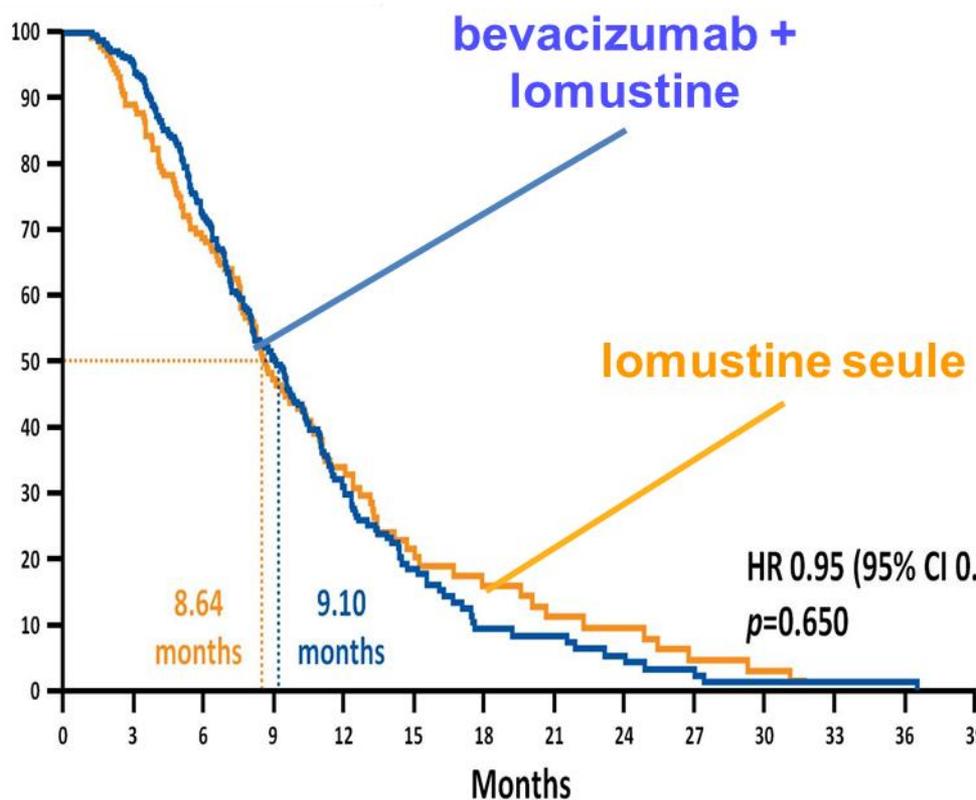
↳ Essai de l'EORTC

- ↳ Essai de phase III randomisé 2:1 ouvert
- ↳ GBM en rechute au moins 3 mois après la fin de la RTCT
- ↳ n= 149 et 288
- ↳ Critère principal de jugement: OS
- ↳ **Bras standard:** LOMUSTINE 110 mg/m² toutes les 6 semaines
- ↳ **Bras expérimental:** LOMUSTINE 90 mg/m² toutes les 6 semaines et BEVACIZUMAB 10mg/kg tous les 14 jours

GLIOBLASTOME en RECIDIVE: LOMUSTINE ET BEVACIZUMAB



Survie sans progression
4.2 vs 1.5 mois
HR 0,49 IC 95% [0,39;0,61] $p < 0.0001$



Survie Globale
9,1 vs 8,6 mois
HR 0,95 IC 95% [0,76;1,24] $p = 0,65$

GLIOBLASTOME en RECIDIVE: DURVALUMAB

- ↳ Durvalumab: anticorps monoclonal IgG1 anti-PD-L1
- ↳ Phase II ouverte: Tolérance et efficacité du DURVALUMAB dans 5 cohortes de GBM
- ↳ Résultats de **cohorte B**: en monothérapie à 10mg/kg toutes les 2 semaines, naïf de Bévacizumab, n=31
- ↳ Critère principal de jugement: PFS 6 mois
- ↳ PFS 6 mois: 20% 90% IC [9,7 ; 33,0]
- ↳ Tolérance: 9,7% de grade III fatigue, pas de grade IV
 - ↳ céphalées, hémiparésie, augmentation ASAT, diminution plaquettes, lymphocytes
- ↳ ORR : RP 16,7% et SD 43,3%

