



TERAPIA ANTIANGIOGENETICA : UPDATE SUGLI STUDI IN CORSO

Franchino Federica

*U.O Neuro-Oncologia
Università della Salute e della Scienza
Centro di Coordinamento Rete di Neuro-Oncologia
Regione Piemonte e Valle d'Aosta*

Riunione Rete Neurooncologica Pimeontese, 5 Maggio 2015

Bevacizumab: meccanismo d'azione

- ❖ Il Bevacizumab, antagonizzando l'azione del VEGF contrasta la neoangiogenesi, agendo come regolarizzatore della vascolarizzazione tumorale
- ❖ Regola inoltre l'abnorme permeabilità vascolare, riducendo così l'edema cerebrale e il fabbisogno di steroidi
- ❖ L'inibizione del VEGF riduce l'enhancement tumorale in RM
- ❖ La normalizzazione della vascolarizzazione può temporaneamente ridurre la pressione interstiziale, migliorare il flusso ematico e l'apporto di ossigeno all'interno della massa tumorale, favorendo così l'ingresso dei chemioterapici
- ❖ L'effetto è transitorio e il ripristino della BEE può indurre ipossia ed ischemia

Bevacizumab alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in RECURRENT glioblastomas: Phase II trials results and comparison with standard treatments

Author	Drugs	PFS %	PFS	RR	OS
Friedman et al, 2009	BEV (85)	42%	16.8	28%	38
Friedman et al, 2009	BEV+CPT-11 (82)	50%	22.4	38%	36
Kreisl et al, 2009	BEV (48)	29%	16	35%	31
Raizer et al, 2010	BEV (50)	25%	10.8	30%	25.6
Yung et al, 2000	Temozolomide (112)	21%		8%	30
Wong et al, 1999	Miscellaneous (225)	15%		6%	23
Wick et al, 2010	CCNU (92)	19%	6.4	4.3%	28.4

Discordanze FDA/EMA

The combination of these findings, along with minimal reported toxicity, led to the accelerated approval by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2009 for the use of bevacizumab in the treatment of recurrent glioblastoma, pending further phase 3 study.³⁴ However, it is interesting to note that the European Medicines Agency did not approve bevacizumab for use in recurrent glioblastoma at that time, and still had not as of early 2014. The lack of European approval is cited to be a result of there being no placebo-controlled data, and due to uncertain validity of the demonstrated outcome measures as a surrogate for true clinical benefit.^{35,36}

COMBINATION OF BEVACIZUMAB WITH CYTOTOXIC OR TARGETED AGENTS IN RECURRENT GLIOBLASTOMAS: PHASE II TRIALS

AUTHOR	DRUGS	N° pts	PFS-6 %	PFS (wks)	RR (%)	OS (wks)
Friedman et al, 2009	Bev	85	42	16.8	28	38
Friedman et al, 2009	Bev + CPT11	82	50	22	38	36
Kreisl et al, 2009	Bev	48	29	16	35	31
Reardon et al, 2009	Bev + VP16	27	44	18	37	44
Sathornsumetee et al, 2010	Bev + Erlotinib	25	28	18	48	42
Soffietti et al, 2011	Bev + Fotemustine	54	44	21	48	38
Reardon et al, 2011	Bev + Carboplatin + Irinotecan	-	46.5	24	33	33
Desjardins et al, 2012	Bev + daily TMZ	32	19	16	28	37
Taal et al, 2013 (BELOB study)	Bev + lomustine (110 mg/m ²)	8	50	47.3	N/A	88
	Bev + lomustine (90 mg/m ²)	44	41	17.2	N/A	59
	Bev	-	18	12.9	N/A	38
Field et al, 2013	Bev + Carboplatin	-	26	N/A	15	29.7
	Bev	-	24	N/A	13	29.5

CLINICAL STUDY

Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology)

**Riccardo Soffietti · Elisa Trevisan · Luca Bertero ·
Paola Cassoni · Isabella Morra · Maria Grazia Fabrini ·
Francesco Pasqualetti · Ivan Lolli · Anna Castiglione ·
Giovannino Ciccone · Roberta Rudà**

Received: 3 September 2013 / Accepted: 17 November 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

