

MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DES GHS dans le cancer de l'ovaire
ARRÊT DU FINANCEMENT DEROGATOIRE ET EXCEPTIONNEL dans les sarcomes des tissus mous évolués¹ (voir [note d'information ministérielle du 13/07/2018](#)).

Indications AMM

RCP Yondelis® (EPAR/EMA) [Rév. 27 du 25/03/2022](#)

Sarcome des tissus mous évolué chez l'adulte, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome

AMM européenne	■ 17/09/2007
Avis de la transparence	■ 02/04/2008 ; 24/07/2013 ; 13/04/2016 ; 16/05/2018
Agrément aux collectivités	■ 10/12/2009 , 09/02/2011 : <i>la prescription et l'administration pendant les 3 premiers cycles de traitement, sont limitées à des centres listés dans ces arrêtés. Après l'administration des 3 premiers cycles, sous réserve de l'accord du centre ayant initié le traitement, la spécialité Yondelis® peut être prescrite et administrée au sein d'un établissement de santé autorisé en cancérologie proche du domicile du patient, qui assure alors, en relais, la poursuite du traitement.</i>
Liste en sus	■ Non

SMR faible compte tenu :

- De l'**absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale vs dacarbazine** dans le liposarcome et le léiomyosarcome (étude ET743-SAR-3007) ;
- De l'**absence de démonstration d'un gain en survie globale vs les soins de support** dans divers sous-types histologiques dont le liposarcome et le léiomyosarcome (étude TSAR).
- Du **profil de tolérance, en particulier sur le plan hématologique et de la fréquence élevée d'événements indésirables graves (EIG)** dans l'étude TSAR (28,8 % des patients ayant eu au moins un EIG considéré comme lié à la trabectedine vs 0% dans le groupe soins de support) ;
- Du **peu d'alternatives disponibles disposant d'une AMM.**

ASMR V par rapport aux soins de support au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR démontant un gain faible de la trabectedine en termes de survie dans progression par rapport aux soins de support (différence absolue de 1,6 mois) et sans gain en survie globale.

La commission considère que **la place de la trabectedine par rapport à ses comparateurs** (pazopanib et éribuline ; l'olaratumab n'ayant pas été retenu car en cours d'évaluation) **n'est pas connue** compte tenu :

- du rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par trabectedine qualifié de faible ;
- de l'introduction récente dans l'arsenal thérapeutique de l'éribuline en 2^{ème} ligne dans les liposarcomes avec une supériorité démontrée sur la survie globale par rapport à la dacarbazine ;
- de l'existence de pazopanib dans le léiomyosarcome (gain en survie sans progression sans impact sur la survie globale par rapport au placebo) ;
- de l'absence de comparaison directe versus éribuline dans les liposarcomes et/ou versus pazopanib dans les léiomyosarcomes ;
- de l'absence de donnée, avec un niveau de preuve optimal, dans les lignes ultérieures après utilisation de ces traitements de 2^{ème} ligne ;

¹ Cette indication a fait l'objet d'un financement à titre exceptionnel en 2014, 2015 et 2016 avec une déclaration dans FICHCOMP ATU (Instruction n°DGOS/PF2/PF4/2014/48 du 11 février 2014 et instruction n°DGOS/PF2/2015/374 du 22 décembre 2015). Arrêt du financement exceptionnel compte-tenu de l'avis HAS-CT du 16/05/2018 (SMR faible). A compter du 1er janvier 2018, les établissements de santé ne transmettront plus les consommations d'UCD dans FICHCOMP-ATU.

Pertinence scientifique

► Sites internet dédiés au sarcomes & réseau labellisé NETSARC+ : <https://expertisesarcome.org>, www.netsarc.org, www.rreps.org.

