

**Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique- Code ATC : L01CX01.**

**MAJ 09/2022 - EXTRAITS RCP - Source : [EPAR EMA Rév 27 – 25/03/2022](#)**

**Métabolisation par le CYP3A4 → Association déconseillée avec les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4**

### MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

*Dans l'indication « Sarcomes » (liens et détails à la fin de ce document)*

*Arrêté du 4/12/09(JO 10/12/09) modifié par les arrêtés du 9/12/10 et du 4/02/11(JO 09/02/11)*

*Agrément aux collectivités conditionné au respect de l'organisation des soins suivants :*

*→ La prescription et l'administration du Yondelis®, pendant les trois premiers cycles de traitement, sont limitées aux centres dont la liste figure à la fin de cette recommandation.*

*→ Après l'administration des trois premiers cycles, sous réserve de l'accord du centre ayant initié le traitement, Yondelis® peut être prescrit et administré au sein d'un établissement de santé autorisé en cancérologie proche du domicile du patient, qui assure alors, en relais, la poursuite du traitement.*

### POSOLOGIE / VOIE D'ADMINISTRATION

#### ❖ Prémédication

- **Corticoïdes par voie intraveineuse** (ex : 20 mg de dexaméthasone) 30 minutes avant l'administration de DLP (si thérapie combinée) ou de trabectedine (si monothérapie) pour la prévention antiémétique et également parce que les corticoïdes pourraient avoir un effet hépatoprotecteur.

- Administration d'autres antiémétiques si besoin.

#### ❖ Posologie

| Localisation                   | Posologies   | Surveillance particulière /<br>Commentaire   |
|--------------------------------|--|--|
| <b>Sarcome des tissus mous</b> | <b>1,5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines,</b><br>en perfusion intraveineuse d'une durée de <b>24 heures.</b><br><i>Patients japonais : 1,2mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (dose recommandée inférieure à la dose habituelle)</i> | Administration par l'intermédiaire d'un <b>cathéter veineux central recommandée.</b> |

|                    |  |  |
|--------------------|--|--|
| Cancer des ovaires | 1,1 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures, immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m <sup>2</sup> de doxorubicine liposomale pégylée (DLP). | Administration par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central recommandée.<br><br>Dose initiale de DLP à administrer à une vitesse ne dépassant pas 1 mg/minute (afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion de DLP).<br>Si aucune réaction indésirable à la perfusion n'est observée, la perfusion de DLP peut être poursuivie sur une durée de 1 heure. |
|--------------------|--|--|

### ❖ Paramètres biologiques à vérifier avant mise sous traitement

Le traitement par Yondelis® ne peut être utilisé que si les **critères suivants sont remplis** :

- Nombre absolu de neutrophiles  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
  - Plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
  - Bilirubinémie  $\leq$  limite supérieure de la normale (LSN)
  - Phosphatases alcalines  $\leq 2,5 \times$  LSN (envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou GGT, si l'augmentation peut être d'origine osseuse).
  - Albumine  $\geq 25$  g/L.
  - ALAT et ASAT  $\leq 2,5 \times$  LSN
  - Clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ )  $\geq 30$  mL/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique  $\leq 1,5$  mg/dL ( $\leq 132,6$   $\mu\text{mol/L}$ ) ou  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min (si thérapie combinée)
  - Créatine-phosphokinase (CPK)  $\leq 2,5 \times$  LSN
  - Hémoglobémie  $\geq 9$  g/dL.
- ✚ Les mêmes critères doivent être remplis avant le retraitement.  
 ➔ Dans le cas contraire, le traitement devra être **différé pendant 3 semaines** au maximum, jusqu'à ce que les critères soient remplis.
- ✚ Les paramètres hématologiques, la bilirubinémie, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK **devront être à nouveau contrôlés** une fois par semaine pendant les 2 premiers cycles de traitement et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs.
- ✚ La même dose devra être utilisée lors de tous les cycles à condition qu'aucun phénomène toxique de grade 3-4 ne soit rencontré et que le patient remplisse les critères de retraitement

### ❖ Ajustements posologiques pendant le traitement

Les patients doivent remplir les critères initiaux décrits ci-dessus avant le retraitement. **La dose devra être réduite au niveau inférieur**, en fonction du tableau ci-dessous, pour les cycles ultérieurs si l'un des événements décrits ci-dessous survient à un moment quelconque entre les cycles :

- Neutropénie  $< 500/\text{mm}^3$  pendant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
- Thrombopénie  $< 25\ 000/\text{mm}^3$
- Augmentation de la bilirubinémie au-delà de la LSN et/ou des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la LSN
- Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) à plus de 2,5  $\times$  LSN (en cas de monothérapie) ou  $> 5 \times$  LSN (en cas de thérapie combinée), non corrigée le jour 21
- Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4 (ex : nausées, vomissements, fatigue).