STUDY ENDPOINT

- 1° PFS 6 (6Mt progression free survival)
- 2° median PFS, OS (median, 6 and 12 Mt), RR, safety

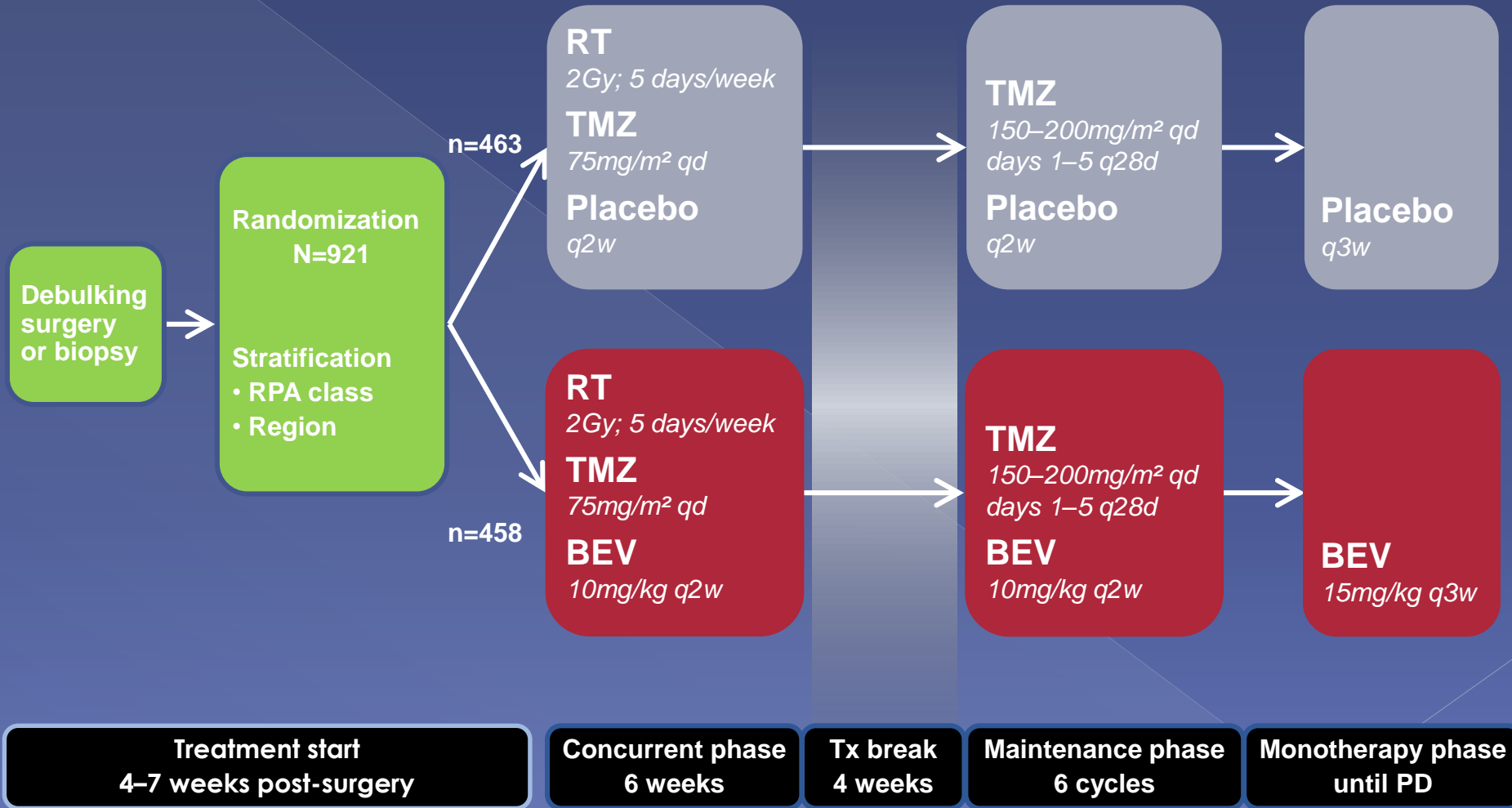
OUTCOME

	PFS	OS
% at 6 months	42.6%	75.9%
% at 12 months	21%	29.7%
Median (months)	5.2	9.3

MGMT status was associated with PFS, although not statistically significant in the adjusted analysis: the progression risk doubled in unmethylated patients.

