

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2012

AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 566 200-7)

Boîte de 1 flacon de 16 ml (CIP : 566 201-3)

Laboratoire ROCHE

DCI	bevacizumab
Code ATC (année)	L01XC07 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription dans une extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« AVASTIN, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. »

SMR	Le service médical rendu par AVASTIN est important.
ASMR	Dans le traitement de 1ère ligne d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé (stade FIGO IIIB à IV), AVASTIN d'abord administré simultanément à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel puis poursuivi en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique.
Place dans la stratégie thérapeutique	AVASTIN, administré d'abord en association à la chimiothérapie carboplatine + paclitaxel, puis poursuivi en monothérapie comme traitement d'entretien, constitue un traitement de première intention du cancer de l'ovaire aux stades FIGO IIIB, IIIC et IV.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19 décembre 2011 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Classification ATC	2011 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XC : Anticorps monoclonal L01XC07 : bevacizumab

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Avastin (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Avastin en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

Avastin en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif :

Avastin est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier.

Avastin est recommandé à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique est une combinaison de platine et de taxane habituellement le carboplatine et le paclitaxel. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

La médiane de survie sans progression pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, y compris celles ayant eu une résection tumorale suboptimale aux stades III / IV se situe entre 11,2 et 18 mois, alors que la médiane de survie globale se situe entre 25,8 et 38 mois¹.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe aucun médicament disposant d'une AMM dans le traitement du cancer de l'ovaire en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel puis poursuivi en entretien.

► Conclusion

Il n'existe aucun médicament disposant d'une AMM dans le traitement du cancer de l'ovaire en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel puis poursuivi en entretien.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UK	Oui	Population AMM
Autres pays de l'UE	Information non disponible	

¹ EPAR AVASTIN 2011

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription dans l'extension d'indication traitement de 1ère ligne du cancer de l'ovaire comporte :

- une étude de phase II non comparative
- une étude pivot de phase III GOG-0218 qui sera analysée ci-après.
- une étude de phase III BO17707. Du fait d'une posologie d'AVASTIN différente de celle retenue par l'AMM (7,5 mg/kg au lieu de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines), les résultats de cette étude ne seront pas pris en compte.

07.1 Efficacité

Etude pivot GOG-0218

Etude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, à trois bras, évaluant l'effet de l'ajout du bevacizumab (AVASTIN) à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel versus cette même chimiothérapie seule, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV).

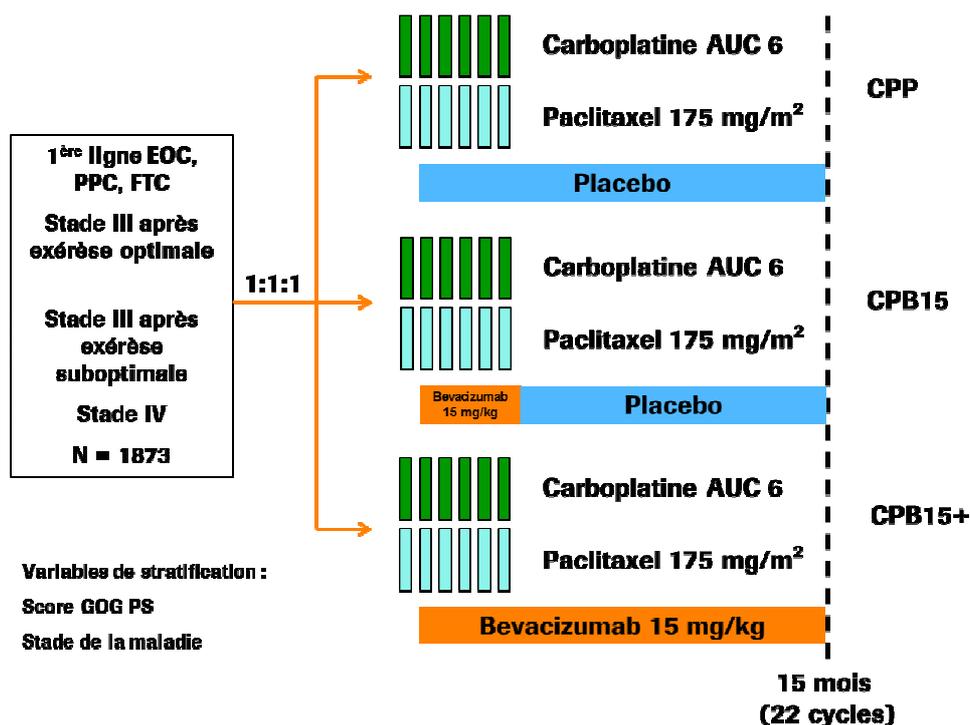
Le bevacizumab a été administré selon deux schémas posologiques soit concomitant à la chimiothérapie (groupe CPB15) soit concomitant à la chimiothérapie puis poursuivi en monothérapie (groupe CPB15+).