Une fois la dose réduite en raison de phénomènes toxiques, il est déconseillé de l'augmenter lors des cycles ultérieurs. Si l'un de ces phénomènes toxiques se reproduit lors des cycles ultérieurs chez un patient qui tire un bienfait clinique du traitement, la dose peut être encore réduite (voir tableau ci-dessous). Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être administrés en cas de toxicité hématologique selon les pratiques standards locales.

### Adaptation posologique du Yondelis®<sup>1</sup>

|                    | Sarcome des tissus mous | Cancer des ovaires     |                      |
|--------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
|                    | Yondelis®               | Yondelis®              | DLP                  |
| Dose initiale      | 1,5 mg/m <sup>2</sup>   | 1,1 mg/m <sup>2</sup>  | 30 mg/m <sup>2</sup> |
| Première réduction | 1,2 mg/m <sup>2</sup>   | 0,9 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg/m <sup>2</sup> |
| Deuxième réduction | 1 mg/m <sup>2</sup>     | 0,75 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> |

Dans le **cas ou des réductions supplémentaires** de dose seraient nécessaires, **l'arrêt du traitement** devra être envisagé.

❖ **Durée du traitement** : Nombre de cycles administrés non prédéfini dans les essais cliniques.

✚ Le traitement a été poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé.

- ❖ Administration pendant 6 cycles ou plus chez 29,5 % (monothérapie) et 52 % (thérapie combinée) des patients traités.
- ❖ Schéma en monothérapie et en thérapie combinée utilisés pendant une durée maximale de 38 et 21 cycles.
- ❖ Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples.

### ❖ Populations particulières de patients

| Population                         | Posologie/ voie d'administration  | Surveillance particulière/Commentaire   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Population pédiatrique</b>      | Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'un sarcome pédiatrique en raison de problèmes liés à son efficacité (étude phase I-II SAR-2005 <sup>2</sup> , n=50). |   |
| <b>Sujets âgés</b>                 | Pas d'ajustement posologique recommandé.  | Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée. Aucun effet indésirable notable n'a cependant été spécifiquement constaté dans cette population lors des essais cliniques, et il semble que l'âge n'affecte ni la clairance plasmatique, ni le volume de distribution de la trabectedine. |
| <b>Insuffisance hépatique (IH)</b> | <b>Prudence++.</b><br>Une <b>réduction de la dose peut être nécessaire.</b><br><b>Ne pas traiter</b> si taux élevé de bilirubine.   | L'exposition systémique à la trabectedine ainsi que le risque de toxicité peuvent être augmentées (exposition approximativement doublée chez l'IH).   |

<sup>1</sup> Voir le RCP de la DLP pour des informations plus détaillées sur les adaptations posologiques de la DLP.

<sup>2</sup> Baruchel S, Pappo A, Krailo M et al, A phase 2 trial of trabectedin in children with recurrent rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a report from the Children's Oncology Group. Eur J Cancer. 2012 Mar;48(4):579-85.

|                            |  |   |
|----------------------------|--|---|
| <b>Insuffisance rénale</b> | <b>Ne pas utiliser si insuffisance rénale sévère.</b><br>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. | Aucune étude n'a inclus de patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/mn}$ si monothérapie et $Cl_{cr} < 60 \text{ ml/mn}$ pour la thérapie combinée). |
|----------------------------|--|---|

**ADMINISTRATION**

Administration par voie IV par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central.

