

# Traitement médical de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire de haut grade

Frédéric Selle<sup>1,2</sup>, Jérôme Alexandre<sup>2,3</sup>, Karine Prulhière<sup>2,4</sup>, Elsa Kalbacher<sup>2,5</sup>, Isabelle Ray-Coquard<sup>2,6</sup>, Alexandra Leary<sup>2,7</sup> pour le groupe GINECO

1. Service d'oncologie médicale Groupe hospitalier Diaconesses-Croix-Saint-Simon 75020 Paris, France
2. Groupe d'investigateurs nationaux pour les études des cancers de l'ovaire, 8 rue Lamenaïs, 75008 Paris, France
3. AP-HP, centre - université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Service d'oncologie, polyclinique de Courlancy, Reims, France
5. Service d'oncologie médicale, CHRU Besançon, France
6. Département d'oncologie médicale, Centre Léon-Bérard, université Claude-Bernard Lyon 1 69008 Lyon, France
7. Service d'oncologie médicale, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France.

## Correspondance :

Frédéric Selle, Service d'oncologie médicale Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon 75020 Paris, France.  
FSelle@hopital-dcss.org

## Mots clés

Cancer de l'ovaire  
Chimiothérapie  
Inhibiteurs de PARP  
Bévacizumab  
Première ligne

## ■ Résumé

Dans les stades précoces, le traitement adjuvant standard est une chimiothérapie, consistant en une association à base de platine pour une durée de 6 cycles dans les carcinomes séreux et endométrioïdes de haut grade.

Dans les stades avancés, la chimiothérapie néoadjuvante doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le bévacizumab peut également être envisagé en situation néoadjuvante dans certaines circonstances toujours après discussion en RCP. La chimiothérapie de première ligne associant carboplatine et paclitaxel tous les 21 jours plus ou moins associés au bévacizumab reste le standard. Les inhibiteurs des poly-(ADP-riboses) polymérase (PARPi) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont remboursés en monothérapie (c'est-à-dire olaparib) en traitement de maintenance dans les cancers ovariens avec mutation *BRCA 1* ou *2* après réponse (partielle ou complète) à la chimiothérapie. Deux études récentes ont démontré une efficacité des PARPi en termes de survie sans progression, l'une en monothérapie pour le niraparib chez des patientes avec un carcinome de haut grade quel que soit le statut *BRCA*, l'autre associant bévacizumab et olaparib chez les patientes avec un carcinome de haut grade et dont le test HRD (déficit de réparation de l'ADN par recombinaison homologue) est positif (avec ou sans mutation *BRCA*). Ces deux nouvelles modalités de traitement de maintenance sont actuellement à notre disposition dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et en post-ATU. En fonction des modalités de remboursement (en attente), la population des patientes pouvant bénéficier du traitement pourra se modifier.

**Keywords**

Ovarian cancer  
Chemotherapy  
PARP inhibitors  
Bevacizumab  
First line

**Summary****First-line medical treatment of high-grade epithelial ovarian cancer**

*In early stages, standard treatment is adjuvant chemotherapy, consisting of platinum-based combination for 6 cycles, especially in serous and endometrioid high grade carcinomas.*

*In advanced stages, indication of neoadjuvant chemotherapy must be discussed on a case-by-case basis in multidisciplinary meetings (MDM). Bevacizumab can also be considered in the neoadjuvant setting in some circumstances, always after discussion in MDM. Carboplatin plus paclitaxel every 21 days, with or without bevacizumab remains the standard of care for first-line chemotherapy. Inhibitors of poly-(ADP-ribose) polymerases (PARPi) have been approved and are reimbursed as maintenance monotherapy in tumors carrying BRCA1 or BRCA2 mutation after complete or partial response to chemotherapy. Two recent studies demonstrated the efficacy of PARPi on progression free survival, one for niraparib single-agent in patients with high-grade ovarian carcinoma regardless of BRCA status, the other one for the combination of bevacizumab and olaparib in patients with high grade carcinoma, with positive test for homologous recombination DNA repair deficiency (regardless of BRCA status). These two new modalities of maintenance therapy are now available in compassionate use programs or post compassionate use programs. Depending on pending decisions upon reimbursement, these indications might be somewhat modified.*

