

Guide d'utilisation du bévacicumab (Avastin®)
pour le traitement du cancer colorectal métastatique

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Janvier 2006

Direction de la lutte contre
le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la Liste de médicaments - établissements prévue à l'article 116 de la Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux, lequel constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

GUIDE D'UTILISATION DU BÉVACIZUMAB (AVASTIN®) POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

RÉSUMÉ

Au cours des dernières décennies, la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a reposé sur le fluorouracile (5-FU) avec ou sans leucovorin (LV). Peu de progrès ont été accomplis sur le plan clinique durant cette période. L'arrivée de l'irinotécan (CPT-11) et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique a constitué une percée majeure. L'inhibition spécifique du facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) avec le bévacizumab est l'une des nouvelles approches les plus prometteuses. Le bévacizumab a été approuvé par Santé Canada en septembre 2005 en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

Bon nombre de conclusions peuvent être tirées des études portant sur le bévacizumab. Lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique à base de 5-FU/LV, le bévacizumab améliore les résultats cliniques, dont la survie médiane. Il est actif en deuxième intention chez des patients n'ayant pas reçu de bévacizumab en première intention. Les études n'ont pas démontré d'activité du bévacizumab en monothérapie. Il n'y a pas de données probantes justifiant l'utilisation de bévacizumab en troisième intention ou plus.

Des effets indésirables particuliers sont associés à l'administration de bévacizumab, le plus fréquent étant l'hypertension de grade 3. Elle est généralement bien contrôlée avec la prise de médication standard. L'incidence d'événements thromboemboliques artériels est augmentée chez les patients recevant du bévacizumab et nécessite une attention particulière, surtout chez les patients de 65 ans et plus, et ceux ayant des antécédents d'athérosclérose. Bien que rares, des perforations intestinales ont été rapportées parmi les patients ayant été traités avec le bévacizumab et ont été fatales dans quelques cas.

Après analyse des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, pour le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique :

- d'offrir le bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines en première intention en association avec une combinaison de 5-FU/LV et d'irinotécan (IFL ou FOLFIRI) (recommandation de grade A) ;
- de considérer comme une option acceptable en première intention :
 - o le FOLFOX + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines chez les patients ne pouvant pas recevoir de l'irinotécan (données non publiées¹);
 - o le 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines (recommandation de grade A). Cette recommandation s'applique seulement chez les patients ne pouvant pas recevoir de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine ;

¹ À confirmer lors de la publication d'études à venir.

- de considérer comme une option thérapeutique l'utilisation de bévacizumab à 10 mg/kg aux deux semaines en deuxième intention en association avec une chimiothérapie comportant du 5-FU/LV et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan chez les patients n'ayant pas reçu de bévacizumab antérieurement (données non publiées);
- de ne pas utiliser le bévacizumab après la deuxième intention de traitement (données préliminaires non publiées) ;
- de ne pas utiliser le bévacizumab en monothérapie (données non publiées) ;
- de porter une attention particulière aux effets indésirables rares mais graves associés à l'utilisation du bévacizumab, particulièrement les événements thromboemboliques artériels et les perforations intestinales, et d'informer les patients des risques potentiels du traitement.

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

SUMMARY

For several years, the systemic treatment of patients with metastatic colorectal cancer was based on 5-fluorouracil (5-FU) with or without leucovorin (LV). The first breakthrough occurred with the addition of irinotecan (CPT-11) and oxaliplatin, setting new combinations of drugs as standard of care. The specific inhibition of the vascular endothelial growth factor (VEGF) with bevacizumab is a very promising new approach. In September 2005, it was approved by Health Canada in combination with a fluoropyrimidine-based chemotherapy, for first line treatment of metastatic colorectal cancer.

Evaluation of available data on the use of bevacizumab in metastatic colorectal cancer lead to the following conclusions :

1. When used in combination with 5-FU/LV-based first line therapy, bevacizumab improves clinical outcomes including median survival.
2. It is active in second line treatment in patients who had never been exposed to it previously.
3. There is no data to support its use as a monotherapy or in third line therapy regimens.

Specific bevacizumab related adverse reactions have been identified, the most common being grade 3 hypertension. However, it is well controlled with standard medication. Other side effects requiring special attention include arterial thromboembolic events, especially in patients 65 years of age or older and those with history of atherosclerosis. Also, however rare, is the risk of intestinal perforation with possible death.

Based on the analysis of available evidence, the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* recommends for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

- That bevacizumab at 5 mg/kg every two weeks in association with a first line chemotherapy regimen of 5-FU/LV and irinotecan (IFL or FOLFIRI) be offered to patients (grade A recommendation)
- To consider as acceptable first line treatment options:
 - o FOLFOX + bevacizumab at 5 mg/kg every two weeks in patients who could not receive irinotecan (unpublished data²)
 - o 5-FU/LV + bevacizumab at 5 mg/kg every two weeks (grade A recommendation). This recommendation is applicable only in patients who could not receive irinotecan or oxaliplatin.
- To consider as a therapeutic option the use of bevacizumab at 10 mg/kg every two weeks in association with a second line chemotherapy regimen of 5-FU/LV plus oxaliplatin or irinotecan in patients unexposed to first line bevacizumab (unpublished data)
- To not use bevacizumab after second line treatment (unpublished preliminary data)

² To be confirmed with the publication of forthcoming studies.

- To not use bevacizumab as a single agent (unpublished data)
- To pay special attention to rare but serious adverse events due to bevacizumab, specially arterial thromboembolic events and the risk of intestinal perforations. Therefore, patients should be informed about such potential risks.

GUIDE D'UTILISATION DU BÉVACIZUMAB (AVASTIN®) POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer le rôle du bévacizumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

2. INTRODUCTION

En 2005, au Québec, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 5000 nouveaux cas de cancer colorectal seront diagnostiqués (2700 hommes et 2300 femmes) et que 2350 personnes en décéderont (1250 hommes et 1100 femmes) (1). Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer. Le risque d'en être atteint augmente vers 40 ans et continue de s'accroître avec l'âge (2). L'âge médian à la présentation est de 72 ans.

Les cancers colorectaux sont des adénocarcinomes dans 90 à 95 % des cas (2, 3). Les taux de survie à cinq ans et à dix ans sont respectivement de 63 % et de 57 % (4). Ils dépendent du stade et du grade histologique au moment du diagnostic (2). Si le cancer est détecté au stade précoce (stade I), le taux de survie à cinq ans est de 90 % (2, 4-6). Il chute à 67 % si la tumeur s'est étendue aux organes adjacents ou aux ganglions lymphatiques et à 9 % s'il y a des métastases à distance (2, 4-6). Aux États-Unis³, de 1995 à 2001, 39 % des patients diagnostiqués avec un cancer du côlon ou du rectum avaient une maladie localisée, 38 % présentaient des atteintes régionales et 19 % présentaient des métastases à distance (5). Le stade n'était pas disponible pour 5 % des patients.

Pendant plusieurs décennies, la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a reposé sur le fluorouracile (5-FU) avec ou sans leucovorin (LV) (6). Peu de progrès ont été faits sur le plan clinique pendant cette période. L'arrivée de l'irinotécan (CPT-11) et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique a constitué une percée majeure. La survie médiane globale, qui était de 12 mois avec des chimiothérapies à base de 5-FU/LV il y a quelques années, atteint maintenant 21,5 mois (6, 7). En première intention, la valeur thérapeutique de régimes comme le 5-FU/LV, le FOLFOX (5-FU/LV en perfusion continue et oxaliplatine), le FOLFIRI (5-FU/LV en perfusion continue et irinotécan) et l'IFL (irinotécan, 5-FU/LV en bolus) ou de la capécitabine en monothérapie, est bien établie (6, 8, 9).