MGMT status was not associated with OS.

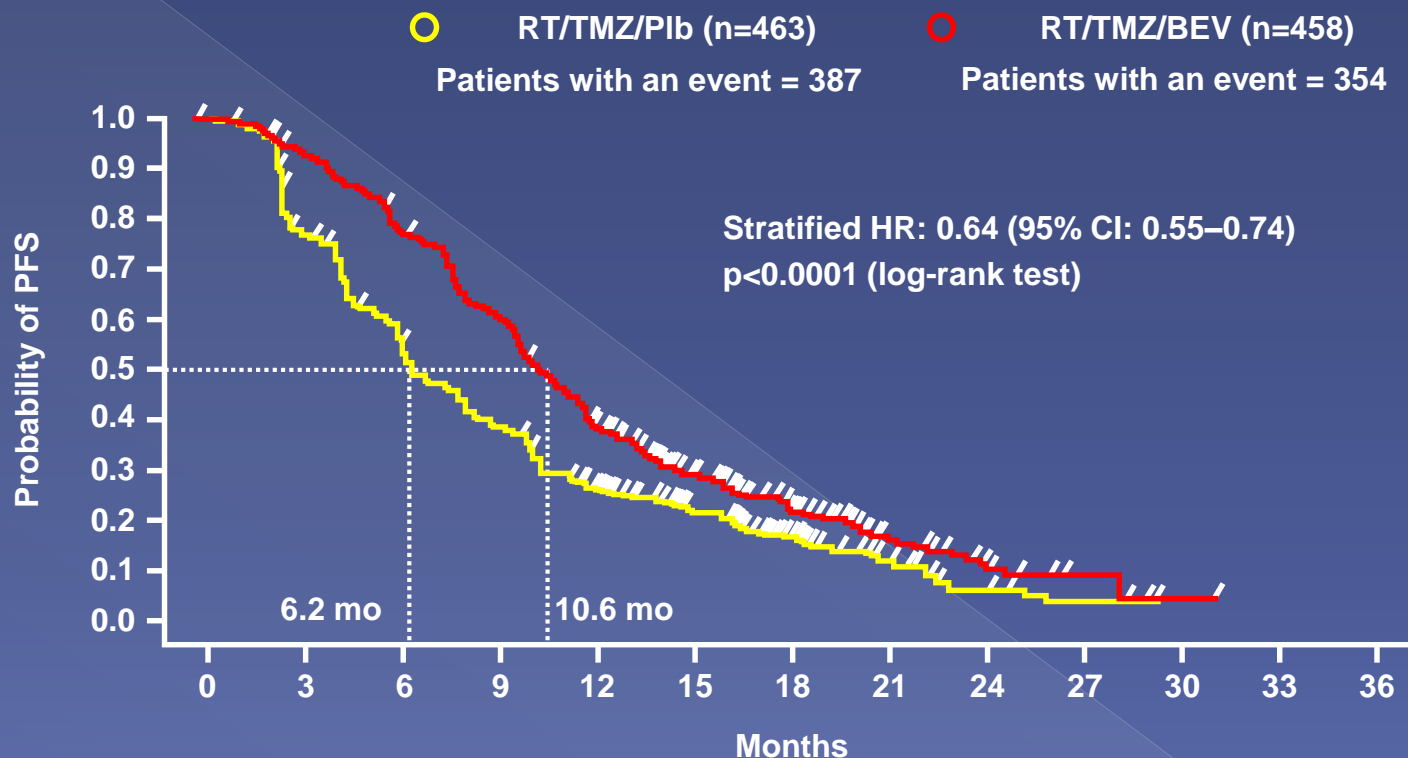
AVAglio Study Design



Last patient in: March 2011

BEV = bevacizumab; PD = progressive disease; RPA = recursive partitioning analysis; RT = radiotherapy; TMZ = temozolomide; Tx = treatment; qd = daily; q28d = every 28 days; q2w = every 2 weeks; q3w = every 3 weeks