► **Etude ET743-ST5-201** (Demetri et al. 2009) : phase II randomisée ayant inclus des patients avec liposarcome ou de léiomyosarcome localement évolué ou métastaté et dont la maladie avait progressé ou rechuté après traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide. **Analyse finale du délai de progression** : réduction de 26,6 % du risque relatif de progression chez les patients traités par perfusion IV de 24 h toutes les 3 semaines [$HR = 0,734$, $IC_{95\%} 0,554-0,974$]. **Valeurs médianes du délai de progression** : 3,7 mois ($IC : 2,1-5,4$ mois) dans le groupe traité par perfusion IV de 24 h toutes les 3 semaines et 2,3 mois ($IC : 2,0-3,5$ mois) dans l'autre groupe ($p=0,0302$). **Aucune différence significative n'a été constatée du point de vue de la survie globale**. Sous traitement par une perfusion de 24 h toutes les 3 semaines, la médiane de la survie globale a été de 13,9 mois ($IC : 12,5-18,6$) et 60,2 % des patients étaient en vie au bout d'un an ($IC : 52,0-68,5$ %). D'autres données relatives à l'efficacité proviennent de 3 phases II menés sans traitement de référence, sur des populations similaires traitées selon le même schéma. Ces essais ont porté sur un effectif global de 100 patients souffrant de liposarcome et de léiomyosarcome et 83 patients souffrant d'autres types de sarcome.

► **Etude ET743-SAR-3007** (Demetri et al. 2016) : Phase III ouverte randomisée multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de la trabectedine ($n=345$) vs dacarbazine ($n=173$) chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome localement avancé ou métastatique, précédemment traités par au moins un schéma à base d'anthracycline et d'ifosfamide ou un schéma à base d'anthracycline et un schéma supplémentaire de chimiothérapie cytotoxique. Aucune différence observée en terme de survie globale (critère de jugement principal) : 13,7 mois ($IC_{95\%} : 12,2-16,0$) dans le groupe trabectedine vs 13,1 mois ($IC_{95\%} : 9,1-16,2$) dans le groupe dacarbazine ($HR=0,927$ $IC_{95\%} : 0,748-1,150$; $p=0,49$).

Population pédiatrique : Yondelis® ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'un sarcome pédiatrique en raison de **problèmes liés à son efficacité**.

► **Etude SAR-2005** (Baruchel et al. 2012) : phase I-II $n=50$ patients pédiatriques atteints d'un rhabdomyosarcome, d'un sarcome d'Ewing ou d'un sarcome des tissus mous hors rhabdomyosarcome (NRSTS). Quarante patients ont pu être entièrement évalués en termes de réponse au traitement : **une réponse partielle (RP)** centralement confirmée a été observée (rhabdomyosarcome alvéolaire). **RR global** : 2,5 % [0,1 %-13,2 %]. La durée de la réponse a été de 6,5 mois. **Aucune réponse n'a été observée pour les sarcomes d'Ewing et les NRSTS**. Une **stabilisation** de la maladie a été constatée chez 3 patients (un atteint d'un rhabdomyosarcome après 15 cycles, un atteint d'un fibrosarcome après 2 cycles, et un atteint d'un sarcome d'Ewing après 4 cycles). Des **effets indésirables** (élévation réversible des enzymes hépatiques et des événements hématologiques) ont été observés. Fièvre, infection, déshydratation et thrombose/embolie ont également été signalés.

► **Etude TSAR** : phase III, ouverte, randomisée, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la trabectedine ($n=52$) par rapport aux soins de support (BSC, $n=51$) chez des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous au stade avancé, résistants ou réfractaires aux anthracyclines et à l'ifosfamide. La randomisation a été stratifiée selon le centre et le type histologique. La **médiane de survie sans progression** (critère de jugement principal) a été de **3,12 mois** $IC_{95\%} [1,80 - 5,85]$ dans le groupe trabectedine et de **1,51 mois** $IC_{95\%} [0,92 - 2,63]$ dans le groupe BSC, $HR=0,39$ $IC_{95\%} [0,24-0,64]$. La médiane de survie globale (critère secondaire) a été de 13,6 mois $IC_{95\%} [7,1-17,3]$ vs 10,8 mois $IC_{95\%} [6,0-18,0]$, $HR=1,01$ $IC_{95\%} [0,62-1,64]$.

- Dans le cadre de l'analyse exploratoire réalisée dans le sous-groupe des patients ayant un sarcome de type L ($n=62$), la médiane de survie sans progression a été de 5,13 mois $IC_{95\%} [2,01-8,32]$ dans le bras trabectedine ($n=32$) et de 1,41 mois $IC_{95\%} [0,92-3,55]$ dans le bras BSC ($n=30$), $HR=0,29$ $IC_{95\%} [0,15-0,55]$. La médiane de survie globale a été de 16,1 mois dans le groupe trabectedine et de 14,9 mois dans le groupe BSC ; $HR = 0,83$ $IC_{95\%} [0,43-1,67]$.

Au total, 36 patients ont présenté des EIG :

- 25 patients (49%) dans le groupe trabectédine dont 15 (28,8%) pour lesquels les EIG ont été considérés comme liés au traitement.
- 11 patients (23%) dans le groupe soins de support avec aucun patient ayant eu un EIG relié au traitement. Les événements indésirables de grades ≥ 3 ont été notamment d'ordre hématologique, gastro-intestinal et des perturbations biologiques.

- Cancer des **ovaires récidivant sensible au platine**, chez les patientes, **en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP)**

AMM européenne	■ 28/10/2009
Avis de la transparence	■ 16/06/2010
Agrément aux collectivités	■ Inscription d'office² (JO 10/12/2009)
Liste en sus	■ 05/01/2011

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables moyen. Il existe des alternatives médicamenteuses ;

ASMR V : pas d'amélioration du service rendu dans la stratégie thérapeutique. **Moyen thérapeutique supplémentaire** utile en cas de cancer ovarien dont la tumeur est sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine.

Pertinence scientifique

► [EMA/2020](#) : Une revue a été initiée pour Yondelis® dans le cancer de l'ovaire (demande de la Commission Européenne (procédure art. 20)), suite à l'arrêt précoce de l'essai [OVC-3006](#), montrant, dans une analyse intermédiaire, que la survie globale des patientes traitées par Yondelis® + Caelyx® n'était pas supérieure à celle des patientes traitées par Caelyx® seule. Durant cette revue, Yondelis® peut continuer à être utilisé dans ses indications AMM.

► **Etude ET743-OVA-301** (Poveda et al. 2011): phase III, randomisée, sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines. L'analyse primaire de la survie sans progression (SSP) a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante. Le groupe de traitement avec l'association a obtenu une diminution de 21 % du risque de progression de la maladie par rapport au groupe de traitement par DLP seule. Les analyses secondaires de la SSP et le taux de réponse ont également montré un bénéfice dans le groupe de traitement associé. Les patientes ayant un intervalle sans traitement à base de platine (ISP) < 6 mois (35 % dans le groupe Yondelis® +DLP et 37 % dans le groupe DLP), présentaient des SSP similaires, les deux groupes ayant une SSP médiane de 3,7 mois. Chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (65 % dans le groupe Yondelis® +DLP et 63 % dans le groupe DLP), la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe Yondelis® +DLP par rapport à 7,2 mois dans le groupe DLP seule. Lors de l'analyse finale, l'effet de l'association Yondelis® +DLP comparé à la DLP seule sur la survie globale a été plus marqué chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois que chez celles dont l'ISP était < 6 mois. Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, **l'effet du traitement sur la survie globale a été statistiquement en faveur de l'association Yondelis® + DLP comparé à la DLP seule.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes de traitement **lors des évaluations globales de qualité de vie.**

Références

Baruchel, Sylvain, Alberto Pappo, Mark Krailo, K. Scott Baker, Bing Wu, Doojduen Villaluna, Michelle Lee-Scott, Peter C. Adamson, and Susan M. Blaney. 2012. "A Phase 2 Trial of Trabectedin in Children with Recurrent

² Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus [par spécialité](#) (AMM antérieure à la LFSS 2014)

Rhabdomyosarcoma, Ewing Sarcoma and Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: A Report from the Children's Oncology Group." *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990) 48 (4): 579–85. doi:10.1016/j.ejca.2011.09.027.

Demetri, George D., Sant P. Chawla, Margaret von Mehren, Paul Ritch, Laurence H. Baker, Jean Y. Blay, Kenneth R. Hande, et al. 2009. "Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma after Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (25): 4188–96. doi:10.1200/JCO.2008.21.0088.

Demetri, George D., Margaret von Mehren, Robin L. Jones, Martee L. Hensley, Scott M. Schuetze, Arthur Staddon, Mohammed Milhem, et al. 2016. "Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (8): 786–93. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734.

Poveda, A., I. Vergote, S. Tjulandin, B. Kong, M. Roy, S. Chan, E. Filipczyk-Cisarz, et al. 2011. "Trabectedin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Relapsed Ovarian Cancer: Outcomes in the Partially Platinum-Sensitive (platinum-Free Interval 6-12 Months) Subpopulation of OVA-301 Phase III Randomized Trial." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22 (1): 39–48. doi:10.1093/annonc/mdq352.