Le développement d'agents ciblés constitue une nouvelle étape importante de l'évolution du traitement systémique du cancer colorectal métastatique. L'inhibition spécifique du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (*epidermal growth factor receptor*, HER-1, EGFR) et du facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) sont les approches les plus prometteuses. Les anticorps monoclonaux cétuximab et bévacizumab ciblent respectivement l'EGFR et le VEGF.

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique (10). Il inhibe la liaison du VEGF et de ses récepteurs (VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (KDR, flk-1))(11). Le VEGF est le facteur angiogénique le plus puissant et le plus spécifique et est un régulateur crucial de l'angiogenèse normale et pathologique (11, 12). En plus d'agir au niveau de l'angiogenèse, le bévacizumab altérerait la

³ Les statistiques proviennent de neuf régions participant au programme *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), soit San Francisco, le Connecticut, Détroit, Hawaii, l'Iowa, le Nouveau-Mexique, Seattle, l'Utah et Atlanta.

vascularisation tumorale et diminuerait la pression interstitielle normalement élevée dans les tumeurs, ce qui permettrait aux agents de chimiothérapie de rejoindre plus facilement les cellules tumorales (13, 14).

En février 2004, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé le bévacizumab et Santé Canada lui a emboîté le pas le 9 septembre 2005 en lui accordant un avis de conformité (15, 16). Le bévacizumab est approuvé en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (16).

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en décembre 2005 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *MEDLINE PubMed* et les mots clés *bevacizumab* et *Avastin*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives de phases II et III. Les études rétrospectives, celles à caractère économique et celles portant sur d'autres sièges tumoraux que le côlon et rectum n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors de la réunion annuelle et du symposium sur les cancers gastro-intestinaux de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2005 ont été revus. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées de phase II ou d'études de phase III ont été retenus.

Les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France, FNCLCC) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique. Seules les publications en anglais ou en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour la rédaction des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). Un niveau de données probantes n'est attribué qu'aux articles originaux. Conséquemment, un grade n'est attribué qu'aux recommandations fondées sur des données probantes publiées. Les données tirées d'abrégés de communication devront être confirmées lors de leur publication.

Un groupe d'experts a été constitué par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie pour analyser les données probantes disponibles et établir un consensus appuyé sur celles-ci. La section 4.2 a été rédigée en adaptant avec permission le texte du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (www.pgtm.qc.ca) *BEVACIZUMAB (AVASTIN^{MD}) dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Évaluation complète*. Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie a révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document. Le présent guide porte uniquement sur la valeur thérapeutique du produit.

4. RÉSULTATS

4.1 Résultats de la recherche de la documentation scientifique

La recherche méthodologique a permis d'identifier deux articles présentant différents résultats d'une même étude randomisée de phase III (17, 18) et deux articles présentant les résultats d'études randomisées de phase II (19, 20). De plus, une analyse combinée des deux études de phase II (19, 20) et d'un bras de l'étude de phase III (17) a été publiée (21).

Deux abrégés présentant les résultats d'une même étude de phase III ont été considérés (22, 23). Un article présentant les résultats préliminaires de cette même étude a été rejeté parce qu'il reprenait des données présentées sous forme d'abrégés en 2003 et 2004 et non l'étude elle-même (24). Quatre abrégés portant sur les résultats de deux études randomisées de phase II présentés dans le cadre du symposium sur les cancers gastro-intestinaux et de la réunion annuelle de l'ASCO en 2005 ont été répertoriés (25-28). L'abrégé de l'étude TREE2 présenté lors du symposium sur les cancers gastro-intestinaux (25) a été rejeté parce que les résultats de celui présenté à la réunion annuelle étaient plus récents (27). Les deux abrégés de l'étude de Saltz *et al.* comparant la combinaison de bévacizumab et de cétuximab avec ou sans irinotécan ont été rejetés parce que la randomisation visait l'irinotécan et que l'étude n'apportait pas d'information utile pour répondre à la question clinique du présent guide (26, 28). Un abrégé présentant les résultats d'une analyse combinée de l'incidence d'événements thromboemboliques artériels dans cinq études randomisées portant sur l'utilisation de bévacizumab avec la chimiothérapie dans différents sièges tumoraux a aussi été considéré (29).

Les guides de pratique du NCCN sur le cancer du côlon et du rectum (8, 9) et un consensus d'experts de la revue médicale *Acta Oncologica* ont été répertoriés (30). Ce dernier a été rejeté parce que des données probantes importantes concernant la valeur clinique du bévacizumab ont été publiées après le consensus d'experts.

4.2 Résultats de la revue des données probantes

4.2.1 Première intention de traitement en maladie métastatique

4.2.1.1 Étude de phase III

Une seule étude de phase III a été publiée à ce jour (17, 18). Les patients éligibles devaient avoir un carcinome colorectal métastatique et une maladie mesurable. Ils devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un statut de performance ECOG⁴ de 0 ou 1 et avoir une espérance de vie de plus de trois mois. Ils ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie pour une thérapie métastatique mais l'utilisation de chimiothérapie adjuvante ou radiosensibilisante à base de 5-FU était permise si elle avait eu lieu plus de 12 mois avant la randomisation.

Les patients étaient randomisés à recevoir une chimiothérapie d'IFL avec placebo, IFL + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines ou 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines. Les traitements étaient administrés pour un maximum de 96 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'observation d'une toxicité inacceptable. Après une analyse intérimaire planifiée après la randomisation de 300 patients (réalisée après n = 313), la randomisation des patients dans le groupe recevant 5-FU/LV + bévacizumab a été arrêtée parce que l'innocuité de l'IFL + bévacizumab était acceptable, laissant seulement les deux groupes avec IFL. Ces résultats ont été publiés en 2004 (données probantes de niveau I) (17). Les données du groupe 5-FU/LV + bévacizumab (n = 110) ont été rapportées dans une autre publication, en 2005 (données probantes de niveau III) (18). Cette analyse n'avait pas été planifiée.

⁴ ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

L'objectif principal de l'étude était de mesurer la durée de la survie globale, sans égard aux traitements subséquents. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, les taux de réponses, la durée de la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques des deux groupes de patients.

Neuf cent vingt-trois patients (923) ont été randomisés dans l'étude dont 813 dans les bras avec IFL, soit 411 dans le groupe IFL + placebo et 402 dans le groupe IFL + bévaccizumab. L'âge moyen était de 59,2 ans et de 59,5 ans, respectivement. La durée médiane de traitement a été de 27,6 semaines dans le groupe IFL + placebo et de 40,4 semaines dans le groupe IFL + bévaccizumab. L'intensité des doses reçues était similaire dans les deux groupes (78 % pour IFL + placebo et 73 % pour IFL + bévaccizumab). Le traitement de deuxième intention offert aux deux groupes de patients était comparable. La survie médiane a été statistiquement supérieure pour le groupe IFL + bévaccizumab (20,3 mois *versus* 15,6 mois), correspondant à une réduction du risque de décès de 34 % (*hazard ratio* (HR) : 0,66, $p < 0,001$) (voir Tableau 1). La survie à un an est évaluée à 74,3 % pour le groupe IFL + bévaccizumab et à 63,4 % pour le groupe témoin ($p < 0,001$).