Progression free survival (Co-Primary Endpoint)



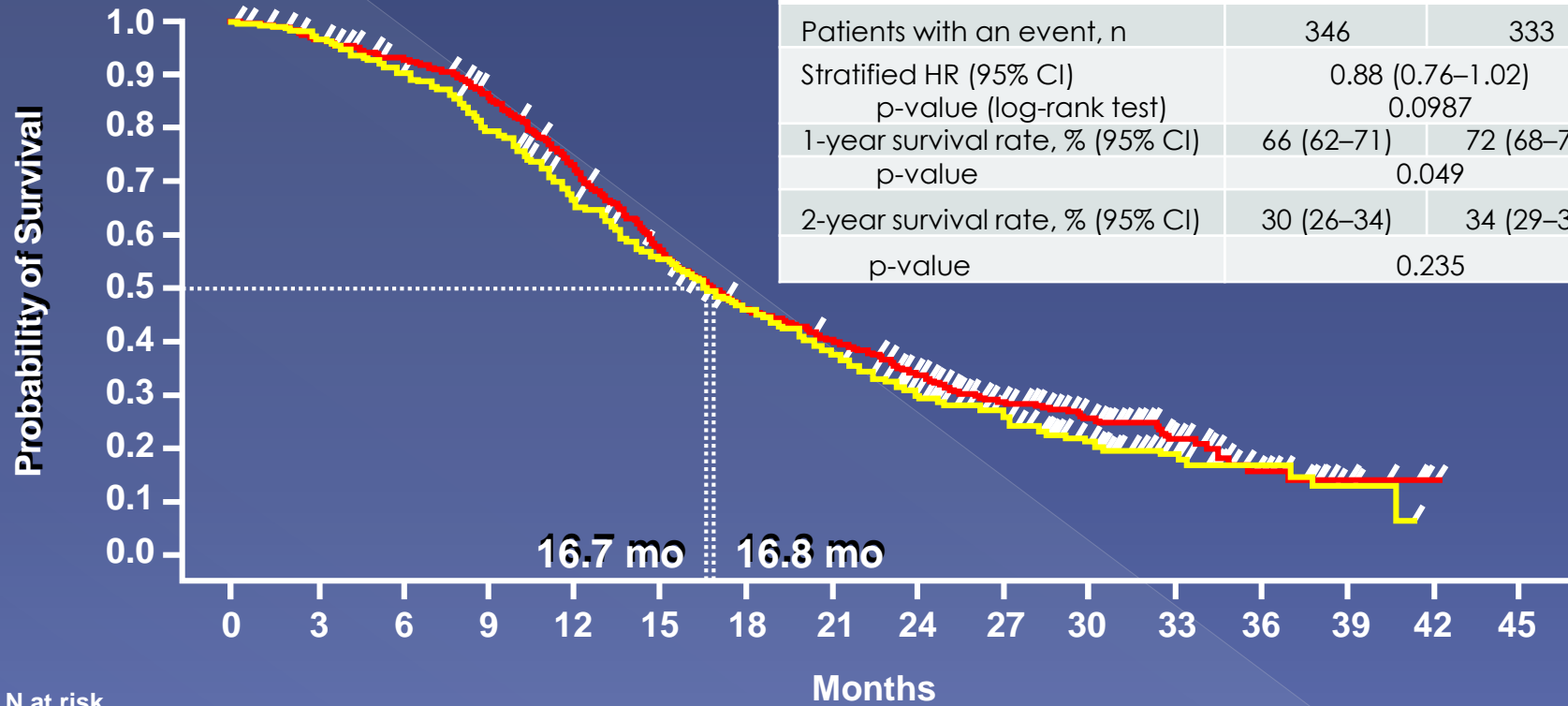
N at risk

RT/TMZ/PIb	463	349	247	170	110	77	47	23	8	4	0	0	0
RT/TMZ/BEV	458	424	366	278	189	104	71	25	13	2	1	0	0

Designed to achieve a HR of 0.769 (23% reduction in the risk of progression or death) with 80% power (log-rank test, 2-sided 1% α level): 677 events were required for analysis