GLIOBLASTOME en RECIDIVE: NIVOLUMAB

- ↳ NIVOLUMAB: anticorps monoclonal anti-PD1
- ↳ IPILIMUMAB : anticorps monoclonal anti-CTLA4
- ↳ Essai de phase I avec différentes cohortes CHECKMATE-143
 - ↳ 1: n=20, Nivolumab 3mg/kg/14j = **N3**
ou Nivolumab 1mg/kg/14j + Ipilimumab 3 mg/kg/21j 4 doses
puis Nivolumab 3mg/kg/14j = **N1+I3**
 - ↳ 1b:n=20, Nivolumab 3mg/kg/14j + Ipilimumab 1mg/kg/21j 4
doses puis Nivolumab 3mg/kg/14j = **N3+I1**
- ↳ Tolérance: identique autre localisation
 - ↳ N3 mieux toléré > N3+I1 > N1 +I3
- ↳ **OS 12 mois: 40% pour N3** 95%IC [12;67] mOS=10,5mois
30% pour N1+I3 95%IC [7;58], 25% pour N3I1 95%IC [8;48].



GLIOME ANAPLASIQUE

↳ Essai CATNON: Gliome anaplasiques non codélétés

↳ Essai de phase III randomisé 4 bras

↳ n= 281 x4

↳ Essai 4 bras

↳ RT seule : bras standard européen

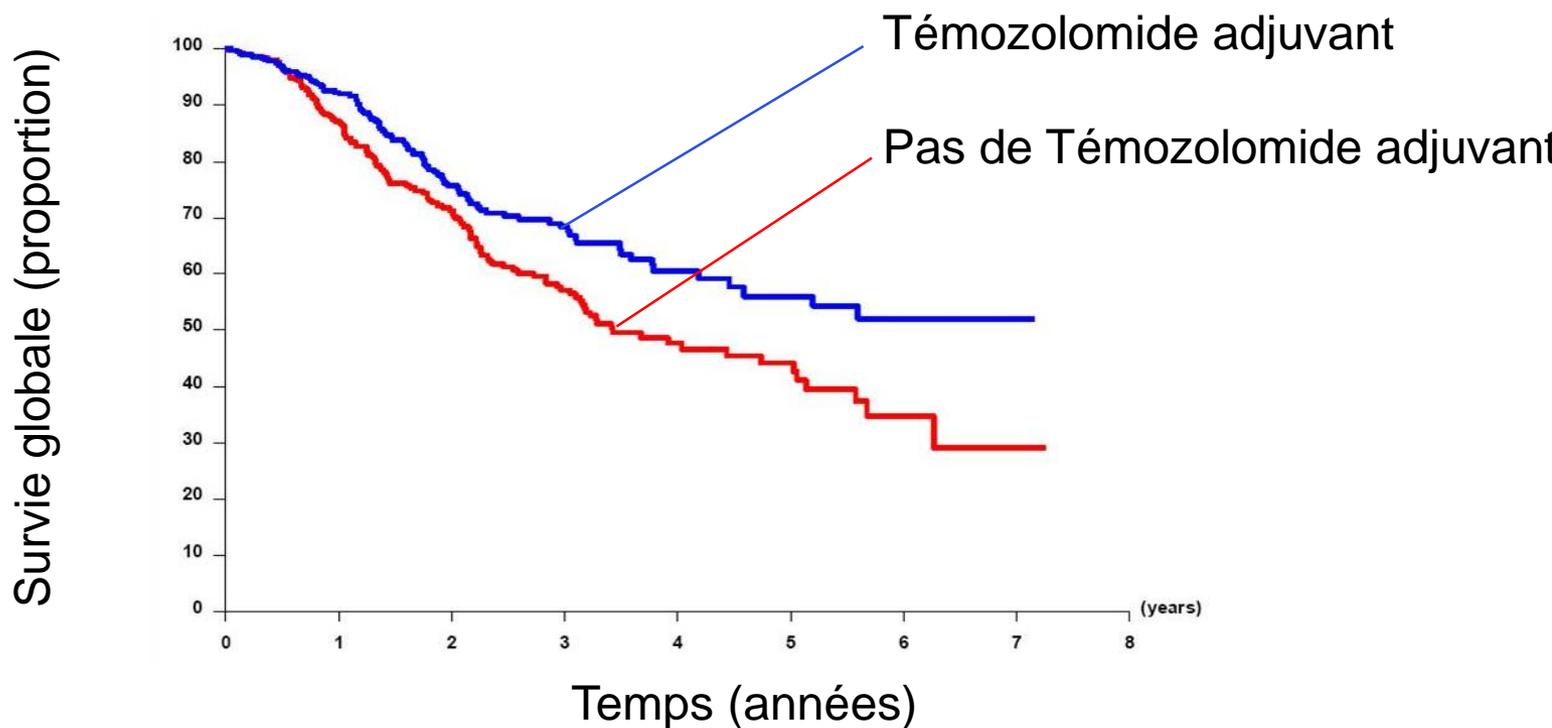
↳ RT CT concomitante

↳ RT CT adjuvante

↳ RT CT concomitante et adjuvante

↳ **Résultats préliminaires : Intérêt du Témazolomide adjuvant**

Gliomes anaplasiques: CATNON



Médiane survie globale non atteinte vs 41.1mois p=0.003

Gliomes anaplasiques: CATNON

↳ **748 patients** entre décembre 2007 et août 2015

↳ Intérêt du **TMZ adjuvant**

↳ **HR 0.645** [IC 95% 0.45 – 0.926, $p=0,0014$]

↳ Sur la **survie globale**

↳ En attente

↳ Données sur l'intérêt du TMZ concomitant de la radiothérapie

↳ Résultats selon statut de la mutation d'*IDH1/2*

↳ Méthylation du promoteur *MGMT*

↳ **Confirmation de l'impact pronostique** mais ...

↳ **Non prédictif** de la réponse au TMZ.

Récidive gliome de grade II et III

↳ Gliome grade II ou grade III : TAVAREC

↳ non codéleté 1p/19q

↳ oligoastrocytome, astrocytome, oligodendrogliome

↳ rechute après première ligne

↳ >3 mois si radiothérapie

↳ >6 mois si chimiothérapie (PCV, témozolomide)