La survie sans progression a été de 10,6 mois pour le groupe IFL + bévaccizumab et 6,2 mois pour le groupe témoin (HR : 0,54, $p < 0,001$). Le taux de réponse et la durée médiane de réponse étaient supérieurs pour le groupe IFL + bévaccizumab. Le seul effet indésirable de grade 3 ou 4 dont l'incidence était statistiquement significative entre les deux groupes a été l'hypertension de grade 3, qui a été plus fréquemment observée chez les patients du groupe IFL + bévaccizumab (11 % *versus* 2,3%, $p < 0,01$). L'hypertension a été contrôlée avec l'administration d'agents antihypertenseurs oraux standard comme les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des diurétiques et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement avec le bévaccizumab, de crise hypertensive ou de décès chez les patients du groupe IFL + bévaccizumab. Une perforation gastro-intestinale a été observée chez six patients (1,5 %) du groupe IFL + bévaccizumab et a entraîné le décès d'un d'entre eux. Aucune perforation gastro-intestinale n'a été observée chez les patients du groupe témoin.

Les résultats du groupe de patients randomisés avant l'analyse intérimaire dans le groupe 5-FU/LV + bévaccizumab ($n = 110$) ont été comparés à ceux randomisés pendant la même période dans le groupe IFL + placebo ($n = 100$) (18). Le groupe 5-FU/LV + bévaccizumab avait été prévu pour garantir un groupe comparatif dans la situation où le régime IFL + bévaccizumab se serait avéré trop toxique. La survie médiane a été de 18,3 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévaccizumab et de 15,1 mois pour le groupe IFL + placebo (HR : 0,82, $p = 0,2521$) (voir Tableau 1). La survie sans progression a été de 8,8 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévaccizumab et 6,8 mois pour le groupe IFL + placebo (HR : 0,86, $p = 0,4192$). Le taux de réponse et la durée médiane de réponse étaient comparables entre les deux groupes. L'analyse d'innocuité a pu être réalisée chez les 98 patients du groupe IFL + placebo et les 109 patients du groupe 5-FU/LV + bévaccizumab ayant reçu au moins un traitement. L'hypertension de grade 3 a été plus fréquente dans le groupe 5-FU/LV + bévaccizumab (18,3 % *versus* 3,1 %). Aucune perforation gastro-intestinale n'a été observée dans les deux groupes.

Tableau 1 : Résultats de l'étude randomisée de phase III de Hurwitz *et al.* (17, 18)

	Hurwitz <i>et al.</i> 2004		Hurwitz <i>et al.</i> 2005	
	IFL + placebo	IFL + bévacicumab	IFL + placebo	5-FU/LV + bévacicumab
Nombre de patients	411	402	100	110
Taux de réponse (%)	34,8	44,8	37,0	40,0
	p = 0,004		p = 0,6556	
Survie médiane (mois)	15,6	20,3	15,1	18,3
	HR : 0,66 ; p < 0,001		HR : 0,82 ; p = 0,2521	
Temps médian jusqu'à la progression (mois)	6,2	10,6	6,8	8,8
	HR : 0,54 ; p < 0,001		HR : 0,86 ; p = 0,4192	
Durée médiane de la réponse (mois)	7,1	10,4	7,2	8,5
	HR : 0,62 ; p = 0,001		p non disponible	
Survie à un an (%)	63,4	74,3	non disponible	
	p < 0,001			
Effets indésirables de grades 3 et 4 (%)*	74,0	84,9	81,6	77,1
	p < 0,01		p non disponible	
Hypertension de grade 3 (%)*	2,3	11,0	3,1	18,3
	p < 0,01		p non disponible	

* L'analyse d'innocuité de IFL + placebo versus 5-FU/LV + bévacizumab portait respectivement sur 98 et 109 patients.

4.2.1.2 Études randomisées de phase II

4.2.1.2.1 Études publiées

Les résultats d'une première étude de phase II ont été publiés par Kabbinar *et al.* en 2003 (données probantes de niveau II) (19). Les auteurs ont évalué l'association de 5-FU/LV + bévacizumab à deux dosages différents en comparaison au 5-FU/LV (groupe témoin) chez des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique et ayant un statut de performance ECOG de 0 ou 1. La chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU était permise si elle avait été achevée plus de 12 mois avant la randomisation. Les doses de 5-FU/LV étaient administrées selon le protocole de Roswell Park (31). Le 5-FU/LV était administré hebdomadairement, les six premières semaines d'un cycle de huit semaines et ce, pendant six cycles ou jusqu'à la progression de la maladie. Le bévacizumab était administré aux deux semaines à raison de 5 ou 10 mg/kg, pendant 48 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie. Les patients du groupe témoin qui progressaient pouvaient recevoir le bévacizumab seul à raison de 10 mg/kg aux deux semaines, ce qu'on fait 22 patients (61 %). Les patients des groupes recevant le bévacizumab qui obtenaient une réponse après la fin du protocole pouvaient continuer de recevoir le bévacizumab seul.

Les objectifs primaires de l'étude étaient le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et le taux de réponse. Les objectifs secondaires étaient la survie globale et la durée de la réponse.

Au total, 104 patients ont participé à l'étude. Les principales différences entre les groupes, rapportées au Tableau 2, ce situaient au niveau de la proportion d'hommes, de la proportion de patients ayant des métastases hépatiques ou pulmonaires et de la proportion de patients ayant une hypo-albuminémie (taux sérique inférieur à 3 g/dl) à la base.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de l'étude de Kabbinar *et al.* 2003 (19)

Caractéristiques	Groupe témoin (5-FU/LV) (n = 36)	5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg (n = 35)	5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg (n = 33)	Tous les patients (n = 104)
Sexe				
Hommes	75 %	49 %	46 %	57 %
Femmes	25 %	51 %	54 %	43 %
Statut ECOG				
0	61 %	60 %	54 %	59 %
1	39 %	40 %	42 %	40 %
2	0 %	0 %	3 %	1 %
Sites des métastases				
Foie	69 %	83 %	82 %	78 %
Poumons	22 %	40 %	36 %	33 %
Foie et poumons	11 %	26 %	24 %	20 %
Taux sérique d'albumine < 3 g/dl	6 %	17 %	15 %	13 %

Seulement 27 des 104 patients de l'étude ont complété les six cycles de traitement prévus et seulement 18 patients ont complété la période de suivi post-traitement. Le nombre médian de doses reçues a été plus grand dans le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg. Le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie a été de 5,2 mois pour le groupe 5-FU/LV, de 9,0 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg (HR *versus* le groupe témoin : 0,46, $p = 0,005$) et de 7,2 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg (HR *versus* le groupe témoin : 0,66, $p = 0,217$) (voir Tableau 3). Le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie a été de 7,4 mois pour les deux groupes de 5-FU/LV + bévacicumab combinés (HR *versus* le groupe témoin : 0,54, $p = 0,013$). Après avoir contrôlé pour les effets de l'albumine sur le temps jusqu'à la progression, les auteurs ont observé une diminution de 61 % du risque de progression pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg ($p = 0,002$) et de 46 % groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg ($p = 0,052$).

Les taux de réponses rapportés ont été de 17 % pour le groupe témoin, de 40 % pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg ($p = 0,029$), de 24 % groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg ($p = 0,434$) et de 32 % pour les deux groupes 5-FU/LV + bévacicumab combinés ($p = 0,086$). Par rapport au groupe témoin, la seule différence statistiquement significative observée quant au taux de réponse a donc été celle du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg.

La survie médiane a été de 13,8 mois pour le groupe témoin, de 21,5 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg et de 16,1 mois groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg. Même si les données de survie de 46 % des patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg ont été censurées, le suivi dépassait la survie médiane de 21,5 mois observée chez ce groupe de patients.