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo = months; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PIb = placebo

Overall Survival (Co-Primary Endpoint)



	RT/TMZ/PIb (n=463) ●	RT/TMZ/BEV (n=458) ●
Patients with an event, n	346	333
Stratified HR (95% CI)	0.88 (0.76–1.02)	
p-value (log-rank test)	0.0987	
1-year survival rate, % (95% CI)	66 (62–71)	72 (68–77)
p-value	0.049	
2-year survival rate, % (95% CI)	30 (26–34)	34 (29–38)
p-value	0.235	

N at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
RT/TMZ/PIb	463	444	405	355	293	245	201	163	118	84	53	28	15	6	0	0
RT/TMZ/BEV	458	440	421	387	322	253	203	176	139	91	61	27	11	4	1	0

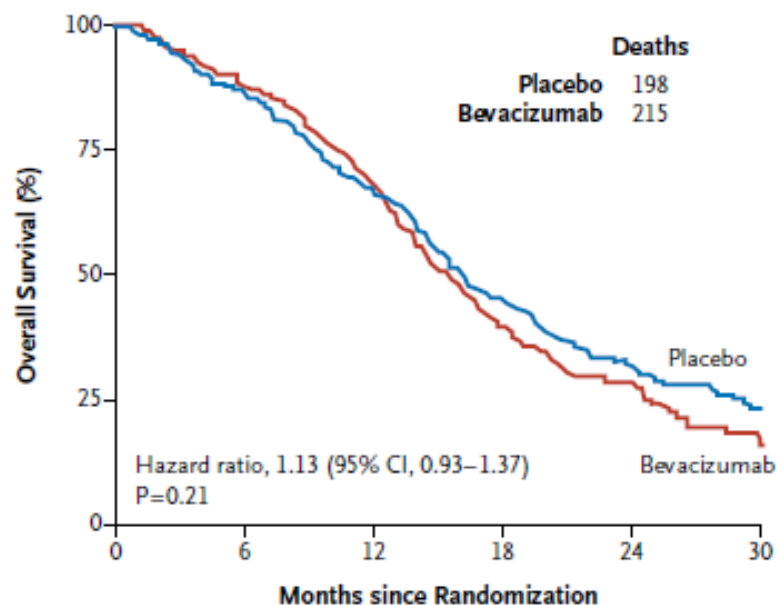
Designed to achieve a HR of 0.80 (20% reduction in the risk of death) with 80% power (log-rank test, 2-sided 4% α level adjusted using O'Brien and Fleming): 683 events were required for analysis

RTOG 0825 : phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma

RISULTATI

- Aumento non statisticamente significativo della PFS nei pazienti trattati con Bevacizumab: 10.7 vs 7.3 ms (p 0.007, NS)
- Non differenze nell' OS (overall survival): 15.7 ms per i pazienti trattati con Bev vs 16.1 nel gruppo placebo.
- Deterioramento dei parametri di Quality of Life e complicanze durante il PFS maggiori nel gruppo trattato con bevacizumab
- Maggior incidenza di deterioramento cognitivo (funzioni esecutive e di processazione) nel gruppo trattato con Bevacizumab
- Possibilità di *crossover* da placebo a bevacizumab alla progressione

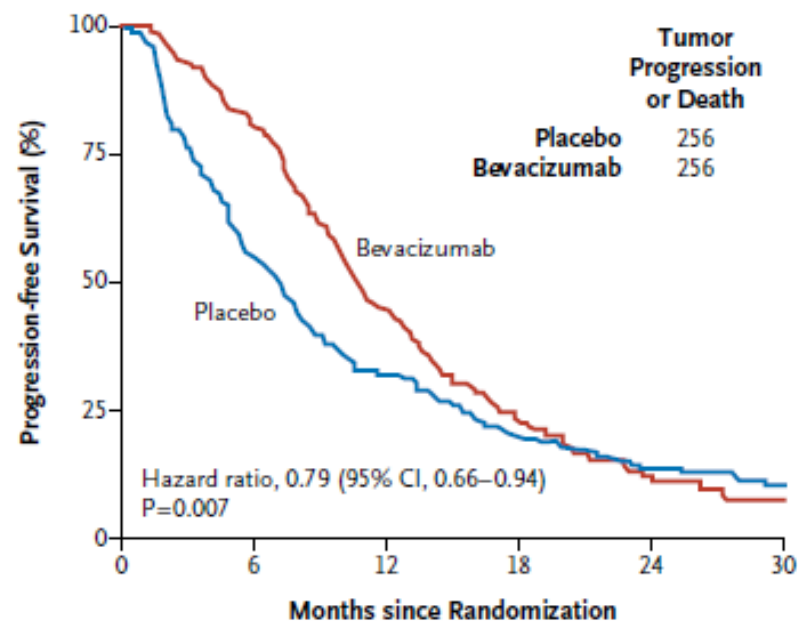
A Overall Survival



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Placebo	309	255	192	112	50	22
Bevacizumab	312	263	200	99	47	17

B Progression-free Survival



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Placebo	309	163	96	54	27	12
Bevacizumab	311	241	133	59	17	8

Figure 2. Primary End Points, According to Study Group.

The median rates of overall survival were similar in the bevacizumab and placebo groups (Panel A). The median rate of progression-free survival was higher in the bevacizumab group than in the placebo group but did not reach the prespecified threshold for significance ($P < 0.004$) (Panel B).

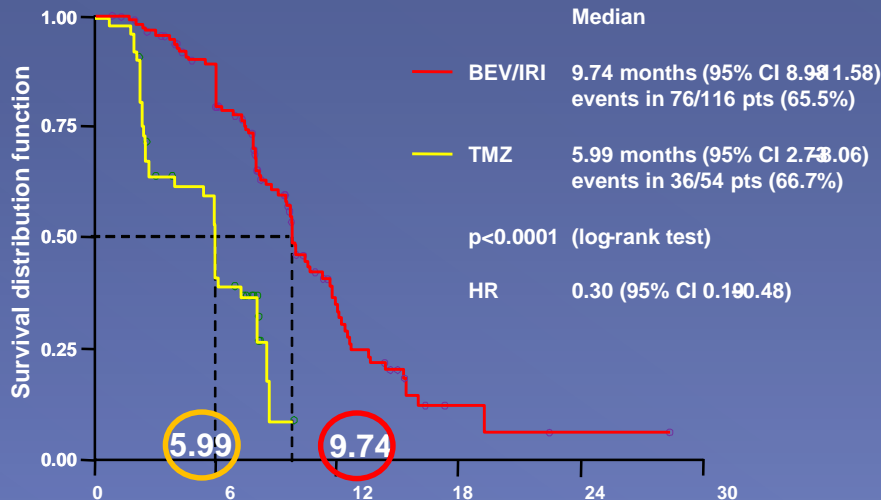
Discordanze RTOG 0825 e AVAaglio

- **Diversi criteri di inclusione**
 - **Diversi i criteri di determinazione della progressione radiologica**
(McDonalds versus adapted Mc donalds criteria including non enhancing disease progression)
 - **Valutazione Neurocognitiva fino alla 46sima settimana in una minoranza dei pazienti nell'RTOG 0825**
-
- **Il rischio di un deterioramento cognitivo da Bevacizumab dev'essere tuttavia valutato in successivi lavori, considerando il ruolo del VEGF nella neurogenesi e cognitività riportato in studi sperimentali (*Cao L et al, Nat Genet 2004*)**