**Introduction**

Le traitement des cancers de l'ovaire s'est complexifié au cours du temps, en raison d'une part de la prise en compte des caractéristiques histologiques (grade et sous-types) dont on sait maintenant qu'elles influencent la réponse au traitement, et d'autre part du développement de nouveaux médicaments. Si la chimiothérapie a longtemps été la seule option médicale disponible, le clinicien dispose maintenant d'une panoplie plus large incluant les antiangiogéniques avec le bévécizumab et des inhibiteurs des poly-(ADP-ribose) polymérasés (PARPi). Le cancer de l'ovaire reste globalement de mauvais pronostic, souvent découvert à un stade avancé, et le traitement doit être optimisé pour offrir aux patientes les meilleures chances de survie et qualité de vie [1,2]. Le contexte de la première ligne est le seul dans lequel on peut espérer guérir les patientes qui malheureusement aujourd'hui rechutent encore dans 70 % des cas. Cet article présente une actualisation des recommandations de 2017 [3], concernant la première ligne de traitement systémique, hors prise en charge chirurgicale qui est présentée dans un autre chapitre [4]. La méthode utilisée pour établir le niveau de preuve et le grade des recommandations est celle de la Haute Autorité de Santé (HAS) [5]. Elles s'appliquent aux tumeurs de l'ovaire, de la trompe et du péritoine de haut grade incluant les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes endométrioïdes de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes. Pour ces derniers, il est rappelé qu'une double lecture effectuée par un pathologiste référent et un avis de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du réseau TMRG (Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques) (www.ovaire-rare.org) sont nécessaires.

**Traitement adjuvant des cancers de haut grade stades FIGO I et II**

Les essais randomisés contrôlés évaluant le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (CTadj) au stade précoce sont peu nombreux et non dépourvus de biais méthodologiques [6] mais deux méta-analyses ont démontré un allongement de la survie globale (SG), et pour l'une d'elles un allongement de la survie sans progression (SSP) chez les patientes ayant reçu une CTadj à base de platine [7,8]. La CTadj est donc recommandée pour tous les cancers de stades FIGO I – II, sauf les endométrioïdes stades 1A grade 2 (niveau 1, grade A). La CTadj doit être discutée au cas par cas pour les carcinomes endométrioïdes de stade 1B/C de grade 2. Cependant, on rappelle que les carcinomes endométrioïdes de grade 2 doivent être reclassés selon la nouvelle classification anatomopathologique de l'OMS (la 5<sup>e</sup> dernière édition) qui recommande une distinction entre carcinomes endométrioïdes de bas grade (grades 1 et 2) et ceux de haut grade (grade 3) [9]. La chimiothérapie doit comporter un sel de platine (niveau 1, grade A). Par analogie avec les stades avancés, une association de type paclitaxel-carboplatine peut être recommandée par rapport à la monothérapie même si les données dans la littérature sont limitées (niveau 2, grade B). La durée recommandée de la CTadj est de 6 cycles [10], notamment dans les carcinomes de haut grade. Pour les cancers endométrioïdes de stade IB/IC de grade 2 pour lesquels une CTadj est décidée, elle doit comporter au minimum 3 et au maximum 6 cycles. En l'absence de données d'efficacité, les antiangiogéniques, les PARPi et l'immunothérapie ne sont pas indiqués (niveau 1, grade A).

## Traitement des cancers de l'ovaire au stade avancé

### Chimiothérapie

Le standard est une combinaison carboplatine (AUC  $\geq 5$ ) + paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures) à J1 toutes les 3 semaines pour un minimum de 6 cycles (niveau 1, grade A). Chez les femmes âgées et/ou vulnérables (GVS3), le schéma hebdomadaire est moins toxique (paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> et carboplatine AUC 2) [11,12] (niveau 2, grade B) et peut être une option valable. Le schéma hebdomadaire dose-dense (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15 + carboplatine (AUC  $\geq 5$ ) (J1-J21) n'améliore pas la survie sans progression ni la survie globale dans la population caucasienne dans deux essais randomisés de phase III [13,14]. Ce schéma dose-dense n'est donc pas retenu car il est plus toxique en termes de neuropathies et d'anémie notamment. En cas d'allergie au paclitaxel, une association docétaxel + carboplatine peut être envisagée [15] (hors AMM). En cas de neuropathie, une association doxorubicine liposomale pégylée + carboplatine (J1-J21) peut être envisagée [16] (hors AMM).

### Traitement néoadjuvant des cancers de haut grade stades FIGO III et IV

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) a été évaluée dans 4 études randomisées [17-20]. Dans ces 4 études, les complications postopératoires étaient moins fréquentes dans les bras CTNA et dans les 2 études qui ont évalué la survie, la CTNA a montré une non-infériorité par rapport à la chirurgie première suivie de CTadj [18,20]. Ces études sont cependant critiquables sur le plan méthodologique [6]. Il est recommandé que toute indication de CTNA soit discutée en RCP experte. Une CTNA peut être proposée si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation chirurgicale ayant été faite par des équipes entraînées, ou en présence de contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate (niveau 1, grade A). Trois à quatre cycles seront réalisés avant la chirurgie. Le délai maximal entre le dernier cycle de CTNA et la chirurgie est de 4 semaines, et le délai de reprise de la chimiothérapie après chirurgie doit être de 4 semaines (niveau 1, grade A).