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

| Précaution d'emploi   | Conduite à tenir   | Remarque particulière   |
|---|--|---|
| <b>Insuffisance hépatique</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients doivent <b>remplir les critères spécifiques concernant la fonction hépatique</b> avant le début du traitement (cf. ci-dessus).</li> <li>- <b>Surveillance ++</b> des patients souffrant d'une atteinte hépatique et adaptation de la dose si besoin.</li> <li>- <b>Ne pas traiter</b> si taux de bilirubine augmenté.</li> </ul>   | L'exposition à la trabectedine est probablement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.  |
| <b>Insuffisance rénale</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Contrôle de la clairance de la créatinine (<math>Cl_{cr}</math>)</b> avant et pendant le traitement.</li> <li>- <b>Ne pas administrer</b> si <math>Cl_{cr} &lt; 30 \text{ ml/mn}</math> (si traitement en monothérapie) ou <math>Cl_{cr} &lt; 60 \text{ ml/mn}</math> (si association à d'autres traitements).</li> </ul>  |   |
| <b>Neutropénie et thrombopénie</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Contrôle NFS</b> avant traitement puis une fois par semaine pendant les 2 premiers cycles puis une fois entre les cycles.</li> <li>- <b>Ne pas administrer</b> si valeur <math>PNN &lt; 1500/\text{mm}^3</math> ou plaquettes <math>&lt; 100\,000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>Un traitement symptomatique devra immédiatement être entrepris si une fièvre apparaît.</li> <li>- <b>Réduction de la posologie recommandée</b> si neutropénie sévère (<math>PNN &lt; 500/\text{mm}^3</math>) durant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection.</li> </ul> | Une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment signalées  |
| <b>Nausées et vomissements</b>  | Prophylaxie antiémétique par corticostéroïdes (ex : dexaméthasone).  |   |
| <b>Rhabdomyolyse et augmentations sévères du taux de CPK (&gt; 5 fois la LSN)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ne pas administrer</b> si <math>CPK &gt; 2,5 \times \text{LSN}</math>.</li> <li>- Si rhabdomyolyse : mesures symptomatiques (hydratation par voie parentérale, alcalinisation des urines et dialyse) + <b>suspension du traitement</b> jusqu'à récupération complète.</li> <li>- <b>Prudence</b> si association à des médicaments susceptibles de provoquer une rhabdomyolyse (ex : statines) car risque ↑ de rhabdomyolyse.</li> </ul>  | Des cas de rhabdomyolyse s'accompagnant généralement d'une myélotoxicité, de perturbations graves de la fonction hépatique et/ou d'une insuffisance rénale ou d'une défaillance multiviscérale ont été peu fréquemment signalés. Surveillance ++ du taux de CPK à chaque fois que le patient présente un de ces phénomènes toxiques, une faiblesse ou une douleur musculaire. |
| <b>Anomalies des tests fonctionnels hépatiques</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ne pas administrer</b> si taux de bilirubine augmenté.</li> <li>- Une <b>réduction de la dose peut être</b></li> </ul>   | Des augmentations aigües et réversibles des taux d'ASAT et d'ALAT ont été signalées chez la plupart des patients.   |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <b>nécessaire</b> si augmentation des taux d'ASAT, ALAT, et phosphatases alcalines entre les cycles.   |   |
| <b>Réactions au site d'injection</b>      | Administration par <b>cathéter veineux central recommandée</b> .   | Une extravasation de trabectédine peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de trabectédine. Cette extravasation doit être prise en charge selon les pratiques locales en vigueur. |
| <b>Réactions allergiques</b>              | Surveillance   | Des réactions d'hypersensibilité évoluant très rarement vers une issue fatale, ont été signalées en rapport avec l'administration de trabectédine en monothérapie ou en thérapie combinée avec la DLP.  |
| <b>Dysfonctionnement cardiaque</b>        | <p><b>Surveillance</b> des événements indésirables (EI) de type cardiaque ou des troubles de la fonction myocardique.</p> <p><b>Evaluation cardiaque</b> approfondie avec détermination de la <b>FEVG avant l'instauration</b> de la trabectédine, puis <b>tous les 2 ou 3 mois</b> jusqu'à l'arrêt de la trabectédine.</p> <p>Facteurs identifiés de risque accru de trouble cardiaque sous trabectédine en monothérapie ou en association à la doxorubicine : FEVG inférieure à la limite normale basse (LNB), dose cumulée antérieure d'anthracyclines &gt; 300 mg/m<sup>2</sup>, âge &gt; 65 ans, antécédents de maladie cardiovasculaire (en particulier patients sous traitement cardiaque).</p> <p><b>Arrêt</b> de la trabectédine si EI cardiaques de grade 3 ou 4 indicateurs d'une cardiomyopathie ou pour les patients ayant une FEVG passant au-dessous de la LNB (évaluée soit par la diminution absolue de la FEVG ≥ 15 %, soit par la diminution absolue ≥ 5% de la LNB).</p> |   |
| <b>Syndrome de fuite capillaire (SFC)</b> | <p><b>Vérification du taux d'albumine</b> si signes évocateurs de SFC (ex : œdème inexplicé).</p> <p><b>Arrêt trabectédine</b> si diagnostic de SFC confirmé + traitement du SFC selon les recommandations en vigueur</p>  | EI <b>peu fréquent</b> , cas d'issue fatale rapportés.  |

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ Source EPAR/RCP + [thésaurus ANSM 10/2020](#)

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| + vaccin de la fièvre jaune   | <b>Association contre-indiquée</b> |
| + vaccins vivants atténués (autres que fièvre jaune)  | <b>Association déconseillée</b>    |
| + itraconazole<br>Risque d'↑ des concentrations plasmatiques de la trabectédine par l'itraconazole. Si l'association est nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la trabectédine pendant la durée du traitement par l'itraconazole.               | <b>Association déconseillée</b>    |
| + inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole oral, fluconazole, ritonavir, clarithromycine, aprépitant)<br>Risque d'↑ des concentrations plasmatiques de la trabectédine. Si association inévitable : surveillance étroite et réduction de la dose de trabectédine à envisager. | <b>Association déconseillée</b>    |
| + inducteurs puissants du CYP 3A4 (ex : rifampicine, phenobarbital, millepertuis)<br>Risque d'↑ de la clairance métabolique de la trabectédine  | <b>Association déconseillée</b>    |
| + phénytoïne  | <b>Association déconseillée</b>    |