Les traitements à l'étude :

- groupe CPP : cinq cycles de placebo (à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivi du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.
- groupe CPB15 : cinq cycles de AVASTIN (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.
- groupe CPB15+ : cinq cycles de AVASTIN (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis de AVASTIN en monothérapie (15 mg/kg toutes les 3 semaines) pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Figure 1

Etude GOG-0218 - Schéma de l'étude



EOC : cancer épithélial de l'ovaire ; PPC : cancer péritonéal primitif ; FTC : cancer des trompes de Fallope

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue du premier de l'un des événements suivants : progression tumorale évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST²), élévation du taux du marqueur CA 125, détérioration symptomatique durant le protocole ou décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ;
- le pourcentage de réponse objective, déterminé selon les critères RECIST (somme des réponses complètes et réponses partielles) ;
- la qualité de vie rapportée par les patientes à l'aide du questionnaire FACT-O ;
Chaque patiente devait répondre à ce questionnaire avant les cycles 1, 4, 7, 13, 21 puis 6 mois après l'arrêt des traitements. Le score global FACT-O TOI (Trial Outcome Index) qui comporte un total de 24 items est subdivisé en 3 sous-échelles : bien-être physique, bien-être fonctionnel et sous-échelle du cancer de l'ovaire. Pour être cliniquement significative, la différence de score FACT-O TOI doit être de 5 points au minimum.
- la tolérance.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont détaillés dans l'annexe 1.

Tests statistiques

La survie sans progression, critère de jugement principal, a été comparée entre chaque bras expérimental et le groupe témoin en utilisant un test du log-rank stratifié (sur le stade de la maladie et le performance status à l'inclusion) avec un risque alpha unilatéral de 2,5%.

² Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en : réponse complète (disparition des lésions cibles), réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre), progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre) et stabilisation.

Si les deux bras CPB15 et CPB15+ montraient une supériorité statistique par rapport au bras CPP en termes de survie sans progression (analyse principale initiale), une comparaison de la survie sans progression était prévue entre les bras CPB15 et CPB15+ (analyse principale tardive) après la survenue de 710 événements pour l'ensemble des 2 bras avec un risque alpha unilatéral de 5%. Etant donné que pour l'analyse principale initiale les comparaisons sont faites par rapport au même groupe contrôle (CPP), la procédure de Dunnett a été utilisée. Elle prend en compte la corrélation entre les tests statistiques.

Résultats :

Au total, 1 873 patientes ont été randomisées (population ITT) :

- 625 dans le groupe contrôle (CPP) ;
- 625 dans le groupe bevacizumab en association à la chimiothérapie (CPB15) ;
- 623 dans le groupe bevacizumab en association à la chimiothérapie et monothérapie jusqu'à progression de la maladie avec un maximum de 15 mois de traitement (CPB15+).

L'âge médian des patientes était de 60 ans dans les groupes CPP et CPB15 et de 59 ans dans le groupe CPB15+.

La majorité des patientes (83%) avaient un cancer épithélial de l'ovaire, 15% un cancer péritonéal primitif et 2% un cancer des trompes de Fallope.

Environ un tiers (34%) des patientes étaient à un stade FIGO III (tumeur limitée à l'abdomen) avec une résection optimale, 40% à un stade III avec une résection suboptimale et 26% à un stade IV (métastases à distance).

La majorité des patientes avait un adénocarcinome séreux (85%).