### Traitement adjuvant des cancers de haut grade stades FIGO III et IV

Le nombre recommandé de cycles de CTadj est de 6 après chirurgie première complète (niveau 1, grade A), de 2 à 4 après chirurgie d'intervalle réalisée après 3-4 cycles de CTNA (soit un nombre total de 6-8 cycles) (niveau 2, grade B) et de 2 si la chirurgie d'intervalle n'a pu être réalisée qu'après 6 cycles de CTNA (soit un nombre total de 8 cycles) (niveau 2, grade B). La chimiothérapie intrapéritonéale par cisplatine + paclitaxel [21] a démontré un bénéfice en survie globale chez des patientes hautement sélectionnées (état général, absence de comorbidités), pour un cancer de stade FIGO III, en résection complète (CC0) et sans résection digestive. Cependant, compte tenu de l'absence du bévacizumab ou d'un PARPi en maintenance dans les premières études et d'un essai récent de phase III randomisée

négatif incluant le bévacizumab [22] cette option n'est plus recommandée.

## Place du bévacizumab

### Bévacizumab en première ligne

Selon le libellé d'AMM, le bévacizumab est indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes, à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Cette indication repose sur les résultats des études GOG-218 [23,24] et ICON7 [25,26]. La première a montré un allongement de la SSP d'environ 4 mois (6 mois si le CA125 n'est pas utilisé comme critère de progression) dans le bras bévacizumab concomitant à la chimiothérapie suivi d'une maintenance par rapport au bras contrôle sans bévacizumab (ni en combinaison à la chimiothérapie, ni en maintenance). La SSP n'était pas différente dans les bras contrôle et bévacizumab sans maintenance. Dans l'étude ICON7, la SSP était allongée de façon significative dans le bras bévacizumab (initiation et maintenance) par rapport au bras contrôle mais avec un gain limité (19 mois vs 17,3 mois) et un effet variable au cours du temps (effet maximal à 1 an). Des analyses *post hoc* ont montré des bénéfices en survie globale chez les patientes à haut risque de progression (patientes avec maladie résiduelle post-chirurgie, stade IV ou non opérées [23,25]).

Selon les recommandations de l'ESMO [27], le bévacizumab améliore la SSP des patientes avec cancer de l'ovaire stade III-IV et doit être envisagé en association au carboplatine-paclitaxel (IA). Le bévacizumab peut être introduit au 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie postopératoire avec un délai d'au moins 28 jours après la chirurgie. Si le 1<sup>er</sup> cycle de CTadj est administré moins de 28 jours après la chirurgie, ou en cas d'anastomose digestive ou de complications postopératoires non résolues, l'initiation du bévacizumab ne doit pas être faite au 1<sup>er</sup> mais au 2<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie postopératoire à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines (niveau 2, grade B). La durée du traitement est de 15 mois (22 cycles au total).

La balance bénéfices/risques du bévacizumab doit être évaluée : les contre-indications absolues sont les accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde récents, les troubles de cicatrisation postchirurgicaux, et les hypertensions artérielles (HTA) malignes. Dans les situations à risque élevé de toxicité (âge, HTA, thromboses veineuses y compris embolies pulmonaires, diabète, protéinurie), il convient de contrôler l'HTA avant l'initiation du bévacizumab et de maintenir une surveillance attentive tout au long du traitement (protéinurie, créatininémie, pression artérielle).

### Bévacizumab en première ligne en situation néoadjuvante

Un essai de phase III (GOG 0262) [13] et deux essais de phase II (ANTHALYA [28] et GEICO 1205 [29]) ont permis de documenter