|  |                 |
|--|-----------------|
| Risque de réduction de la résorption digestive de la phénytoïne conduisant à une exacerbation des convulsions.   |                 |
| + <b>inhibiteurs de la P-gp</b> (ex : ciclosporine, vérapamil)<br>Risque de perturbation de la distribution de la trabectedine et/ou de son élimination. La pertinence clinique de cette interaction (par exemple la toxicité sur le SNC) n'est pas établie. | <b>Prudence</b> |
| + <b>médicaments hépatotoxiques</b><br>Risque ↑ d'hépatotoxicité.  | <b>Prudence</b> |

**FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

Aucune donnée CRAT disponible au [20/09/2022](#).

|                      | <b>Conduite à tenir</b>   | <b>Niveau de preuve</b>   |
|----------------------|---|---|
| <b>CONTRACEPTION</b> | Chez les femmes en âge de procréer : contraception efficace <b>pendant le traitement</b> et jusqu'à <b>3 mois après l'arrêt</b> .<br>Chez l'homme : contraception efficace <b>pendant le traitement</b> et jusqu'à <b>5 mois après l'arrêt</b> .  |   |
| <b>GROSSESSE</b>     | <b>Ne pas utiliser sauf en cas de nécessité absolue.</b><br>Si grossesse pendant le traitement : informer la patiente des risques potentiels pour le fœtus et assurer une surveillance étroite.<br><br>Si utilisation en fin de grossesse : surveillance des effets indésirables potentiels chez le nouveau-né.   | Chez l'animal : passage de la barrière placentaire observé chez les rates gravides.<br>Chez la femme : pas de données cliniques suffisantes concernant l'utilisation pendant la grossesse. Toutefois, compte-tenu du mécanisme d'action connu du médicament, l'administration à une femme enceinte peut provoquer de graves anomalies congénitales. |
| <b>ALLAITEMENT</b>   | <b>Contre-indication</b> pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant le traitement.   | Pas de donnée concernant l'excrétion dans le lait maternel.   |
| <b>FERTILITE</b>     | <b>Contraception efficace</b> pendant le traitement et <b>jusqu'à 5 mois après l'arrêt</b> .<br><b>Possible effets génotoxiques.</b><br>Avant traitement, il y a lieu de se renseigner sur les possibilités de conservation des ovules ou du sperme car le traitement par Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible.<br>Une consultation génétique est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement. |   |

**Pour les sarcomes des tissus mous : conditions de prescription et d'administration et liste des centres autorisés à initier le traitement**

Arrêtés du 4/12/09 (**JO du 10/12/09**) et du 4/02/11 (**JO du 09/02/11**) modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Extraits de cet arrêté portant agrément aux collectivités de la spécialité YONDELIS®)

1- La prescription et l'administration de la spécialité pharmaceutique Yondelis®, **pendant les 3 premiers cycles de traitement, sont limitées à des centres listés dans cet arrêté** et figurant ci-dessous.

2- 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.

**Centres experts cliniques NETSARC** (*sarcomes et des tumeurs des tissus conjonctifs*)

3 centres coordonnateurs

Centre Léon Bérard (Lyon)

Institut Bergonié (Bordeaux)

**Institut Gustave Roussy (Villejuif)**

9 centres experts missionnés

Centre Oscar Lambret (Lille)

Hôpital de La Timone (Marseille)

Institut Paoli Calmette (Marseille)

Institut de Cancérologie de l'Ouest

(CLCC Angers + CLCC Nantes)

Centre René Gauducheau (Nantes)

**Institut Curie (Paris)**

**Hôpital Cochin (Paris)**

**Hôpital St Louis (Paris)**

Centre Alexis Vautrin (Nancy)

17 centres experts

CHU (Besançon)

CHU (Brest)

Centre François Baclesse (Caen)

Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand)

Centre G-F Leclerc (Dijon)

CHU (Limoges)

Institut Régional du Cancer Montpellier/ Val d'Aurelle (Montpellier)

Centre A. Lacassagne (Nice)

**APHP La Pitié Salpêtrière (Paris)**

**APHP Tenon (Paris)**

CHU (Reims) - Pour GIST uniquement.

Institut Jean Godinot (Reims)

Centre Eugène Marquis (Rennes)

Centre Henri Bequerel (Rouen)

Centre Paul Strauss (Strasbourg)

Institut Claudius Régaud (Toulouse)

CHU (Tours)

► **Site d'information sur les sarcomes** <https://expertisesarcome.org/>

► « Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères (**RRePS**) » : [lien site internet](#).