Cinquante (50) patients sont décédés pendant l'étude, dont trois pour des causes autres que la progression de la maladie, soit : mucosite, diarrhée et neutropénie (patient du groupe témoin), détresse respiratoire (patient du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg) et embolie pulmonaire (patient du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents dans les groupes recevant le bévacicumab (groupe témoin ; 19 patients ; groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg : 26 patients ; groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg : 25 patients). Dans tous les groupes, le

principal effet indésirable de grade 3 ou 4 observé a été la diarrhée (13, 10 et 10 patients, respectivement). De l'hypertension de grade 3 ou 4 a été rapportée chez huit patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 10 mg/kg, trois du groupe 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg et aucun du groupe témoin.

Le groupe de Kabbinavar, dans le cadre d'une étude dont les résultats ont été publiés en 2005, a évalué l'association du bévacicumab au 5-FU/LV par rapport au 5-FU/LV + placebo chez des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique n'ayant jamais été traités et qui n'étaient pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base d'irinotécan (données probantes de niveau II) (20). Pour être admissibles, les patients devaient avoir au moins un des critères suivants : être âgés d'au moins 65 ans, avoir un statut de performance ECOG de 1 ou 2, un taux d'albumine $\leq 3,5$ g/dl ou avoir reçu une radiothérapie pelvienne ou abdominale antérieure. Les doses de 5-FU/LV étaient administrées selon le protocole Roswell Park (31), hebdomadairement, les six premières semaines d'un cycle de huit semaines et ce, pour un maximum de 96 semaines. Le placebo ou le bévacicumab à 5 mg/kg étaient administrés aux deux semaines par voie intraveineuse.

L'objectif primaire de l'étude était la durée de la survie globale. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse, la durée de la réponse et la qualité de vie. L'innocuité a été également évaluée.

Deux cent neuf (209) patients ont été randomisés dans l'étude, soit 105 dans le groupe 5-FU/LV + placebo et 104 dans le groupe 5-FU/LV + bévacicumab. Les deux groupes étaient similaires sauf pour l'hypoalbuminémie qui était plus fréquente dans le groupe placebo (49 % des patients *versus* 42 %). L'âge moyen était de 70,7 ans dans le groupe témoin et de 71,3 ans dans le groupe 5-FU/LV + bévacicumab. La majorité des patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, seulement 6 % des patients du groupe témoin et 8 % de ceux du groupe 5-FU/LV + bévacicumab ayant un ECOG de 2. La durée médiane de traitement a été de 23 semaines pour le groupe 5-FU/LV + placebo et de 31 semaines pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab. Les intensités de doses reçues étaient semblables dans les deux groupes (92 % *versus* 84 %, respectivement). Cinquante pour cent (50 %) des patients dans chacun des groupes ont ensuite poursuivi avec un traitement de chimiothérapie. Plus de patients du groupe placebo auraient reçu de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine.

La survie médiane globale a été de 16,6 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 12,9 mois pour le groupe témoin (HR : 0,79, $p = 0,16$) (voir Tableau 3). La survie sans progression de la maladie a été de 9,2 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 5,5 mois pour le groupe témoin ($p = 0,0002$). Le taux de réponse et la durée des réponses ont été supérieurs pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Le bévacicumab n'a pas eu d'effet néfaste sur la qualité de vie des patients et a même permis de retarder la détérioration de la qualité de vie (HR : 0,66, $p = 0,016$). L'analyse d'innocuité a porté sur 104 patients du groupe témoin et 100 patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 de l'ordre de 16 % a été rapportée dans le groupe 5-FU/LV + bévacicumab. L'hypertension de grade 3 a été plus fréquente chez les patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab mais a été contrôlée par la prise de médication orale et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. Deux patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab (2 %) ont souffert d'une perforation intestinale de grade 3 ou 4. L'un d'entre eux en est décédé. Des effets indésirables ayant entraîné la mort ont été rapportés chez 4 % des patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab et 7 % de ceux du groupe témoin.

Tableau 3 : Résultats des études de phase II randomisées de Kabbinar *et al.* (19, 20)

	Kabbinar <i>et al.</i> 2003			Kabbinar <i>et al.</i> 2005	
	5-FU/LV	5-FU/LV + bévacicumab 5 mg/kg	5-FU/LV + bévacicumab 10 mg/kg	5-FU/LV + placebo	5-FU/LV + bévacicumab
Nombre de patients	36	35	33	105	104
Taux de réponse (%)	17	40 P = 0,029	24 p = 0,434	15,2 p = 0,055	26,0
Survie médiane (mois)	13,8	21,5 p non disponible	16,1	12,9 HR : 0,79 ; p = 0,16	16,6
Temps médian jusqu'à la progression (mois)	5,2	9,0 p = 0,005	7,2 p = 0,217	5,5 HR : 0,50 ; p = 0,0002	9,2
Durée médiane de la réponse (mois)		non disponible		6,8 HR : 0,42 ; p = 0,088	9,2
Effets indésirables de grades 3 et 4 (%)*	54	74 p non disponible	78	71 p non disponible	87
Hypertension de grade 3 ou 4 (%)**	0	9 p non disponible	23	3 p non disponible	16

* Dans l'étude publiée en 2003, l'analyse d'innocuité de 5-FU/LV *versus* 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg *versus* 5-FU/LV + bévacizumab à 10 mg/kg portait respectivement sur 35, 35 et 32 patients. Dans l'étude publiée en 2005, l'analyse d'innocuité de 5-FU/LV + placebo *versus* 5-FU/LV + bévacizumab portait respectivement sur 104 et 100 patients.

** Aucun cas d'hypertension de grade 4 n'a été rapporté dans l'étude publiée en 2005.

4.2.1.2.2 Étude non publiée

Hochster *et al.* ont présenté à la réunion annuelle de l'ASCO en 2005 les résultats préliminaires de l'étude randomisée de phase II TREE2 ayant comparé des régimes de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou de fluoropyrimidines en association avec le bévacizumab (27). L'étude a comparé trois schémas à base d'oxaliplatine, soit le FOLFOX6 modifié, le CapOx modifié et un schéma FLOX modifié appelé bFOL auxquels était ajouté le bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines (FOLFOX6 et bFOL) ou à 7,5 mg/kg aux trois semaines (CapOx) (27). Les taux de réponse rapportés ont été de 49 %, 43 % et 34 % pour mFOLFOX + bévacizumab, mCapOx + bévacizumab et bFOL + bévacizumab, respectivement. Le taux de perforations intestinales associées à l'utilisation de bévacizumab a été de 3 % dans chacun des bras de TREE2. Des cas d'hypertension de grade 3 ou 4 ont été rapportés pendant les 12 premières semaines de traitement chez 8 %, 7 % et 6 % des patients traités avec le mFOLFOX + bévacizumab, le mCapOx + bévacizumab et le bFOL + bévacizumab, respectivement.

4.2.1.3 Analyse combinée

En 2005, Kabbinar *et al.* ont publié les résultats d'une analyse combinée d'efficacité comparant 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg (n = 249) à un groupe témoin (n = 241) composé de patients ayant reçu le 5-FU/LV (n = 141) ou l'IFL (n = 100) (données probantes de niveau II) (21). Les données primaires d'efficacité utilisées provenaient de l'étude de Hurwitz *et al.* (17) et des autres études de Kabbinar *et al.* (19, 20). Les objectifs de l'analyse étaient le taux de réponse, le temps jusqu'à la progression de la maladie et la survie globale.

Le groupe témoin et le groupe 5-FU/LV + bévacicumab étaient comparables. L'âge médian des deux groupes de patients était de 67,0 ans. La majorité des patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (97,5 % et 96,4 %, respectivement). Les résultats de l'analyse combinée sont présentés au Tableau 4. Les résultats rapportés pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab se sont avérés statistiquement supérieurs à ceux du groupe témoin (5-FU/LV ou IFL) et ce, en termes de taux de réponse (34,1 % *versus* 24,5 %, $p = 0,019$), de temps médian jusqu'à la progression (8,8 mois *versus* 5,6 mois, HR : 0,63, $p = 0,0001$) et de survie médiane (17,9 mois *versus* 14,6 mois, HR : 0,74, $p = 0,008$).