la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de l'ajout de bévacyzumab à la CTNA. Dans l'étude randomisée non comparative ANTHALYA, 37 patientes ont reçu carboplatine-paclitaxel et 62 ont reçu carboplatine-paclitaxel + bévacyzumab pendant 4 cycles avant une chirurgie d'intervalle qui a été suivie dans tous les cas de l'association carboplatine-paclitaxel + bévacyzumab. Dans le bras bévacyzumab néoadjuvant, le taux de résection complète était de 58,6 % vs 51,4 % dans le bras sans bévacyzumab. La toxicité était similaire. L'étude GEICO a randomisé 68 patientes entre carboplatine-paclitaxel ( $n = 33$ ) et carboplatine-paclitaxel + bévacyzumab ( $n = 35$ ). Le pourcentage de patientes ayant pu bénéficier d'une chirurgie intervalaire était de 89 % dans le bras avec bévacyzumab vs. 67 % dans le bras sans bévacyzumab, avec une incidence moindre de toxicités de grade  $\geq 3$  (39 % vs 61 %). Le taux de réponse complète et la SSP médiane étaient similaires dans les deux bras. Dans l'étude GOG 0262 qui compare le paclitaxel en cycles de 21 jours au paclitaxel hebdomadaire dose-dense, l'ajout du bévacyzumab était proposé aux patientes dans les deux bras. Le bévacyzumab reçu par 84 % des patientes n'a pas augmenté la toxicité de la CTNA.

Le bévacyzumab peut être envisagé en situation néoadjuvante bien que l'amélioration du taux de résection complète ne soit pas démontrée avec un niveau de preuve 1 (niveau 2, grade B). Le bévacyzumab peut être administré sans sur-risque de toxicité en association à la CTNA et après chirurgie d'intervalle si l'intervalle entre la chirurgie et l'administration du bévacyzumab est d'au moins 4-6 semaines (niveau 2, grade B). En situation néoadjuvante, le bévacyzumab peut être introduit dès le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie mais ne sera pas administré avec le cycle précédant la chirurgie intervalaire (niveau 2, grade B).

Si la chirurgie de réduction tumorale est retardée (car jugée non réalisable en intervalaire après 3 cycles) l'ajout du bévacyzumab à la chimiothérapie doit se discuter en RCP (avis d'experts).

## Place des inhibiteurs de PARP

Trois études de phase 3 randomisées donnant accès à une AMM (SOLO1, PRIMA et PAOLA) ont évalué les PARPi en maintenance en première ligne [30-32] (tableau I).

### Olaparib en entretien chez les patientes porteuses d'un cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, mutées BRCA1/2 de stade III ou IV en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine

L'essai de phase III randomisé en double aveugle SOLO1 a démontré le bénéfice d'un traitement d'entretien par olaparib pour des patientes avec un cancer de l'ovaire associé à une mutation BRCA1/2 (constitutionnelle ou somatique) en réponse après une première ligne de chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel. La SSP était augmentée de manière cliniquement et statistiquement significative dans le bras olaparib comparativement au placebo : 56,0 mois vs 13,8 mois, HR = 0,33 : 0,25-0,43 [31]. Le bénéfice

de SSP avec un recul de 5 ans était de 42,2 mois pour le bras olaparib vs placebo [33].

Chez les patientes présentant une mutation BRCA constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un traitement de maintenance par olaparib en comprimés à 300 mg deux fois par jour (dans le cadre de l'AMM) sera proposé en cas de carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV, après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel, en réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie, pour une durée maximale de 2 ans en cas de réponse complète (niveau 1, grade A). La même recommandation s'applique pour toutes les tumeurs ovariennes malignes mutées BRCA (avis d'experts).

### Olaparib associé au bévacyzumab en entretien chez les patientes avec un cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, de stade III/IV, BRCA1/2 muté ou avec test HRD positif en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine

L'essai PAOLA-1 a évalué l'intérêt d'associer l'olaparib au bévacyzumab en entretien après la chimiothérapie de première ligne chez des patientes avec un cancer de l'ovaire de haut grade séreux ou endométrioïde quel que soit leur statut BRCA [32,34]. Cet essai de phase III randomisé en double aveugle a été conduit chez des patientes avec un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine de stade III ou IV en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie à base de platine. L'ajout de l'olaparib au bévacyzumab a prolongé la SSP dans la population globale de l'étude (SSP médiane : 22,1 mois vs 16,6 mois ;  $p < 0.001$ ). Des analyses de sous-groupe préséparées ont démontré que l'amplitude du bénéfice de l'olaparib variait selon le profil moléculaire : le bénéfice le plus important était observé dans la population avec mutation BRCA1/2 (HR = 0,31 ; SSP médiane : 37,2 mois vs 22,1 mois ;  $p < 0.001$ ), suivi des patientes sans mutation mais HRD positives (selon un score d'instabilité génomique [GIS]) (HR = 0,43 ; SSP médiane : 28,1 mois vs 16,6 mois ;  $p < 0.001$ ). En revanche les patientes avec un test HRD négatif ne tiraient d'aucun bénéfice de l'olaparib + bévacyzumab par rapport au bévacyzumab seul (tableau I).

Ces résultats ont permis l'obtention d'une AMM (en attente de remboursement) pour l'indication suivante : le traitement de maintenance par olaparib + bévacyzumab des patientes présentant une mutation BRCA constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), ou HRD positives (GIS élevé) peut être proposé en cas de carcinome de haut grade, de stade FIGO III ou IV, après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel-bévacyzumab, en réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie plus bévacyzumab (au moins 2 cycles), pour une durée maximale de 15 mois pour le bévacyzumab et 2 ans pour l'olaparib (niveau 1, grade A).

En attente du remboursement, ce traitement initialement disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation est actuellement en phase de post-ATU selon la même indication que l'AMM.

TABLEAU I  
Étude de phase III ayant évalué les inhibiteurs de PARP en maintenance

	Patients	Traitement	SSP médiane (mois), HR (IC 95 %), p	Suivi médian	SSP2 médiane Survie globale	Délai jusqu'à traitement ultérieur (médiane)
SOLO 1 [31,33]	Mutation BRCA1, BRCA2 ou les 2. Stade III ou IV en RC ou RP après CT à base de platine sans bévacicumab	Olaparib 600 mg/j (n = 260) Placebo (n = 131)	56,0 vs 13,8, HR = 0,33 (0,25-0,43) Taux SSP à 3 ans : 60 % vs 27 %, HR = 0,30 (0,23-0,41) ; p < 0,001	Olaparib : 4,8 ans Placebo : 5,0 ans	SSP2 : NA vs 42,1, HR = 0,46 (0,33-0,65) Taux de SG à 3 ans 84 % vs 80 %, HR = 0,95 (0,60-1,51) (maturité des données : 21 %).	1 <sup>er</sup> traitement : 51,8 vs 15,1, HR = 0,30 (0,22-0,40) 2 <sup>e</sup> traitement : non atteinte vs 40,7, HR = 0,46 (0,34-0,63)
PRIMA [30]	Stade III avec maladie résiduelle après chirurgie initiale ou inopérable ou stade IV RC ou RP après CT à base de platine. HRD : 373/733 (51 %) dont 223 avec mutations BRCA et 150 sans mutation BRCA	Niraparib (n = 487) 300 mg/j, puis individualisation dose initiale possible (200 mg) chez certaines patientes Placebo (n = 246)	<b>Patients HRD</b> : 21,9 vs 10,4, HR = 0,43 (0,31-0,59) ; p < 0,001 <b>Population totale</b> : 13,8 vs 8,2, HR = 0,62 (0,50-0,76) ; p < 0,001 <b>Patients HRp</b> : 8,1 vs 5,4, HR = 0,68 (0,49-0,94)	13,8 mois (range : < 1,0-28)	Population totale : 84 % vs 77 %, HR = 0,70 (0,44-1,11)	
PAOLA-1 [32,34]	Stade III ou IV en RC ou RP après CT à base de platine + bévacicumab HRD : 387/806 (48 %) dont 241 avec mutations BRCA	Olaparib 300 mg/j (n = 537) + bévacicumab 15 mg/kg tous les 21 jours Placebo (n = 269) + bévacicumab 15 mg/kg tous les 21 jours	<b>Population totale</b> : 22,1 vs 16,6, HR = 0,59 (0,49-0,72) ; p < 0,001 <b>Population mutée BRCA</b> : 37,2 vs 21,7, HR = 0,31 (0,20-0,47) <b>Population HRD</b> : 37,2 vs 17,7, HR = 0,33 (0,25-0,45) <b>Population HRD sans mutation BRCA</b> : 28,1 vs 16,6, HR = 0,43 (0,28-0,66) <b>Population non HRD/inconnu</b> : 16,6 vs 16,2, HR = 1,00 (0,75-1,35)	Olaparib : 35,5 mois Placebo : 36,5 mois	SSP2 : 36,5 vs 32,6, HR = 0,78 (0,64-0,95) ; p = 0,0125 Données de SG immatures	1 <sup>er</sup> traitement : 24,8 vs 18,5, HR = 0,59 (0,49-0,71) ; p < 0,0001 2 <sup>e</sup> traitement : 38,2 vs 31,5, HR = 0,78 (0,64-0,95) ; p = 0,0115

SSP : survie sans progression, SG : survie globale, HRD : recombinaison homologue déficiente, HRp : recombinaison homologue proficient, RC : réponse complète, RP : réponse partielle

### Niraparib en entretien chez les patientes avec un cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine

L'essai PRIMA a randomisé plus de 730 patientes avec un cancer de l'ovaire de haut grade en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine, à un traitement en entretien par niraparib ou placebo pendant 3 ans [30]. Les critères d'inclusion différaient légèrement de SOLO1 et PAOLA1 puisque les patientes devaient avoir une tumeur de stade IV, ou être opérées d'emblée mais avec une maladie résiduelle, ou inopérable d'emblée et/ou traitées par CTNA. L'étude a été positive sur ses deux objectifs primaires. La SSP était significativement prolongée dans le bras niraparib dans la population globale en intention de traiter (HR = 0,62 ; SSP médiane : 13,8 mois vs 8,2 mois ; p < 0,001), et dans la population HRD positive (mutation

BRCA1/2 ou instabilité génomique HR = 0,43 ; SSP médiane : 21,9 mois vs 10,4 mois ; p < 0,001). Un bénéfice plus modeste mais significatif a même été retrouvé chez les patientes non HRD (sans mutation BRCA1/2 ni instabilité génomique ; HR = 0,68 ; IC 95 % = 0,49-0,94 ; SSP médiane : 8,4 mois vs 5,7 mois).

Ces résultats ont permis l'obtention d'une AMM (en attente de remboursement) pour l'indication suivante : traitement d'entretien en monothérapie de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (niveau 1, grade A).

En attente du remboursement, ce traitement est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation avec l'indication suivante (restrictive par rapport à l'AMM) : patientes sans mutation BRCA (ni germinale ni tumorale), un traitement de



maintenance par niraparib peut être proposé en cas de carcinome séreux de haut grade, de stade FIGO III ou IV, après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel non éligible au bévacizumab, en réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie, pour une durée maximale de 3 ans. Plus récemment, le véliparib a été évalué en première ligne dans l'étude de phase 3 VELIA en association à la chimiothérapie d'induction par carboplatine + paclitaxel (6 cycles) suivie d'une maintenance en monothérapie (30 cycles supplémentaires) chez des patientes avec carcinome séreux de haut grade de stade III ou IV [36]. La chirurgie pouvait être première ou d'intervalle. Comparativement au groupe contrôle (chimiothérapie + placebo suivie de placebo en maintenance), l'ajout de véliparib à la chimiothérapie suivie de véliparib en maintenance a amélioré de façon significative la SSP chez les patientes mutées BRCA (34,7 mois vs 22,0 mois ; HR = 0,44 ;  $p < 0,001$ ), chez les patients HRD (31,9 mois vs 20,5 mois ; HR = 0,57 ;  $p < 0,001$ ) et dans la population en intention de traiter (23,5 mois vs 17,3 mois ; HR = 0,68 ;  $p < 0,001$ ). Le bénéfice de l'association à la chimiothérapie d'induction sans maintenance était moins clair. À notre connaissance, le laboratoire n'a pas déposé de dossier auprès des autorités en vue d'une demande d'homologation, aussi le véliparib ne sera pas évoqué dans l'algorithme thérapeutique. La toxicité des PARPi en maintenance est dominée par l'anémie (17 à 31 % des patientes pour les événements de grade  $\geq 3$ ), la fatigue, les nausées. Les hémopathies malignes (leucémies

aigues et syndrome myélodysplasique) sont rares, survenant dans environ 1 % des cas. Cependant des différences de toxicités sont observées entre les trois traitements. Le risque de neutropénie et thrombopénie sous niraparib nécessite une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine notamment pendant les six premières semaines. Pour le niraparib, la dose d'initiation doit être de 200 mg/j, celle-ci pouvant être initiée à 300 mg/j si le poids de la patiente est  $\geq 77$  kg et les plaquettes  $> 150\ 000/\text{mm}^3$ . L'ajout de olaparib au bévacizumab n'augmente pas les toxicités, notamment pour l'incidence de l'hypertension artérielle qui est moindre que dans le bras bévacizumab seul. Le suivi au long cours n'a pas montré de nouveau signal de toxicité [33, 34]. Les patientes des essais PRIMA et PAOLA-1 avec maladie stable à la fin du traitement de maintenance pouvaient poursuivre leur traitement de maintenance au-delà de 2 ou 3 ans si le bénéfice clinique était mis en évidence. Il est toutefois important de mettre le bénéfice en balance avec le risque faible de myélodysplasie ou leucémie secondaire [35].