↳ Essai de phase II

↳ n= 144

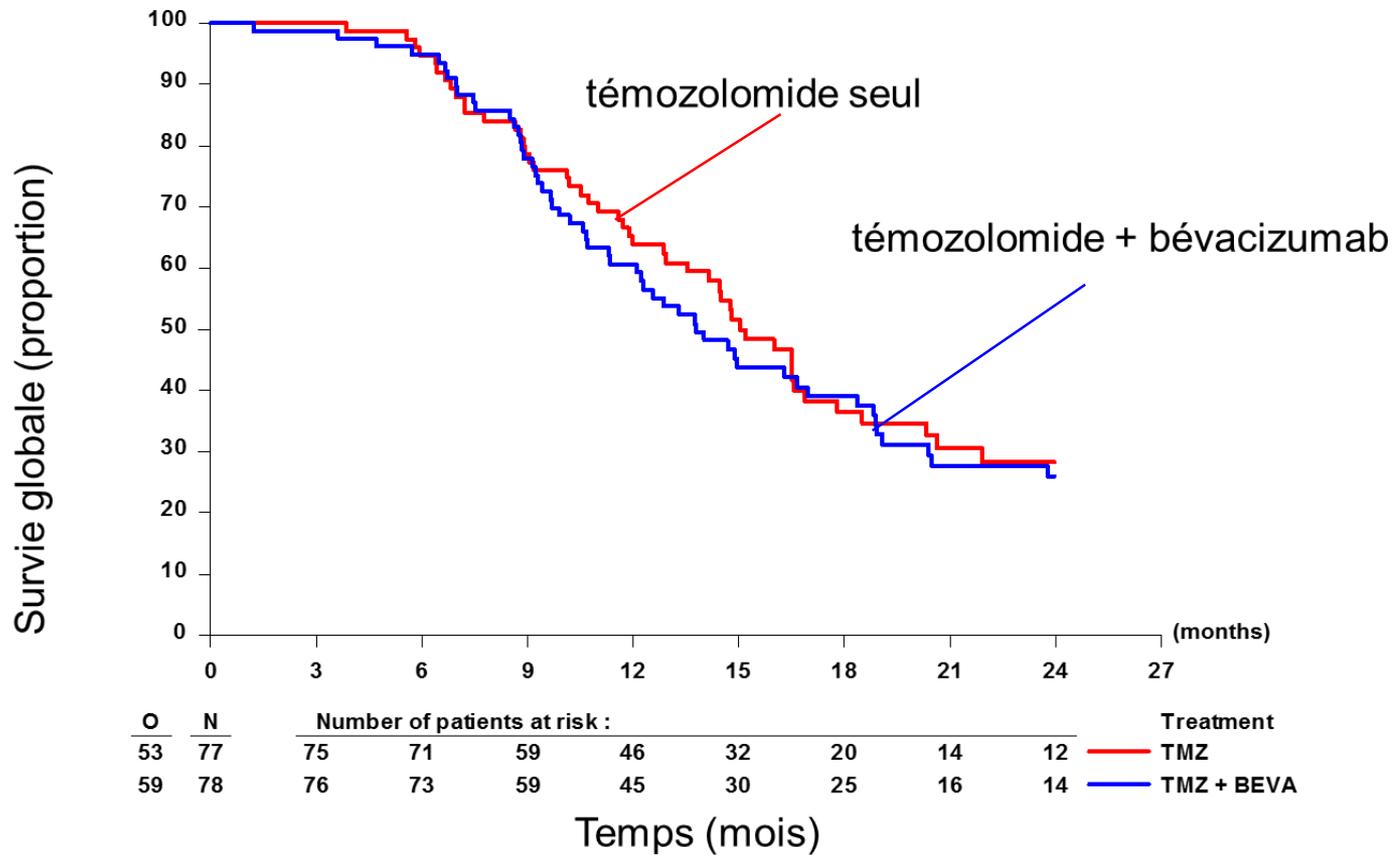
↳ Critère de jugement principal: OS à 1 an

↳ **Bras standard** : témozolomide seul

↳ **Bras expérimental** : témozolomide + bévacicumab (Avastin®)



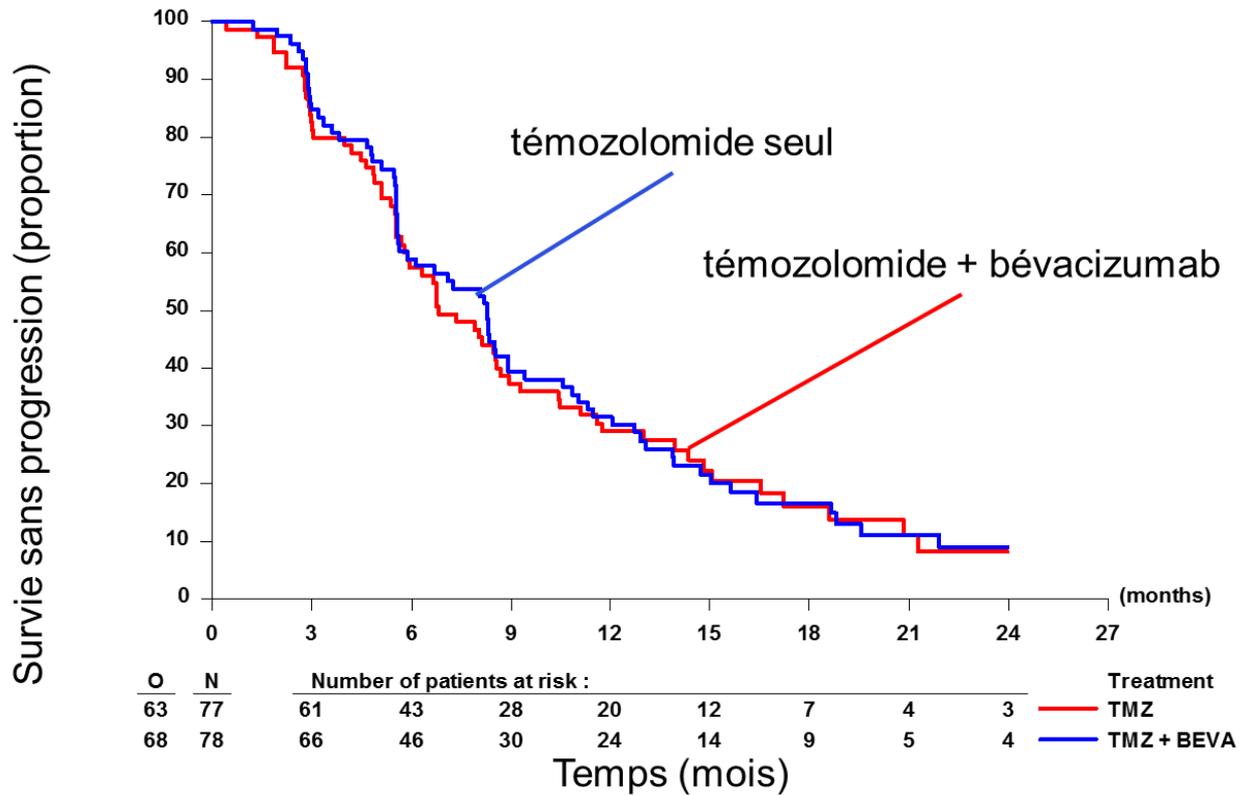
Récidive gliome de grade II et III



Médiane survie globale 15 vs 13.8 mois p=0.66



Récidive gliome de grade II et III



Médiane survie sans progression 6.8 vs 8.3 mois, p=0.95



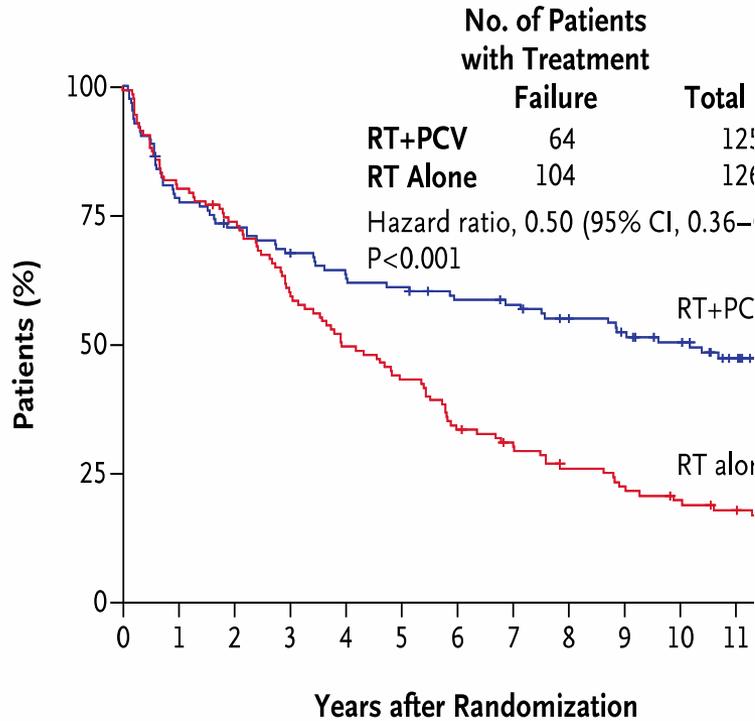
Gliome de bas grade

- Astrocytome, oligoastrocytome, oligodendrogliome de grade II
- Stratification sur âge 40 ans, histologie, IK, PDC
- Essai de phase III
- N=251 de 1998 à 2002
- **Bras standard:** Radiothérapie n=128
- **Bras expérimental:** RT et 6 PCV n=126
- Gains significatifs en OS et PFS