Le principal effet indésirable de grade 3 ou 4 rapporté a été la diarrhée (37 % *versus* 34 %, respectivement). La leucopénie de grade 3 ou 4 a été plus fréquente chez les patients du groupe témoin (19 % *versus* 5 %) alors que l'hypertension de grade 3 a été plus fréquente chez ceux du groupe 5-FU/LV + bévacicumab (16 % *versus* 3 %).

Tableau 4 : Résultats de l'analyse combinée de Kabbinar *et al.* (21)

	Groupe témoin (5-FU/LV ou IFL)	5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg
Nombre de patients	241	249
Taux de réponse (%)*	24,5	34,1
	$p, \chi^2 = 0,019$	
Survie médiane (mois)	14,6	17,9
	HR : 0,74 ; $p = 0,008$	
Temps médian jusqu'à la progression (mois)	5,6	8,8
	HR : 0,63 ; $p = 0,0001$	
Effets indésirables de grades 3 et 4 (**)	73	81
	p non disponible	
Hypertension de grade 3 (**)	3	16
	p non disponible	
Leucopénie de grades 3 et 4 (**)	19	5

* Le taux de réponses complètes a été de 0,8 % dans le groupe témoin et de 2,4 % dans le groupe 5-FU/LV + bévacicumab.
 ** Les données d'innocuité portent sur 237 du groupe témoin et 244 patients du groupe 5-FU/LV + bévacicumab.

4.2.2 Deuxième intention de traitement en maladie métastatique

4.2.2.1 Étude de phase III (non publiée)

Giantonio *et al.* ont présenté les résultats préliminaires de l'étude ECOG3200 lors de la réunion annuelle et du symposium sur les cancers gastro-intestinaux de l'ASCO en 2005 (22, 23). Cette étude comporte trois bras, soit A) FOLFOX4 + bévacizumab à 10 mg/kg aux deux semaines (n = 290), B) FOLFOX4 (n = 289) et C) bévacizumab à 10 mg/kg aux deux semaines en monothérapie (n = 243). Elle ciblait des patients ayant un cancer colorectal métastatique réfractaire ou récidivant. Ils devaient avoir été traités avec une fluoropyrimidine et de l'irinotécan, seuls ou en combinaison, avoir un statut de performance ECOG inférieur ou égal à 2 et ne jamais avoir été traité avec le bévacizumab.

L'objectif primaire de l'étude était de mesurer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la survie sans progression et l'innocuité. Le bras bévacizumab seul a été interrompu après la première analyse intérimaire en raison d'une efficacité inférieure au bras FOLFOX4. Les trois groupes étaient comparables quant à la proportion d'hommes, à l'âge médian et au statut de performance ECOG. Ces données démographiques de même que les résultats de l'études sont présentés au Tableau 5.

Le suivi médian a été de 18,7 mois. La survie médiane a été de 12,5 mois pour le groupe FOLFOX4 + bévacizumab et de 10,7 mois pour le groupe FOLFOX4 ($p = 0,0024$). Elle a été de 10,2 mois pour le groupe bévacizumab. La survie médiane sans évolution de la maladie a été de 7,4 mois pour le groupe FOLFOX4 + bévacizumab et de 5,5 mois pour le groupe FOLFOX4 ($p = 0,0003$). Elle a été de 3,5 mois pour le groupe bévacizumab. L'hypertension de grade 3 a été rapportée chez 5,2 %, 1,7 % et 6,8 % des patients des groupes A, B et C, respectivement.

Tableau 5 : Résultats de l'étude randomisée de phase III ECOG3200 de Giantonio *et al.* (22, 23)

	A : FOLFOX4 + bévacizumab à 10 mg/kg	B : FOLFOX4	C : bévacizumab à 10 mg/kg
Caractéristiques des patients			
Nombre de patients	290	289	243
Âge médian (ans)	62,0	61,4	59,6
Proportion d'hommes (%)	60,1	60,9	58,9
Statut de performance ECOG			
0 (%)	48,4	51,6	48,2
1 (%)	46,7	42,9	44,0
2 (%)	4,8	5,5	7,8
Résultats cliniques			
Survie médiane (mois)	12,5	10,7	10,2
A versus B : p = 0,0024 ; autres p non disponibles			
Temps médian jusqu'à la progression (mois)	7,4	5,5	3,5
A versus B : p = 0,0003 ; autres p non disponibles			
Effets indésirables			
Hypertension de grade 3 (%)	5,2	1,7	6,8
Hypertension de grade 4 (%)	1,0	< 1,0	0
Neuropathie sensorielle de grade 3 (%)	14,9	8,4	< 1,0
Neuropathie sensorielle de grade 4 (%)	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Hémorragie de grade 3 (%)	3,1	< 1,0	2,1
Hémorragie de grade 4 (%)	< 1,0	0	0
Thrombose/embolie de grade 3 (%)	3,1	1,1	0
Thrombose/embolie de grade 4 (%)	< 1,0	1,4	< 1,0

4.3 Recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts

4.3.1 National Comprehensive Cancer Network

Le NCCN reconnaît comme acceptable l'utilisation du bévacizumab en première intention pour le traitement du cancer du côlon et du rectum métastatique dans les contextes suivants :

- chez les patients pouvant tolérer une thérapie intensive :
 - o avec le FOLFOX (catégorie 2A)⁵ ;
 - o avec le FOLFIRI (catégorie 2A) ;
 - o avec l'IFL (catégorie 2A) ;
 - o avec le 5-FU/LV (catégorie 2A) ;
 - o avec le CapOx (catégorie 2B)⁶ ;

- chez les patients ne pouvant pas tolérer une thérapie intensive :
 - o avec le 5-FU en bolus + le LV (catégorie 2B) ;
 - o avec le 5-FU en infusion ± LV (catégorie 2B) (8, 9).

4.4 Innocuité

Lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2005, Skillings *et al.* ont présenté les résultats d'une analyse combinée de cinq études randomisées portant sur les événements thromboemboliques artériels causés par l'utilisation du bévacizumab en association avec de la chimiothérapie en contexte métastatique de différents sièges tumoraux (cancer du sein, cancer colorectal et cancer du poumon non à petites cellules) (29). Chez cette cohorte combinée (n = 1745), l'addition de bévacizumab à la chimiothérapie a entraîné une augmentation du risque d'événements thromboemboliques artériels par rapport à la chimiothérapie seule (3,8 % versus 1,7 %, p < 0,01). Une analyse multivariée a démontré que le traitement avec le bévacizumab, des antécédents d'athérosclérose et le fait d'avoir 65 ans ou plus sont des facteurs de risque indépendants d'événements thromboemboliques artériels (HR de 1,9, 2,9 et 2,2, respectivement).

