

Le 9 février 2015

**DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC
CONCERNANT L'UTILISATION DE TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES
CONTRE LE CARCINOME ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE**

Tout un éventail de médicaments ciblant la formation de vaisseaux sanguins (p. ex. inhibiteurs du VEGF et de l'angiotensine 1 et 2) ont montré un certain effet. La GOC aimerait que ces médicaments soient rendus disponibles comme options de traitement, étant donné qu'ils présentent des avantages qui vont au-delà de ceux que procure le recours à un traitement standard de chimiothérapie. Ces médicaments ne constituent pas un remède; cependant, ils montrent une importante capacité de prolongement de la durée de la période de rémission, et la plupart des effets indésirables qui les accompagnent sont gérables. La plupart des données relatives à leurs effets proviennent d'études dans le cadre desquelles ces médicaments ont été combinés à la chimiothérapie ou ont été administrés à titre de thérapie d'entretien à la suite d'un traitement de chimiothérapie. Il existe plus de données probantes relatives au bevacizumab qu'aux autres médicaments. Les membres de la GOC sont en faveur de l'utilisation du bevacizumab de concert avec la chimiothérapie dans les cas où le cancer est réfractaire au traitement (réapparition du cancer dans les six mois suivant le traitement). Il n'existe pas de données de haut niveau en ce qui concerne l'utilisation de ces médicaments comme agent unique de traitement, ce qui pourrait être une autre possibilité.

Données probantes

Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive. Les données résumées dans les tableaux qui suivent montrent l'effet de ces médicaments 1) en tant qu'agent unique de traitement; et 2) en tant que traitement de première intention ou d'une pathologie récurrente. Elles montrent aussi leurs importants effets indésirables.

Dans le cadre du forum sur les communautés de pratique de la GOC, qui s'est tenu en décembre 2013, les participants ont voté à l'unanimité en faveur de l'utilisation du bevacizumab dans les cas de cancer réfractaires au platine chez les patientes qui ne présentent pas de risques de perforation de l'intestin. L'argument retenu était que le degré absolu de bienfait était le même que pour l'utilisation de cet agent en tant que thérapie d'entretien de première intention ou dans les cas de récurrence de cancers sensibles au platine, tout en présentant un coût total moindre (c.-à-d. une meilleure rentabilité). Veuillez vous reporter aux références pour obtenir davantage d'information.

Tableau 1. ISSUES DU TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION – ÉTUDES RANDOMISÉES

1.	BEVACIZUMAB	N ^{bre}	↑ SSP	(RR)	↑ SG	(RR)	Durée « VEGF »
	GOG 218	1 872	4,1 m	0,7	3,2 m	0,88	14 m
	ICON 7 (risque élevé)	502	5,5 m	0,73	9,6 m	0,78	+12 m
2.	SORAFENIB						
	HERZOG	246	-3 m	1,09		1,48	« progression »
	THOMPSON	85	1 % à 2 ans	—		—	12 m
3.	PAZOPANIB						
	OVAR 16	940	5,6 m	0,77	—	—	24 m
	ZANG	144	0 m	« inf. »	—	—	24 m

1. Le bevacizumab et le pazopanib procurent un « bienfait »; « risque élevé » seulement

N^{bre} : nombre de patientes; SSP : survie sans progression, RR : rapport de risque; SG : survie globale

Tableau 2. ISSUES RÉCURRENTES – ÉTUDES RANDOMISÉES

<u>SENSIBLE</u>		N ^{bre}	↑ SSP	RR	↑ SG	RR
Oceans	(Bevacizumab)	484	3,7 m	0,45	-0,03 m	0,96
ICONS	(Cedarinib)	456	2,4 m	0,57	6 m	0,70
<u>RÉFRAC TAIRE</u>						
Aurelia	(Bevacizumab)	361	3,3 m	0,48	3,3 m	0,85
Trinova 1	(AMG 386)	919	1,8 m	0,66	1,7 m	0,86
SWOG	(Vandetanib)	126	-0,5 m	0,98	2 m	0,84
<u>LES DEUX</u>						
Lederman	(BIBG 1120)	83	0 m	0,65	-4 m	0,84

N^{bre} : nombre de patientes; SSP : survie sans progression; RR : rapport de risque; SG : survie globale

Tableau 3. EFFET D'UN AGENT UNIQUE C. CANCER ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE : ITK

			N ^{bre}	TR	PROG	SSP	Patientes
Pazopanib	Friedlander	2010	36	*31 %	—	—	R+S
Sorafenib	Matei	2010	59	3 %	51 %	3 m	R+S
Sunitinib	Biagi	2008	16	12 %	26 %	—	R+S
Cedarinib	Hirte	2008	41	10 %	—	—	R+S
	Matulonis	2008	46	17 %	45 %	—	R+S
Cabozatinib	Buckanovich	2013	51	24 %	—	—	R+S

* Taux de CA 125

R+S : réfractaire et sensible; N^{bre} : nombre de patientes; TR : taux de réponse; PROG : progression; SSP : survie sans progression

DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC
CONCERNANT L'UTILISATION DE TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES CONTRE LE CARCINOME ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE

Tableau 4. EFFET D'UN AGENT UNIQUE C. CANCER ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE : « ANTICORPS »

		N ^{bre}	TR	PROG	SSP	Patientes
AFLIBERCEPT (ANTI-VEGF)						
Tew	2007	55	11 %	—	—	R
BEVACIZUMAB						
Monk	2006	23	4 %	4 %	6 m	?
Cannistra	2007	44	16 %	16 %	4 m	R
Burger	2007	62	21 %	18 %	5 m	R+S
Pietzner	2011	15	13 %	13 %	7 m	R
Ojeda	2011	42	26 %	—	—	R+S
RAMUCIRUMAB						
Penson	2012	60	5 %	33 %	4 m	R+S

R+S : réfractaire et sensible; R : Réfractaire; N^{bre} : nombre de patientes; TR : taux de réponse;

PROG : progression; SSP : survie sans progression

Tableau 5. EFFETS INDÉSIRABLES IMPORTANTS DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

	AMG 386	Bevacizumab	Cediranib	Pazopanib
↑ TA ≥ G2	28 %	18 %-26 %	8 %	76 % (tous les groupes)
TEV	4 %	4 %-7 %	3 %	?
TEA	1 %	1 %-4 %	2 %	?
Perf./fistule	1 %	2 %-3 %	1 %	?
LEPR	—	< 1 %	—	?
Saignement	—	2 %-4 %	25 %	
	Diarrhée		Faiblesse	Diarrhée
	Fatigue		Voix	Couleur des cheveux
			Fatigue	Mains-pieds
				Fatigue

TEV : thromboembolie veineuse; TEA : thromboembolie artérielle; Perf./fistule : perforation ou fistule

LEPR : leucoencéphalopathie postérieure réversible

Références :

1. Berger RA, Sill MW, Monk B, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-71.
2. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-6.
3. Matulonis UA, Berlin S, Ivy P, et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5601-6.
4. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating Pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-7.
5. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.

DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC
 CONCERNANT L'UTILISATION DE TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES CONTRE LE CARCINOME ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE

6. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
7. Oza TJP AM, Swart AM, Schroder W, et al. ICON7: final overall survival results in the CGIC phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013;49 (Suppl. 3) LBA 6.
8. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
9. Eric Pujade-Lauraine FH, Weber B, Reuss A, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl.; résumé LAA5002).
10. Witteveen AL P, Fehm T, Poveda A, et al. Final overall survival (OS) results from AURELIA, an open-label randomized phase III trial of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BEV) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl. 3) LBA 5.
11. Lederman TJP JA, Raja FA, Embleton A, et al. Randomised double-blind phase III trial of Cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICONG trial. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl. 3) LBA10.
12. Monk AP BJ, Vergote I, Raspagliesi F, et al. A phase III, randomized, double-blind trial of weekly paclitaxel plus the angiopoietin 1 and 2 inhibitor, trebananib, or placebo in women with recurrent ovarian cancer:TRINOVA-1. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl. 3) LBA 41.
13. Andreas Du Bois AF, Weon Kim Jae, Rau Jorn, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of Pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC):results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). *J Clin Oncol* 2013;31 (résumé LBA 5503).
14. Hirte HW, Vidal L, Fleming GF et al. A phase II study of Cediranib (AZD2171) in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: Final results of a PMH, Chicago and California consortia trial. *J Clin Oncol* 26:5521, 2008.
15. Buckanovich RJ, Berger R, Sella A, et al. Activity of Cabozantinib (XL184) in advanced ovarian cancer patients (pts): Results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 29:5008, 2011.
16. Ojeda B, Casado A, Tibau A, et al. Bevacizumab alone or with chemotherapy in highly pretreated, relapsed, epithelial ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 29:Suppl. résumé e15590, 2011.
17. Penson RT, Moore KN, Fleming GF, et al. A phase II, open-label, multicenter study of IMC-1121B (ramucirumab; RAM) monotherapy in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC), or primary peritoneal (PPC) carcinoma (CP12-0711/NCT00721162). *J Clin Oncol* 30 (suppl.; résumé 5012), 2012.
18. Matei D, Sill MW, Lankes HA, et al. Activity of Sorafenib in recurrent ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a gynecologic oncology group trial. *J Clin Oncol* 29:69-75, 2011.
19. Biagi JJ, Oza AM, Chalchal H, et al. A phase II study of Sunitinib in patients with recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma: an NCIC Clinical Trials Group Study. *Ann Oncol* 22:335-40, 2011.
20. Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, et al. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 102;140-4, 2006.
21. Pietzner K, Richter R, Chekerov R, et al. Bevacizumab in heavily pre-treated and platinum resistant ovarian cancer: A retrospective study of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology (NOGGO) Ovarian Cancer Study Group. *Anticancer Research* 31: 2679-2682, 2011.

DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC
CONCERNANT L'UTILISATION DE TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES CONTRE LE CARCINOME ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE