

### Recommandations de l'utilisation de l'Avastin en première ligne

- **Question : pour les stades IIIC, comment prévoir avant un traitement par chimiothérapie que dans 6 cycles de traitement la maladie sera toujours non résecable ?**

Il a été proposé : « **Situations où le bevacizumab est recommandé** :

- Résidu tumoral macroscopique après chirurgie de cyto-réduction initiale pour les stades FIGO IIIB à IV.
- Stade IIIC-IV définitivement non résecable de façon complète. Le caractère définitivement non résecable des lésions doit être jugé en RCP en présence d'une équipe chirurgicale entraînée.

Réponse des experts : Il est vrai que les cas où l'on juge le cancer non résecable dès le départ sont rares étant donné la chimiosensibilité dans le cancer de l'ovaire (par ex : sujet très âgé avec comorbidités, pédicule hépatique, envahissement du carrefour...). L'évaluation initiale est essentielle pour identifier ces cas.

La problématique en RCP peut être effectivement de ne pas mettre Avastin à une patiente dès le départ et de s'apercevoir au bout de 6 cycles qu'elle est toujours non résecable ; on a dans cette situation une perte de chance pour la patiente.

C'est pour cette raison que les recommandations n'ont pas exclu l'Avastin en situation post-chirurgie d'intervalle, même si ce n'est pas justifié directement par les essais. En effet si on recommandait de ne pas faire de l'Avastin après la chirurgie d'intervalle, on serait obligé pour ces patientes de mauvais pronostic de faire un choix entre 2 thérapeutiques efficaces chirurgie d'intervalle et Avastin, ce qui n'a pas de sens. Pour la plupart des patientes où l'effort maximum à visée d'exérèse complète ne peut être fait initialement et qu'il est planifié lors d'une chirurgie d'intervalle, on fait 3 cycles de chimiothérapie, puis une chirurgie si possible et l'Avastin est discuté à ce moment-là.

- **Question : Les stades III- IV en exérèse complète font partie de l'AMM. Pourquoi ne pas recommander l'Avastin dans cette situation ?**

Il a été proposé : « **Situations où le bevacizumab est à évaluer en RCP et à discuter avec la patiente en fonction du rapport bénéfice/ risque\*** :

- Stades IIIB ou IIIC avec exérèse macroscopiquement complète lors de la chirurgie initiale.
- Après chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante

\*prenant en compte notamment les antécédents néphro-cardio-vasculaires et la réalisation d'anastomoses digestives lors de la chirurgie initiale ou tout risque de fistule.

Réponse des experts : Il n'existe pas de données d'efficacité du bevacizumab chez ces patientes en exérèse complète chirurgicale. L'essai GOG218 n'incluait que des patientes avec résidus

macroscopiques. Ce n'est que dans l'essai ICON7 que ces patientes ont été incluses dans une analyse de sous-groupe qui ne retrouve pas dans le sous-groupe des patientes en exérèse macroscopiquement complète ou lésions < 1 cm, de bénéfique de l'addition du bevacizumab tant en PFS qu'en survie globale .

Peut-être cette absence de bénéfice est liée à l'absence de recul des essais. Peut-être que le bevacizumab qui semble cytostatique n'est efficace que sur les rechutes devant survenir au cours de son administration. Or cette population avec exérèse chirurgicale complète est reconnue comme de bon pronostic avec un taux de récurrence à 1 an seulement de l'ordre de 20%. Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'un chevauchement des courbes de survie sans progression au-delà de deux ans, montrant une perte d'efficacité à l'arrêt du traitement par bevacizumab.

Dans ce cas, il faudrait identifier les patientes qui sont le plus à risque de rechute précoce après exérèse complète chirurgicale. On peut penser que le risque est plus important si l'exérèse complète est obtenue après une intervention laborieuse avec des sacrifices d'organe que pour un stade III comportant un seul nodule sur le grand épiploon. Mais nous n'avons pas de critères objectifs validés à ce jour.

Donc c'est sur la présence de résidu qu'on assoit les recommandations pour l'Avastin en première ligne de cancer de l'ovaire et bien sûr du terrain de la patiente (comorbidités)

<sup>1</sup> Perren TJ, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96

<sup>1</sup> Burger RA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.

## La chimiothérapie associée à l'Avastin en première ligne

➤ **Question : en situation de 1<sup>re</sup> ligne, les recommandations n'ont pas évalué l'intérêt du schéma dose-dense. Sur quels arguments faut-il préférer une chimiothérapie toutes les 3 semaines associée à Avastin plutôt qu'un schéma dose-dense ?**

La situation du dose-dense reste débattue. La supériorité d'efficacité du dose-dense (paclitaxel hebdomadaire + carboplatine toutes 3 semaines) a été montrée chez les japonais, mais avec dans cette population un excès de toxicité qui fait que ce régime n'est pas approuvé au Japon même. Chez les Caucasiens, dont le métabolisme des taxanes est différent, la toxicité du dose-dense est au contraire tout à fait acceptable et l'essai Octavia montre que l'on peut ajouter l'Avastin sans souci. Mais y a-t-il un bénéfice au dose-dense chez les caucasiens ? Cette question fait l'objet de nombreux essais en cours (y compris en France le MITO7 avec les Italiens)