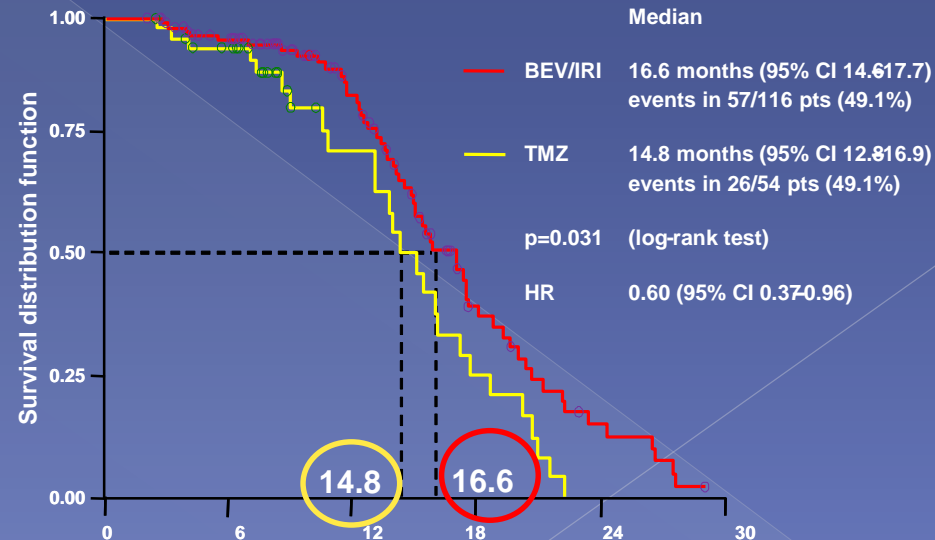
The Glarius trial: key findings

Primary endpoint: PFS-6 increased with BEV-IRI			
	BEV/IRI (n= 116)	TMZ (n=54)	p-value
PFS-6	79.6%	41.3%	<0.0001
95% CI	70.7-86%	27.7-54.4%	

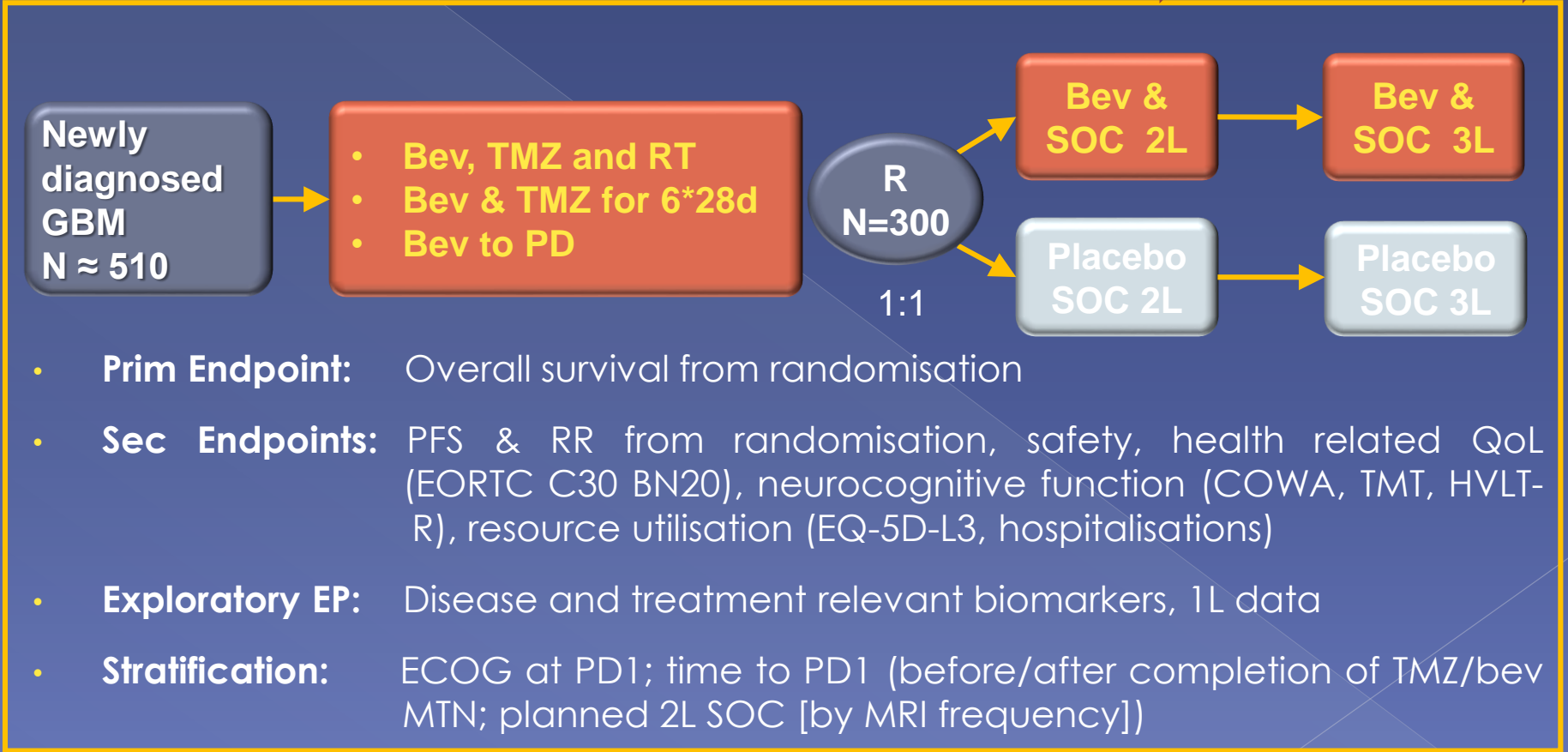
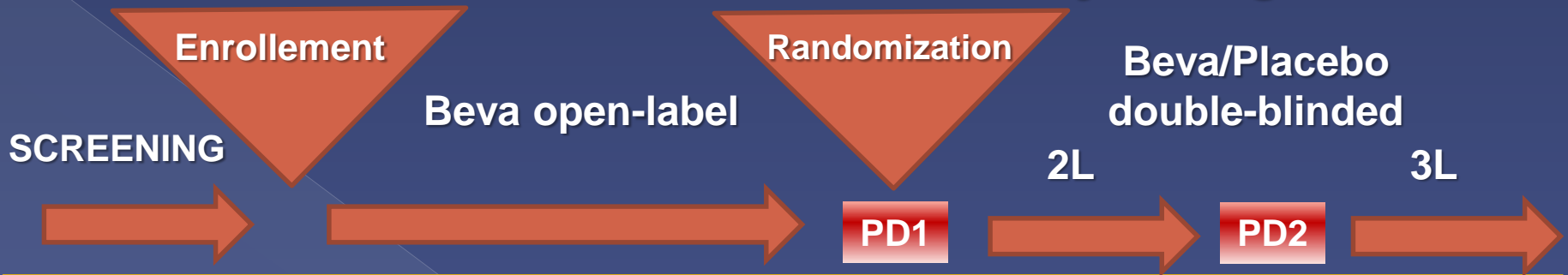
Progression-free survival