Le 5 janvier 2005, Genentech, Inc., a informé les professionnels de la santé de la nécessité de porter une attention particulière à certains effets indésirables associés à l'utilisation du bévacizumab. Dans la monographie américaine du produit, la compagnie rapporte des résultats légèrement différents de ceux présentés à l'ASCO 2005 par Skillings *et al.*, mais plus complets (32). En effet, chez cette cohorte de 1745 patients, l'administration de bévacizumab avec la chimiothérapie (n = 963) a entraîné une augmentation de l'incidence d'événements thromboemboliques artériels (4,4 % versus 1,9 %), d'événements cérébrovasculaires artériels (1,9 % versus 0,5 %) et d'événements cardiovasculaires artériels (2,1 % versus 1,0 %) par rapport à la chimiothérapie seule (n = 782). Chez 0,7 % des patients ayant reçu le bévacizumab et la chimiothérapie et 0,4 % des patients ayant reçu la chimiothérapie seule, les événements thromboemboliques artériels ont été fatals. L'augmentation de l'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été plus importante chez les patients de 65 ans et plus (8,5 % avec chimiothérapie et bévacizumab versus 2,9 % avec chimiothérapie seule) que chez ceux de moins de 65 ans (2,1 % avec chimiothérapie et bévacizumab versus 1,4 % avec chimiothérapie seule). La monographie canadienne reprend sensiblement les mêmes avertissements sans toutefois présenter les statistiques de l'analyse combinée des effets indésirables (33).

⁵ Catégorie 2A du NCCN : Consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

⁶ Catégorie 2B du NCCN : Consensus non uniforme du NCCN (mais aucune divergence majeure) que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

Les perforations intestinales constituent un autre type d'effets indésirables particulier au bévacizumab, aucun patient des groupes témoins des études considérées dans la présente analyse n'en ayant subi. L'incidence de tels effets indésirables variait selon les études. Hurwitz *et al.* ont rapporté des perforations intestinales chez 1,5 % des patients traités avec l'IFL + bévacizumab et aucun de ceux traités avec 5-FU/LV + bévacizumab (17, 18). Cependant, Kabbinavar *et al.* en ont observé chez 2 % des patients traités avec le 5-FU/LV + bévacizumab (20). Les perforations intestinales ont entraîné le décès d'un patient traité avec l'IFL + bévacizumab dans l'étude de Hurwitz *et al.* et d'un de ceux de l'étude de Kabbinavar *et al.* traités avec le 5-FU/LV + bévacizumab. Hochster *et al.* ont rapporté 3 % de perforations intestinales chez les patients traités avec mFOLFOX + bévacizumab, mCapOx + bévacizumab ou bFOL + bévacizumab (27).

L'hypertension de grade 3 ou 4 a également été associée avec l'utilisation de bévacizumab. Cependant, elle a été bien contrôlée avec la prise de médication standard et n'a pas nécessité d'arrêt de traitement ni entraîné de décès (17-21).

5. DISCUSSION

Pendant plus de 40 ans, le 5-FU a été la base du traitement systémique du cancer colorectal métastatique (2, 6). Depuis quelques années, l'introduction d'agents de chimiothérapie plus efficaces (irinotécan et oxaliplatine) et de la thérapie ciblée a presque fait doubler la survie médiane de 12 à 21,5 mois (6, 7). Plusieurs options thérapeutiques appuyées sur des données probantes de bonne qualité s'offrent aux cliniciens et aux patients pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

Malgré les progrès des dernières décennies, qui ont permis d'obtenir de meilleurs résultats cliniques chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, la chimiothérapie demeure limitée par son manque de spécificité (6). L'avancement de la biologie moléculaire a permis le développement d'agents de thérapie ciblée, dont le bévacizumab (anti-VEGF) et le cétuximab (anti-EGFR).

Plusieurs conclusions peuvent être tirées des études portant sur le bévacizumab. Premièrement, lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique à base de 5-FU/LV, le bévacizumab améliore les résultats cliniques.

Hurwitz *et al.* ont comparé l'IFL + placebo et l'IFL + bévacizumab à 5 mg/kg dans le cadre de l'étude randomisée de phase III portant sur le traitement de première intention de 813 patients (17). La survie médiane a été statistiquement supérieure pour le groupe IFL + bévacizumab (20,3 mois *versus* 15,6 mois), correspondant à une réduction du risque de décès de 34 % (*hazard ratio* (HR) : 0,66, $p < 0,001$). Ce bénéfice de survie de 4,7 mois est le plus grand observé à ce jour pour le traitement du cancer colorectal dans le cadre d'une étude randomisée (34). La survie à un an a été évaluée à 74,3 % pour le groupe IFL + bévacizumab et à 63,4 % pour le groupe témoin ($p < 0,001$) (17). La survie sans progression, le taux de réponse et la durée médiane de réponse étaient également statistiquement supérieurs pour le groupe IFL + bévacizumab. Le seul effet indésirable de grade 3 ou 4 dont l'incidence était statistiquement significative entre les deux groupes a été l'hypertension de grade 3, qui a été plus fréquemment observée chez les patients du groupe IFL + bévacizumab (11 % *versus* 2,3%, $p < 0,01$). L'hypertension a été contrôlée avec la prise de médication orale et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement avec le bévacizumab ou de décès chez les patients du groupe IFL + bévacizumab.

Aucune étude publiée n'a évalué l'association de FOLFIRI et de bévacizumab, mais l'IFL et le FOLFIRI reposent sur les mêmes agents, soit le 5-FU/LV et l'irinotécan, dans des schémas d'administration différents. Les données probantes disponibles justifient l'utilisation de bévacizumab en association avec une combinaison de 5-FU/LV et d'irinotécan, incluant donc l'IFL et le FOLFIRI. Le NCCN considère que ces deux options sont acceptables comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (8, 9).

L'étude randomisée de phase II de Kabbinavar *et al.* publiée en 2003 portait sur une petite cohorte de patients ($n = 104$) répartie entre trois groupes, soit un groupe témoin (5-FU/LV) et deux groupes recevant le 5-FU/LV et différentes doses de bévacizumab (5 mg/kg ou 10 mg/kg) (19). Une différence statistiquement significative a été rapportée quant au taux de réponse en faveur du groupe 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg par rapport au groupe témoin (40 % *versus* 17 %, $p = 0,029$). La différence de survie médiane de 7,7 mois qui a été observée en faveur du groupe 5-FU/LV + bévacizumab (21,5 mois *versus* 13,8 mois, $p = 0,137$) n'était pas statistiquement significative, probablement en raison de la faible puissance de l'étude.

Kabbinavar *et al.* ont comparé le 5-FU/LV + placebo et le 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg dans le cadre d'une deuxième étude randomisée de phase II ($n = 209$) (20). La différence de survie médiane globale entre

les deux groupes n'a pas été statistiquement significative. Elle a été de 16,6 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 12,9 mois pour le groupe témoin (HR : 0,79, $p = 0,16$). La survie sans progression de la maladie a été de 9,2 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 5,5 mois pour le groupe témoin (HR : 0,50, $p = 0,0002$). Le taux de réponse a été de 26,0 % pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 15,2 % pour le groupe témoin ($p = 0,055$).

Les données des patients du bras 5-FU/LV + bévacicumab de l'étude de phase III de Hurwitz *et al.* randomisés avant l'analyse intérimaire ($n = 110$) ont été comparées à celles des patients randomisés pendant la même période dans le groupe IFL + placebo ($n = 100$) (18). La durée médiane de la survie a été de 18,3 mois pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab et de 15,1 mois pour le groupe IFL + placebo (HR : 0,82, $p = 0,2521$). Les différences rapportées quant à la survie médiane et aux autres résultats cliniques, soit la survie sans progression, le taux de réponse et la durée médiane de réponse, n'étaient pas statistiquement significatives.

Ces trois études randomisées n'avaient pas la puissance statistique suffisante pour démontrer des bénéfices clairs de l'utilisation de bévacicumab en contexte de première intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Afin d'y remédier, Kabbinavar *et al.* ont réalisé une analyse combinée d'efficacité comparant 5-FU/LV + bévacicumab à 5 mg/kg ($n = 249$) à un groupe témoin composé de patients ayant reçu le 5-FU/LV ou l'IFL ($n = 241$) (21). Les données primaires d'efficacité de l'étude de Hurwitz *et al.* (17) et des autres études de Kabbinavar *et al.* (19, 20) ont été utilisées. Alors que les études prises individuellement ne permettaient pas un jugement précis de la valeur thérapeutique de l'association de 5-FU/LV + bévacicumab, cette analyse combinée a permis d'obtenir une puissance statistique suffisante pour démontrer des différences statistiquement significatives. Les résultats rapportés pour le groupe 5-FU/LV + bévacicumab se sont avérés statistiquement supérieurs à ceux du groupe témoin (5-FU/LV ou IFL) et ce, en termes de taux de réponse (34,1 % *versus* 24,5 %, $p = 0,019$), de temps médian jusqu'à la progression (8,8 mois *versus* 5,6 mois, HR : 0,63, $p = 0,0001$) et de survie médiane (17,9 mois *versus* 14,6 mois, HR : 0,74, $p = 0,008$). L'inclusion de patients ayant reçu de l'IFL dans le groupe témoin était conservatrice puisqu'elle améliorait les résultats cliniques du groupe témoin. Elle pourrait donc avoir entraîné une sous-estimation du bénéfice réel du traitement avec le 5-FU/LV + bévacicumab. Il importe de préciser que cette analyse combinée ne permet pas de déterminer la valeur clinique du 5-FU/LV + bévacicumab par rapport à l'IFL, mais bien celle du 5-FU/LV + bévacicumab par rapport au 5-FU/LV. Ainsi, le bévacicumab devrait être offert aux patients à qui il est envisagé d'administrer du 5-FU/LV en traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique parce qu'ils ne peuvent pas recevoir une combinaison à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine. Il faut garder en perspective que le 5-FU/LV n'est plus considéré comme une option standard pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique depuis l'introduction en pratique d'options thérapeutiques comme l'IFL, le FOLFIRI, le FOLFOX et la capécitabine.

Les données préliminaires de l'étude TREE2 suggèrent que le FOLFOX + bévacicumab, dont Giantonio *et al.* ont démontré l'activité antitumorale dans un contexte de deuxième intention, serait une option thérapeutique acceptable en première intention (22, 23, 27). Cependant, les données probantes justifiant cette pratique sont moins solides que pour les combinaisons à base d'irinotécan. Ces dernières devraient donc être privilégiées, mais le FOLFOX + bévacicumab serait une option chez les patients ne pouvant pas recevoir d'irinotécan. Quant aux régimes CapOx et bFOL, les seules données disponibles sont celles de TREE2. Elles sont insuffisantes pour suggérer leur utilisation, d'autant plus que les données préliminaires de TREE2 suggèrent que le FOLFOX + bévacicumab serait la meilleure des trois options

évaluées. Le NCCN considère le FOLFOX + bévacizumab (catégorie 2A) et le CapOx + bévacizumab (catégorie 2B) comme des options acceptables de première intention (8, 9).

La deuxième conclusion est que le bévacizumab est actif en deuxième intention chez des patients n'ayant pas été exposés au bévacizumab en première intention.

Les résultats préliminaires de l'étude ECOG3200, présentés par Giantonio *et al.* au symposium sur les cancers gastro-intestinaux et à la réunion annuelle de l'ASCO en 2005 ainsi que lors de congrès antérieurs (abrégés de communication non considérés) ont été statistiquement supérieurs chez les patients du groupe FOLFOX4 + bévacizumab par rapport à ceux du groupe FOLFOX4 et ce, en termes de temps médian jusqu'à la progression (7,4 mois *versus* 5,5 mois, $p = 0,0003$) et de survie médiane (12,5 mois *versus* 10,7 mois, $p = 0,0024$). Bien que modestes, ces résultats sont encourageants puisqu'ils sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'irinotécan ou l'oxaliplatine en première intention en association avec le 5-FU/LV (bénéfice de survie par rapport au 5-FU/LV de 2,2 mois et 1,5 mois, respectivement) (35, 36). Ils n'ont toutefois pas été publiés. Notons que la dose de bévacizumab utilisée a été de 10 mg/kg alors que l'étude de première intention de Kabbinar *et al.* publiée en 2003 ne démontrait pas d'effet dose-réponse et que la dose de 5 mg/kg a été utilisée dans les études subséquentes en première intention (17, 18, 20).

Troisièmement, l'administration de bévacizumab ne devrait pas être envisagée au-delà de la deuxième intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Il n'y a pas de données probantes justifiant l'utilisation de bévacizumab en troisième intention ou plus. Au contraire, des données préliminaires suggèrent qu'il n'y aurait pas de bénéfice à utiliser le bévacizumab dans ce contexte (37). Elles ont été présentées lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2004 par Chen *et al.* et sont tirées d'une étude prospective multicentrique ayant évalué le 5-FU/LV + bévacizumab chez des patients ayant progressé après des régimes de chimiothérapie à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et ayant épuisé les options thérapeutiques standard.

Enfin, les études disponibles démontrent le peu d'activité du bévacizumab seul. Il ne devrait donc pas être utilisé en monothérapie. L'étude ECOG3200 comporte un bras bévacizumab seul, mais dans un contexte de deuxième intention ou plus (22, 23). Les résultats de temps médian jusqu'à la progression et de survie médiane obtenus avec le bévacizumab seul à 10 mg/kg ont été comparables ou inférieurs à ceux obtenus avec le FOLFOX4 ou le FOLFOX4 + bévacizumab à 10 mg/kg, et le taux de réponse du bévacizumab seul était de seulement 3%. Ces données ont entraîné l'arrêt de la randomisation dans le bras bévacizumab seul à 10 mg/kg (38). Le NCCN ne considère pas le bévacizumab seul comme une option (8, 9).

Des effets indésirables particuliers sont associés à l'administration de bévacizumab. Le plus fréquent est l'hypertension de grade 3. Elle est bien contrôlée avec la prise de médication standard, n'a pas compromis le traitement ni entraîné de décès. L'incidence d'événements thromboemboliques artériels est augmentée chez les patients recevant du bévacizumab et nécessite une attention particulière, surtout chez les patients de 65 ans et plus et ceux ayant des antécédents d'athérosclérose. Bien que rares, des perforations intestinales ont été rapportées parmi les patients ayant été traités avec le bévacizumab. Dans deux cas, elles ont été fatales. Aucune perforation intestinale n'a été rapportée chez les patients recevant la chimiothérapie seule. Le risque accru de subir ces effets indésirables doit être pris en compte et expliqué aux patients lors de la décision thérapeutique.

L'étude randomisée de phase III NO16966, actuellement en cours et financée par l'industrie (Hoffmann-La Roche Ltd), devrait fournir des informations complémentaires quant à la place du bévacizumab pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (39, 40). Cette étude multicentrique a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de capécitabine, ou d'une molécule comparable, et d'oxaliplatine avec ou sans bévacizumab pour le traitement de première intention des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Le recrutement de plus de 2000 patients à l'échelle mondiale est complété. Les résultats préliminaires seront possiblement présentés en juin 2006 lors de la réunion annuelle de l'ASCO.

6. CONCLUSION

Les données probantes disponibles à ce jour démontrent la valeur thérapeutique du bévacizumab en ajout à plusieurs combinaisons de chimiothérapie, mais pas en monothérapie. Le bénéfice de survie de 4,7 mois rapporté avec l'IFL + bévacizumab en première intention est le plus grand observé à ce jour pour le traitement du cancer colorectal dans le cadre d'une étude randomisée. Lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique à base de 5-FU/LV, le bévacizumab améliore les résultats cliniques. Les données probantes favorisent l'association du bévacizumab avec des régimes de chimiothérapie combinant le 5-FU/LV et l'irinotécan (FOLFIRI, IFL), mais ont également démontré l'activité antitumorale du bévacizumab en association avec une combinaison de 5-FU/LV avec ou sans oxaliplatine. Le bévacizumab est actif en deuxième intention chez des patients n'ayant pas été exposés au bévacizumab en première intention, bien que le bénéfice en deuxième intention soit plus modeste et que les données n'aient pas été publiées. Il n'y a pas de données probantes justifiant l'utilisation de bévacizumab en troisième intention ou plus. Au contraire, des données préliminaires suggèrent que le bévacizumab ne serait pas efficace dans ce contexte thérapeutique.