Environ 50% des patientes avaient un score de performance GOG de 0 à l'inclusion, 43% un score de 1 et 7% un score de 2.

Résultats sur le critère principal

Tableau 1 Survie sans progression, déterminée par les investigateurs, CPB15 vs CPP et CPB15+ vs CPP (données de progression CA-125 et, traitement hors protocole non censurés) : population ITT (analyse du 25 février 2010).

	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Patientes présentant un événement (progression de la maladie ou décès)	440 (70,4%)	435 (69,6%)	377 (60,5%)
Progression de la maladie*	425 (96,6%)	416 (95,6%)	353 (93,6%)
Décès*	15 (3,4%)	19 (4,4%)	24 (6,4%)
Survie sans progression (mois)			
Médiane	10,6	11,6	14,7
IC 95%	(9,8 ; 11,4)	(10,9 ; 12,5)	(13,6 ; 15,7)
Hazard ratio (relatif à CPP)		0,890	0,702
IC 95%		(0,779 ; 1,017)	(0,611 ; 0,806)
p-value unilatérale (log-rank)		0,0437	<0,0001

*pour une patiente présentant les 2 événements, seul l'événement survenu en premier a été pris en compte dans l'analyse

La survie sans progression a été de 14,7 mois dans le groupe AVASTIN concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie (CPB15+, schéma posologique retenu par l'AMM) versus 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe AVASTIN.

Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans progression entre les patientes ayant reçu AVASTIN uniquement concomitant à la chimiothérapie (CPB15) et ceux ayant la chimiothérapie seule.

Autres analyses :

L'analyse primaire de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (données de progression CA 125 et traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de

0,62 (IC 95 % : 0,52-0,75, $p < 0,0001$) quand le groupe CPB15+ est comparé au groupe CPP, avec une médiane de survie sans progression de 12,0 mois dans le groupe CPP et de 18,2 mois dans le groupe CPB15+.

L'analyse de la PFS déterminée par le comité de revue indépendant (traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,62 (IC 95 % : 0,50-0,77, $p < 0,0001$) quand le groupe CPB15+ est comparé au groupe CPP, avec une médiane de PFS de 13,1 mois dans le groupe CPP et de 19,1 mois dans le groupe CPB15+.

Le CBP15 n'ayant pas démontré de supériorité par rapport au bras CPP en termes de survie sans progression, aucune comparaison entre les groupes CPB15 et CPB15+ n'a été effectuée.

Résultats sur les critères secondaires

Survie globale

Lors de l'analyse finale de la survie globale du 26 août 2011, 46,9% des patients randomisés étaient décédés : 299 dans le bras CPP, 309 dans le bras CPB15 et 270 dans le bras CBP15+.

Aucune différence n'a été observée sur la survie globale entre chacun des deux groupes comparés et le groupe placebo : médiane de survie globale de 40,6 mois dans le groupe CPP versus de 38,8 mois dans le groupe CPB15 (HR = 1,07 ; IC95% : [0,91-1,25] ; $p=0,2197$) et de 43,8 mois dans le groupe CPB15+ (HR = 0,88 ; IC95% : [0,75-1,04] ; $p=0,0641$).

Pourcentage de réponse objective

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage de réponse objective entre chacun des deux groupes comparés et le groupe placebo : 63,4% dans le groupe CPP, de 66,2% dans le groupe CPB15 et de 66,0% dans le groupe CPB15+, NS).

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été évaluée à l'aide du questionnaire FACT-O. Chaque patiente répondait à ce questionnaire avant les cycles 1, 4, 7, 13, 21 puis 6 mois après l'arrêt des traitements. Le score global FACT-O TOI (Trial Outcome Index) qui comporte un total de 24 items est subdivisé en 3 sous-échelles : bien-être physique, bien-être fonctionnel et sous-échelle du cancer de l'ovaire. Pour être cliniquement significative, la différence de score FACT-O TOI doit être de 5 points au minimum.

L'analyse des résultats n'a pas montré de détérioration de la qualité de vie dans les groupes traités par bevacizumab par rapport au groupe traité par chimiothérapie seule.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe de traitement contenant du bevacizumab (13,7% dans le groupe CPB15, 16,4% dans le groupe CPB15 +) que dans le groupe chimiothérapie seule (9,7%).

La fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier a été plus élevée dans les groupes de traitement contenant AVASTIN que dans le groupe chimiothérapie seule notamment :

- les hémorragies : 36,7% dans le groupe CPB15+, 35,6% dans le groupe CPB15 versus 16% dans le groupe chimiothérapie seule).
- l'hypertension : 32,2% dans le groupe CPB15+, 23,6% dans le groupe CPB versus 13,5% dans le groupe chimiothérapie seule).
- les perforations gastro-intestinales : 2% dans le groupe CPB15+, 1,8% dans le groupe CPB15 versus 0,3% dans le groupe chimiothérapie seule).

07.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, à trois bras, a évalué l'effet de l'ajout du bevacizumab (AVASTIN) à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel versus cette même chimiothérapie seule, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV). AVASTIN a été administré selon deux schémas posologiques soit concomitant à la chimiothérapie (groupe CPB15) soit concomitant à la chimiothérapie puis poursuivi en monothérapie (groupe CPB15+).

Un total de 1 873 patientes a été randomisé (population ITT) :

- 625 dans le groupe contrôle (CPP) ;
- 625 dans le groupe bevacizumab en association à la chimiothérapie (CPB15) ;
- 623 dans le groupe bevacizumab en association à la chimiothérapie et monothérapie jusqu'à progression de la maladie avec un maximum de 15 mois de traitement (CPB15+).

L'âge médian des patientes était de 60 ans. La majorité des patientes (83%) avaient un cancer épithélial de l'ovaire, 15% un cancer péritonéal primitif et 2% un cancer des trompes de Fallope. Environ un tiers (34%) des patientes étaient à un stade FIGO III (tumeur limitée à l'abdomen) avec une résection optimale, 40% à un stade III avec une résection suboptimale et 26% à un stade IV (métastases à distance).

La survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 14,7 mois dans le groupe bevacizumab concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie (CPB15+, schéma posologique retenu par l'AMM) versus 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe bevacizumab.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement contenant bevacizumab (CPB15, CPB 15+) et le groupe chimiothérapie seule sur :

- la survie globale
- Le pourcentage de réponse globale
- la qualité de vie

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe de traitement contenant du bevacizumab (13,7% dans le groupe CPB15, 16,4% dans le groupe CPB15 +) que dans le groupe chimiothérapie seule (9,7%).

La fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier a été plus élevée dans les groupes de traitement contenant bevacizumab par rapport au groupe chimiothérapie seule notamment les hémorragies, l'hypertension artérielle et les perforations gastro-intestinales.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique est une combinaison de platine et de taxane habituellement le carboplatine et le paclitaxel. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

AVASTIN, administré d'abord en association à la chimiothérapie carboplatine + paclitaxel, puis poursuivi en monothérapie comme traitement d'entretien, constitue un traitement de première intention du cancer de l'ovaire aux stades FIGO IIIB, IIIC et IV.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer de l'ovaire est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet est important.
- ▀ Il existe une alternative médicamenteuse représentée par la chimiothérapie administrée seule et sans traitement d'entretien.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▀ Intérêt de santé publique :

Les cancers de l'ovaire, des trompes de fallope ou le cancer péritonéal primitif représentent des situations cliniques graves mais relativement peu fréquentes et constituent donc un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau représenté par les stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. » est modéré.

L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression de 4,1 mois dans le groupe AVASTIN concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule, absence d'impact sur la survie globale et sur le pourcentage de réponse objective), l'impact sur la morbi-mortalité est faible. AVASTIN ne présente pas d'impact sur la qualité de vie des patients traités. La transposabilité des données de l'étude pivot est satisfaisante.

Aussi, dans cette indication, AVASTIN serait en mesure de répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Au total, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité AVASTIN dans cette extension d'indication. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN est important dans l'indication de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de 1^{ère} ligne d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé (stade FIGO IIIB à IV), AVASTIN d'abord administré simultanément à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel puis poursuivi en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique.

09.3 Population cible

La population cible d'AVASTIN dans le traitement du cancer de l'ovaire de stade FIGO IIIB à IV, est représentée par les patientes en 1ère ligne de traitement. Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- en France, l'Institut National du Cancer estime qu'en 2011, 4 620 cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués en France métropolitaine³.
- environ trois quarts des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire l'était à un stade avancé (stades IIIB à IV)⁴.

La population cible d'AVASTIN dans sa nouvelle indication est donc de 3 460 patientes par an.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication.

³ INCa. La situation du cancer en France en 2011. 14 novembre 2011. Document disponible sur <http://www.e-cancer.fr>

⁴ HAS- INCa. Guide – Affection longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de l'ovaire. Janvier 2010.

Annexe 1

Tableau 2 Etude pivot GOG-0218 – Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

Principaux critères d'inclusion	Principaux critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none">Femmes âgées d'au moins 18 ans, avec un diagnostic histologique de cancer épithélial de l'ovaire, cancer péritonéal primitif ou cancer des trompes de Fallope, de stade FIGO III optimal (maladie résiduelle macroscopique \leq 1cm) ou suboptimal ($>$ 1cm) ou IV,Chirurgie de cytoréduction initiale ayant été réalisée entre 1 et 12 semaines avant l'inclusion dans l'étude,<ul style="list-style-type: none">Types histologiques : adénocarcinome séreux, adénocarcinome endométrioïde, adénocarcinome mucineux, carcinome indifférencié, adénocarcinome à cellules claires, carcinome mixte épithélial, carcinome à cellules transitionnelles, tumeur maligne de Brenner, ou adénocarcinome non spécifié par ailleurs,Statut de performance GOG⁵ de 0, 1 ou 2,Fonction rénale : créatinine \leq 1,5x la limite supérieure de la normale (LSN),Fonction hépatique : bilirubine \leq 1,5x LSN ; SGOT et phosphatase alcaline \leq 2,5x LSN,Paramètres de la coagulation : INR \leq 1,5 et temps de thromboplastine partiel $<$ 1,2x LSN,Fonction de la moelle osseuse : compte absolu de neutrophiles \geq 1 500/μL,<ul style="list-style-type: none">Plaquettes \geq 100 000/μL.	<ul style="list-style-type: none">Patientes ayant déjà reçu un traitement par bevacizumab ou un traitement anticancéreux systémique pour le cancer de l'ovaire (ex : chimiothérapie, traitement par anticorps monoclonal, traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase, traitement hormonal) ou une radiothérapie à l'abdomen ou au pelvis,Patientes avec un cancer autre qu'ovarien (avec certaines exceptions pour les cancers avec une très faible probabilité de récurrence) dans les 5 ans avant la randomisation,<ul style="list-style-type: none">Patientes enceintes ou allaitantes,Patientes présentant des plaies graves non cicatrisées, ulcères ou fractures des os,Patientes ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou thrombotiques,Patientes atteintes d'une maladie du système nerveux central,<ul style="list-style-type: none">Patientes atteintes d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative (y compris hypertension non contrôlée),Patientes présentant une protéinurie cliniquement significative,Femme en âge de procréer ne souhaitant pas de contraception (durant l'étude et 6 mois après),<ul style="list-style-type: none">Obstruction gastro-intestinale,Hypersensibilité connue au bevacizumab.

Classification FIGO :

4 catégories classées de I à IV :

- stade FIGO I : tumeur limitée aux ovaires ;
- stade FIGO II : tumeur limitée au pelvis ;
- stade FIGO III : tumeur limitée à l'abdomen (III A : extension péritonéale extra-pelviennne microscopique, III B extension péritonéale extra-pelviennne $<$ 2 cm, III C : extension péritonéale extra-pelviennne $>$ 2 cm ou adénopathies régionales) ;
- stade FIGO IV : métastases à distance.

⁵ Le statut de performance GOG est défini comme suit :

0 - pleinement active, activités quotidiennes sans aucune restriction.

1 - non hospitalisée, limitée lors d'une activité intense

2 - non hospitalisée et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alitée moins de 50% du temps éveillé.

3 – capacité limitée pour les soins quotidiens, alitée plus de 50% du temps éveillé.

4 – handicap total, aucune autonomie.