### Algorithmes thérapeutiques

La décision pour le choix du traitement systémique repose sur trois éléments : la chirurgie première ou d'intervalle et la présence ou non de résidu post-chirurgical, le statut BRCA et HRD et la place du bévacizumab (figure 1). Le statut HRD doit

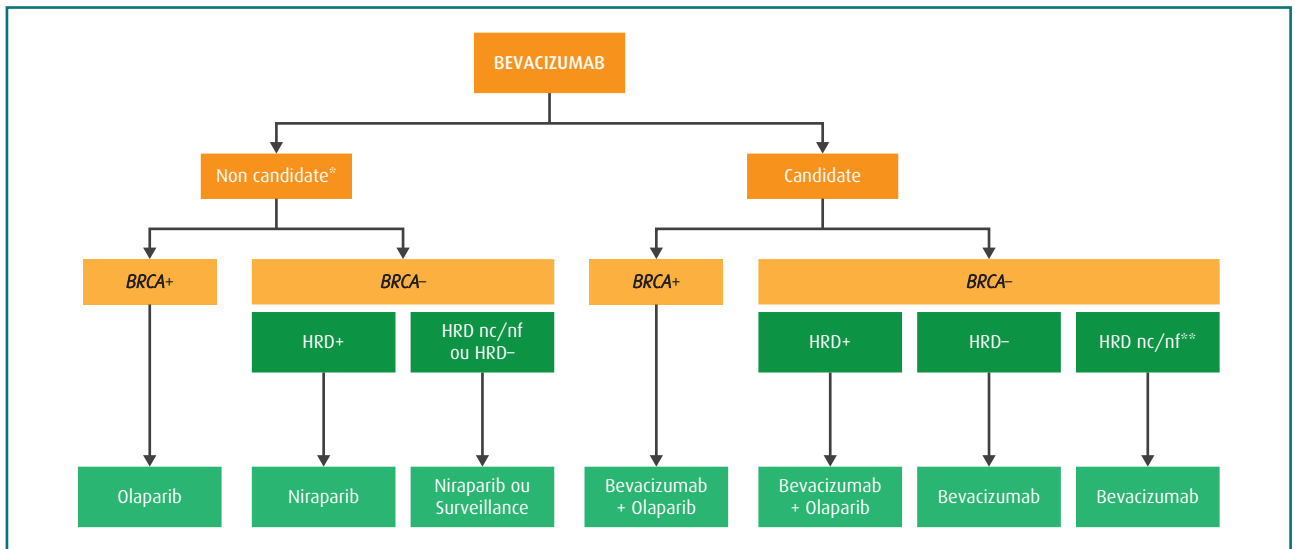


FIGURE 1  
**Algorithme des choix thérapeutiques selon les nouvelles ATU et post-ATU en 2021 (Cancer de l’ovaire haut grade de stades avancés III-IV)**

\*Non candidate : contre indication ou option du bévacizumab non retenue par le médecin

HRD + : Test HRD positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue)

HRD- : Test HRD négatif (le test n’a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue)

HRDnf : test non fait (à faire)

HRDnc : test non contributif (à refaire)

être connu pour prendre les décisions thérapeutiques avec toute l'information nécessaire. Lorsque le test n'a pas été fait, il faut impérativement le faire, lorsqu'il est non contributif, il faut le refaire (accord d'experts).

## Surveillance après la fin de la chimiothérapie

Les recommandations concernant la surveillance après traitement de première ligne sont détaillées dans l'article de JM Classe et al. sur la prise en charge chirurgicale.

## Conclusion

Depuis les dernières recommandations sur le traitement de première ligne des cancers de l'ovaire de haut grade, les inhibiteurs de PARP se sont imposés quel que soit le statut mutationnel, mais avec une efficacité particulièrement significative chez les patientes ayant une défaillance de la recombinaison homologue (test HRD positif). De nouvelles AMM européennes sont arrivées, notamment celle de l'association bévacizumab/olaparib (actuellement en post-ATU) chez les patientes avec test HRD+ et celle du niraparib quel que soit le statut mutationnel actuellement disponible en ATU mais avec des restrictions par rapport à l'indication de l'AMM européenne. Nous sommes en attente des décisions de remboursement qui permettront de préciser la population des patientes qui pourront bénéficier de ces nouvelles options thérapeutiques.

### Liens d'intérêts

F. Selle déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec AstraZeneca, Roche, Pharmamar et GSK ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec AstraZeneca,

MSD, Roche, Agenus, Immunogen, Incyte, Novartis, OSE et GSK ; pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) et de conférences (invitation en qualité d'intervenant) avec Roche, MSD, AstraZeneca, Clovis et GSK.

J. Alexandre déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal ou en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Janssen, MSD, Merck Serono, GSK, AstraZeneca ; pour des interventions ponctuelles (rapports d'expertise) avec MSD ; pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) et des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec MSD, GSK, AstraZeneca, Eisai, Novartis, Clovis ; pour des conférences (invitation en qualité d'auditeur : prise en charge de frais de déplacement et d'hébergement) avec GSK.