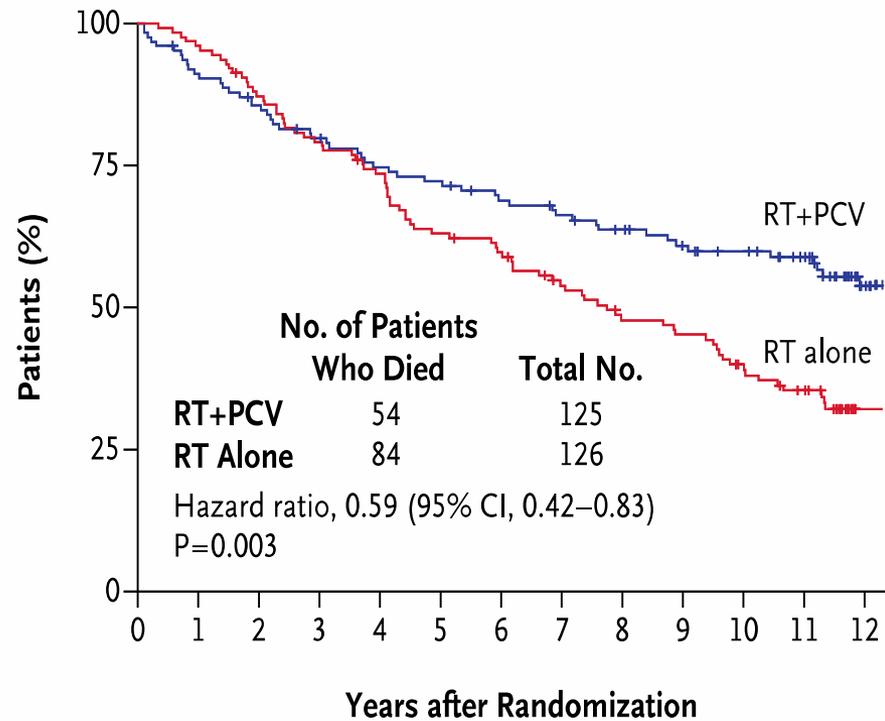
Gliomes de grade II: RT + PCV

Progression-free Survival



PFS 10 ans: 51% vs 21%

Overall Survival

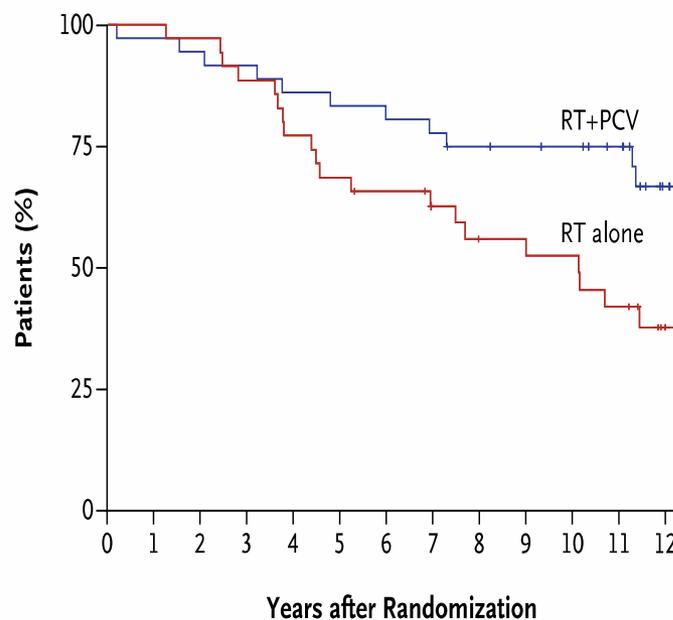


OS 13.3 vs 7.8 ans; HR 0.59; p = 0.003

Gliomes de grade II: RT + PCV

Gain particulièrement marqué pour si *IDH1* R132H +

Overall Survival among Patients with *IDH1* R132H Mutation



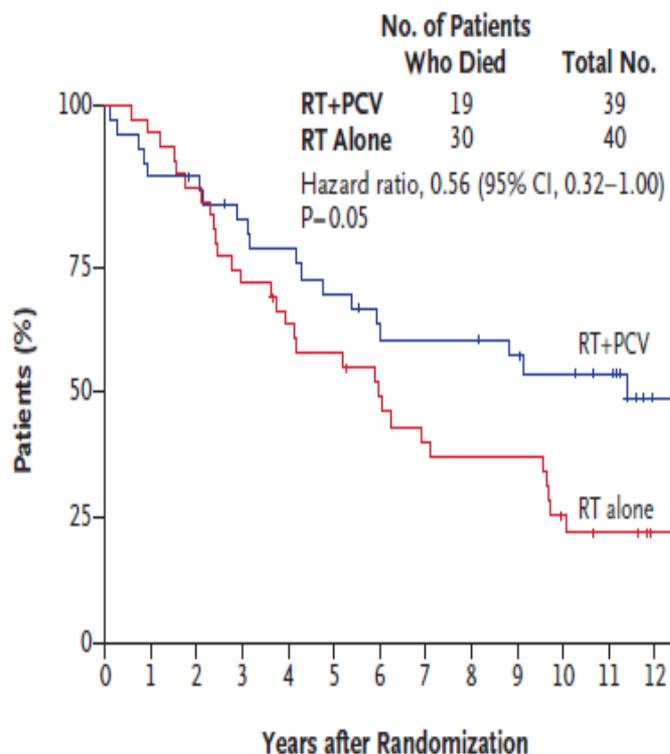
| | No. of Patients Who Died | Total No. |
|----------|-----------------------------|-----------|
| RT+PCV | 11 | 36 |
| RT Alone | 22 | 35 |

Hazard ratio, 0.42 (95% CI, 0.20–0.86)
P=0.02

Hazard ratio, 0.42 (95% CI, 0.20–0.86) p=0.02

Gliome de grade II : RT + PCV

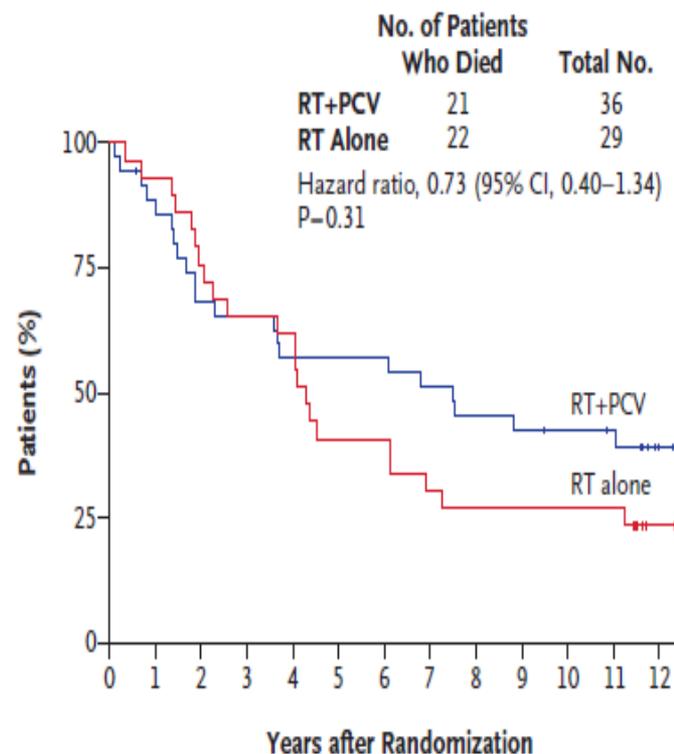
C Overall Survival, Grade 2 Oligoastrocytoma



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| RT+PCV | 39 | 34 | 33 | 29 | 27 | 24 | 21 | 20 | 20 | 18 | 16 | 14 | 6 |
| RT alone | 40 | 38 | 34 | 27 | 23 | 21 | 18 | 14 | 13 | 13 | 9 | 6 | 3 |

D Overall Survival, Grade 2 Astrocytoma



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| RT+PCV | 36 | 31 | 24 | 23 | 20 | 20 | 20 | 18 | 16 | 15 | 14 | 14 | 9 |
| RT alone | 29 | 27 | 22 | 19 | 18 | 12 | 12 | 10 | 8 | 8 | 8 | 8 | 2 |

Gliome de grade II : RT + PCV

- Toxicités importantes

| | Bras radiothérapie seule % grade ≥ 3 | Bras radiothérapie + PCV % grade ≥ 3 |
|-----------------------------|---|---|
| Toxicités hématologiques | < 1% | 51.2% |
| Asthénie | < 1% | 6% |
| Troubles digestifs | 1.5 % | 10% |

- Positionnement par rapport à la radiothérapie ?
IDH muté? Oligodendrogliome?