Overall survival (preliminary)



TAMIGA - MO28347 Study design



Mechanisms of resistance to anti-VEGF therapy

- ❖ Activation and/or upregulation of alternative proangiogenic signaling pathways
- ❖ Increased of invasion and migration capacities
- ❖ Exacerbation of underlying hypoxia
- ❖ Increase of tumor macrophages and/or Myeloid cell infiltration.

CONCLUSIONI: Punti in sospeso sulla terapia antiangiogenetica con bevacizumab

- ❖ Utilità degli studi clinici per valutare su specifiche popolazioni di pazienti e in diverse fasi di malattia l'efficacia di una terapia tuttora off-label
- ❖ Necessità di biomarcatori predittivi e prognostici per meglio selezionare i pazienti eligibili ad un trattamento antiangiogenetico e per monitorare in tempo reale il mantenimento di una risposta alla terapia
- ❖ Possibili *biomarcatori*:
 - umorali
 - istopatologici
 - polimorfismi genici
 - clinici (ipertensione, proteinuria)
 - Neuroradiologici (DWI, mappe ADC, pattern di progressione, calcificazioni)

CONCLUSIONI: Punti in sospeso sulla terapia antiangiogenetica con bevacizumab

- ❖ Il Bevacizumab è attualmente validato solo negli USA nei GBM recidivi
- ❖ Successivi trials potrebbero essere focalizzati su specifiche popolazioni di pazienti (over 65 o MGMT non metilati)
- ❖ Il rischio di un potenziale effetto peggiorativo sulle funzioni cognitive dev'essere attentamente considerato nei sottogruppi di pazienti a miglior prognosi (i.e GBM di nuova diagnosi ampiamente asportati)
- ❖ Terapie di associazione con altri farmaci target di vie angiogenetiche alternative o vie di progressione/invasione devono essere valutate