



## Patricia Pautier

Institut Gustave Roussy, Villejuif

### Bevacizumab et cancer de l'ovaire

Interview réalisée par David Malka

**Deux grands essais randomisés, l'un américain conduit par le GOG, l'autre européen (ICON-7), viennent d'être publiés dans le New England Journal of Medicine. Pouvez-vous nous résumer leurs similitudes et leurs différences ?**

Chacun de ces essais a inclus environ 2 000 patientes en première ligne de traitement après chirurgie initiale (complète ou non) pour cancer de l'ovaire. Ces deux essais différaient quelque peu par leurs critères d'inclusion des patientes. L'essai du GOG n'a inclus que des stades III ou IV, alors qu'ICON-7 a aussi inclus des stades précoces (mais avec critères de mauvais pronostic). La dose de bevacizumab différait également : 7,5 mg/kg dans ICON-7, 15 mg/kg dans celui du GOG. L'essai américain comportait trois bras : deux bras combinant chimiothérapie et bevacizumab (respectivement pendant la chimiothérapie uniquement, ou traitement de maintenance également au décours de celle-ci) et un bras chimiothérapie plus placebo, tandis que l'essai européen ne comportait que deux bras (bevacizumab pendant la chimiothérapie puis en maintenance vs. placebo). Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) dans les deux essais : améliorer la SSP en première ligne était sans doute un objectif plus « tenable » que d'augmenter la survie globale, compte tenu de la prescription large de bevacizumab au-delà de la première ligne. Par ailleurs, l'amélioration de la SSP est actuellement considérée comme un marqueur de substitution valide de l'amélioration de la survie globale dans le cancer de l'ovaire avancé, et donc un objectif légitime pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

#### **Quel en est le résultat principal ?**

Les deux études montrent une augmentation significative de la SSP lorsque le bevacizumab est donné en maintenance (pas

d'amélioration observée dans l'essai du GOG pour le bras où le bevacizumab était donné exclusivement pendant la chimiothérapie). Ce bénéfice de SSP est observé dans tous les sous-groupes de patientes dans l'essai du GOG, y compris chez celles avec peu de maladie résiduelle après chirurgie initiale, mais il faut garder à l'esprit que les patientes avec résection complète étaient incluses à l'époque dans un essai concurrent de chimiothérapie intra-péritonéale, de sorte que le présent essai du GOG a inclus majoritairement des patientes de moins bon pronostic. Dans ICON-7, le bénéfice de l'ajout de bevacizumab était plus marqué dans le sous-groupe à haut risque, c'est-à-dire les stades FIGO III avec résection chirurgicale initiale incomplète et chez les stades FIGO IV. Enfin, les données de survie globale sont encore insuffisamment matures.

#### **Quelle a été la tolérance du bevacizumab dans ces deux études ?**

On a finalement observé assez peu d'événements indésirables graves imputables au bevacizumab, et notamment moins de perforations ou de fistules digestives qu'on aurait pu le redouter dans cette population de patientes avec fréquemment de la maladie résiduelle. Il n'y a pas eu de toxicité inattendue, et la mortalité a été très faible.

#### **Quelle indication a été retenue dans l'AMM européenne ?**

L'AMM a tenu compte de l'essai américain : stade III b,c ou IV après chirurgie initiale, bevacizumab à 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie puis en maintenance seul pendant une durée maximale totale de 15 mois. Les résultats de l'essai OCEAN, présentés au congrès de l'ASCO en 2011, montrent qu'en cas de rechute sensible au platine (> 6 mois), l'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie par gemcitabine et

carboplatine jusqu'à progression améliore considérablement tous les critères de jugement (taux de réponse, survie sans progression...).

#### **Quelle est pour vous la place du bevacizumab actuellement dans le cancer de l'ovaire ?**

Pour moi d'emblée aux patientes avec stade FIGO III important ou FIGO IV, et lorsque les patientes sont vues au stade de rechute platino-sensible, selon les modalités de l'essai OCEAN (chimiothérapie par gemcitabine et carboplatine AUC 4). Enfin, au-delà de la première ligne ou à la rechute, le bevacizumab peut et doit à mon sens être envisagé dans le traitement chez toute patiente « naïve » d'anti-angiogénique, en association à une chimiothérapie, mais aussi en monothérapie dans les lignes tardives.

#### **Quelle nouvelle piste se dessine pour le bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire ?**

Deux essais vont bientôt débiter en France. Le premier, l'étude BOOST est un essai en première ligne qui va comparer la durée de traitement de l'AMM (15 mois maximum) à un traitement jusqu'à progression (avec un maximum de 30 mois). Le deuxième essai va investiguer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en traitement néoadjuvant, espérant obtenir une amélioration du taux de réponse comparativement à la chimiothérapie seule et par conséquent augmenter les taux de résection complète de la chirurgie d'intervalle.

#### **La chimiothérapie influe-t-elle sur l'efficacité du bevacizumab ?**

On ne le sait pas encore, mais les résultats de l'essai AURELIA, qui évalue plusieurs monochimiothérapies en combinaison au bevacizumab chez les patientes avec rechute résistante, attendus pour le prochain congrès de l'ASCO, permettront probablement de clarifier ce point (outre qu'ils permettront d'estimer l'impact du bevacizumab dans ce sous-groupe de patientes).

#### **Y a-t-il une place pour d'autres anti-angiogéniques actuellement dans le traitement du cancer de l'ovaire ?**

Pas pour l'instant : les essais de phase III avec d'autres anti-angiogéniques (sorafenib, pazopanib...) sont en cours.