7. RECOMMANDATIONS

Après analyse des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, pour le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique :

- d'offrir le bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines en première intention en association avec une combinaison de 5-FU/LV et d'irinotécan (IFL ou FOLFIRI) (recommandation de grade A) ;
- de considérer comme une option acceptable en première intention :
 - o le FOLFOX + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines chez les patients ne pouvant pas recevoir de l'irinotécan (données non publiées⁷);
 - o le 5-FU/LV + bévacizumab à 5 mg/kg aux deux semaines (recommandation de grade A). Cette recommandation s'applique seulement chez les patients ne pouvant pas recevoir de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine ;
- de considérer comme une option thérapeutique l'utilisation de bévacizumab à 10 mg/kg aux deux semaines en deuxième intention en association avec une chimiothérapie comportant du 5-FU/LV et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan chez les patients n'ayant pas reçu de bévacizumab antérieurement (données non publiées);
- de ne pas utiliser le bévacizumab après la deuxième intention de traitement (données préliminaires non publiées) ;
- de ne pas utiliser le bévacizumab en monothérapie (données non publiées) ;
- de porter une attention particulière aux effets indésirables rares mais graves associés à l'utilisation du bévacizumab, particulièrement les événements thromboemboliques artériels et les perforations intestinales, et d'informer les patients des risques potentiels du traitement.

⁷ À confirmer lors de la publication d'études à venir.

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada, 2005.
2. Ellenhorn JDI, Cullinane CA, Coia LR, Alberts SR. Chapter 16. Colon, rectal, and anal cancers. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management. A Multidisciplinary Approach.*, 2005:343-76.
3. Wingo PA, Ries LA, Parker SL, Heath CW, Jr. Long-term cancer patient survival in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(4):271-82.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society, consulté en ligne le 31 octobre 2005.
5. Uyl-de Groot CA, Giaccone G. Health economics: can we afford an unrestricted use of new biological agents in gastrointestinal oncology? *Curr Opin Oncol* 2005;17(4):392-6.
6. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10(4):250-61.
7. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
8. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. Version 2.2006. www.nccn.org, consulté en ligne le 7 décembre 2005.
9. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. Version 2.2006. www.nccn.org, consulté en ligne le 7 décembre 2005.
10. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
11. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
12. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25.
13. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7(9):987-9.
14. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10(2):145-7.

15. www.hc-sc.gc.ca, consulté en ligne le 19 septembre 2005.
16. Alberts SR, Sinicrope FA, Grothey A. N0147: A Randomized Phase III Trial of Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil/Leucovorin with or Without Cetuximab After Curative Resection of Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(3):211-3.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
18. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-8.
19. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-5.
20. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-705.
21. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3706-12.
22. Giantonio B, Catalano P, Meropol NJ, O'Dwyer P, Mitchell E, Alberts SR, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. www.asco.org, 2005 ASCO Annual Meeting:abstract 2, consulté en ligne le 11 novembre 2005.
23. Giantonio B, Catalano P, Meropol NJ, Mitchell E, Schwartz M, Alberts SR, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. www.asco.org, 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium:abstract 169a, consulté en ligne le 11 novembre 2005.
24. Reddy GK. The addition of bevacizumab to FOLFOX4 prolongs survival in relapsed colorectal cancer: interim data from the ECOG 3200 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4(5):300-1.
25. Hochster H, Welles L, Hart L, Ramanathan R, Hainsworth J, Jirau-Lucca G, et al. Bevacizumab (B) with oxaliplatin (O)-based chemotherapy in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of the randomized «TREE-2» trial. www.asco.org, 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium:abstract 241, consulté en ligne le 11 novembre 2005.
26. Saltz LB, Lenz H, Kindler H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, et al. Interim Report of Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-

Refractory Colorectal Cancer. www.asco.org, 2005 ASCP Gastrointestinal Cancers Symposium:abstract 169b, consulté en ligne le 11 novembre 2005.

27. Hochster H, Welles L, Hart L, Ramanathan R, Hainsworth J, Jirau-Lucca G, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. www.asco.org, ASCO 2005 Annual Meeting:abstract 3515, consulté en ligne le 11 novembre 2005.

28. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, Kemeny N, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. www.asco.org, 2005 ASCO Annual Meeting:abstract 3508, consulté en ligne le 11 novembre 2005.

29. Skillings J, Johnson DH, Miller K, Kabbinar F, Bergsland E, Holmgren E, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. www.asco.org, 2005 ASCO Annual Meeting:abstract 3019, consulté en ligne le 11 novembre 2005.

30. Nygren P, Sorbye H, Osterlund P, Pfeiffer P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005;44(3):203-17.

31. Petrelli N, Douglass HO, Jr., Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1419-26.

32. Genentech Inc. AVASTIN™ (Bevacizumab). <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#avastin>, consulté en ligne le 29 novembre 2005.

33. Hoffmann-La Roche Limited. Product Monograph: PrAvastin™, Bevacizumab for injection, 100 and 400 mg vials. <http://www.rochecanada.com/pdf/avastinpmE.pdf>, consulté en ligne le 6 décembre 2005.

34. Libutti S, Saltz L, Rustgi A, Tepper J. Chapter 29: Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, CD-ROM 7th edition: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.

35. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905-14.

36. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-47.

37. Chen H, Mooney M, Boron M, Grochow L, Zwiebel J, Vena D, et al. Bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard

chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center Trial (TRC-0301). www.asco.org, 2004 ASCO Annual Meeting;abstract 3515, consulté en ligne le 11 novembre 2005.

38. National Cancer Institute. Clinical Trials (PDQ). www.cancer.gov, consulté en ligne le 14 novembre 2005.

39. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153(4):849-51.

40. Wiedmann MW, Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5(3):171-93.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

10. ANNEXE II : Liste des auteurs et réviseurs

10.1 Rédaction

D^r Jean-Pierre Ayoub, oncologue médical
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., responsable méthodologique
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
D^r Christophe Tournigand, oncologue médical

La section 4.2 a été adaptée, avec permission, de *BEVACIZUMAB (AVASTIN^{MD}) dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Évaluation complète.*, du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (www.pqtm.qc.ca).

10.2 Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc, M.A.P., responsable méthodologique et coordonnateur
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président
D^r Normand Gervais, chirurgien
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., responsable méthodologique
D^r Roger Ladouceur, omnipraticien, représentant du Conseil du médicament (à titre d'observateur)
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments
D^r Jean-François Ouellet, chirurgien
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
D^r Lucas Sidéris, chirurgien
M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne
D^r François Vincent, radio-oncologue

11. ANNEXE III

11.1 Ce guide s'adresse à :

Tous les médecins et pharmaciens intéressés par le traitement du cancer colorectal.

11.2 Conflits d'intérêts

D^r Félix Couture et D^r Benoît Samson ont participé à des comités aviseurs d'Hoffmann-La Roche Ltd. sur le bévacizumab. Le D^r Jean-Pierre Ayoub est co-investigateur de l'étude NO16966 financée par Hoffmann-La Roche Ltd. mais ne reçoit aucune compensation personnelle pour cette étude.

11.3 Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

ISBN : 2-550-46159-2