K. Prulhière déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.

E. Kalbacher déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal, ou en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec GSK Tesaro, MSD, Eisai, AstraZeneca, Leo Pharma, Roche ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec GSK Tesaro ; MSD, Leo Pharma, AstraZeneca, Roche ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec GSK Tesaro, Eisai, AstraZeneca, Leo Pharma, Roche ; pour des conférences (invitations en qualité d'auditeur : prise en charge frais de déplacement et hébergement) avec Chugai, Leo Pharma, Sanofi, Roche, GSK Tesaro, MSD, Eisai, AstraZeneca.

I. Ray-Coquard déclare des liens pour des essais cliniques (investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) pour AstraZeneca, GSK, Roche, BMS et Netris ; pour des essais cliniques (co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude), des interventions ponctuelles (rapports d'expertise, activité de conseil), des conférences (invitations en qualité d'intervenant) pour AstraZeneca, GSK, Roche, BMS, Immunogen, Mersana, Deciphera, Agenus, Incyte, Clovis, Netris, Amgen, MSD, Eisai, Pharmamar ; pour des conférences (invitation en qualité d'auditeur - prise en charge de frais de déplacement et d'hébergement) par AstraZeneca, GSK, Roche, Clovis, MSD et Pharmamar.

A. Leary déclare des liens pour Essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec AstraZeneca, Roche, Pfizer, MSD, GSK, Clovis, Agenus, Iovance, Immunogen, OSE Immuno, Ability ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, MSD, AstraZeneca, Onxeo, Incyte ; pour des interventions ponctuelles (rapports d'expertise) avec Clovis ; Interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca, Clovis, MSD, GSK, Seattle genetics, Merck Serono, Ability, Apmonia ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec Clovis, AstraZeneca, GSK ; Conférences (invitation en qualité d'auditeur : prise en charge de frais de déplacement et hébergement) avec Roche, AstraZeneca, Roche, GSK, MSD.

## Références

- [1] Institut National du cancer. Les cancers en France. L'essentiel des faits et chiffres. 2019.
- [2] Bristow RE, Powell MA, Al-Hammadi N, Chen L, Miller JP, Roland PY, et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):823-32.
- [3] Joly F, Querleu D, Namer M, Pujade-Lauraine E. Mise à jour 2016 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire et du col de l'utérus à un stade avancé. *Bull Cancer* 2017;104(1):S1-5.
- [4] Classe JM, Joly F, Lécureu F, Morice P, Pomel C, Selle F, et al. Prise en charge chirurgicale du cancer épithélial de l'ovaire - première ligne et première rechue. Recommandations Saint Paul de Vence 2021. *Bull Cancer* 2021;108(9):S13-S21.
- [5] Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013. [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf). Consulté le 9 octobre 2020.
- [6] De la Motte Rouge T, Ray-Coquard I, You B. Medical treatment in ovarian cancers newly diagnosed: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47(2):222-37.
- [7] Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004706.
- [8] Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004706.
- [9] WHO. Female Genital Tumors. WHO Classification of Tumors. 5<sup>th</sup> edition. 2020;4.
- [10] Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):301-6.
- [11] Falandry CS, Stefani AM, Tinquaut L, Lorusso F, Herrstedt D, Bourbouloux J, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC):

- A GCG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37(15):5508-8.
- [12] Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):396-405.
- [13] Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;374(8):738-48.
- [14] Clomp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10214):2084-95.
- [15] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-91.
- [16] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3628-35.
- [17] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33.
- [18] Kehoe S, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57.
- [19] Onda T, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol Oncol* 2009;113(1):57-62.
- [20] Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-53.
- [21] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Shashikant L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
- [22] Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1380-90.
- [23] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang HQ, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83.
- [24] Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2317-28.
- [25] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Weber B, Hasan J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36.
- [26] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Krüger A, Elser G, Paschold C, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
- [27] Colombo N, Sessa C, Bois AD, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019.
- [28] Rouzier R, Gouy S, Selle F, Lambaudie E, Floquet A, Fourchette V, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017;70:133-42.
- [29] Garcia Garcia Y, De Juan Ferre A, Mendiola C, Barretina-Ginesta MP, Romeo Marin M, Arqueros Núñez C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(6):1050-6.
- [30] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Christensen RD, Graybill W, Mirza M, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402.
- [31] Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
- [32] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, Berger R, Vergote I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.
- [33] Banerjee SM, Colombo K, Scambia N, Kim G, Oaknin B, Friedlander A, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol* 2020;31(4):S551-S589.
- [34] [González-Martín A, Tazi Y, Heitz F, Montane L, Gargiulo P, Berger R, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2020;31:51163-54.
- [35] Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Hematology* 2021;8(2):e122-e134.
- [36] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403-15.