



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 avril 2008

YONDELIS 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon

Boîte de 1 flacon (571 522-9)

YONDELIS 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon

Boîte de 1 flacon (571 524-1)

PHARMA MAR S.A.

trabectédine

Liste I

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

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM (européenne centralisée) délivrée «sous circonstances exceptionnelles»: 17 septembre 2007

Motif de la demande : inscription collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trabectedine

1.2. Indication

« Yondelis est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou 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. »

1.3. Posologie

« La dose recommandée est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée en l'espace de 24 heures, toutes les trois semaines.

Durée du traitement :

Le nombre de cycles administrés n'était pas prédéfini dans les essais cliniques. Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bienfait clinique. La trabectedine a été administrée pendant 6 cycles ou plus à 168 patients sur 569 (29,5%) traités par la dose et le schéma proposés. Ce schéma a été utilisé pendant une durée maximale de 38 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01C: Alcaloïdes végétaux et dérivés naturels
L01CX: Autres alcaloïdes végétaux et dérivés naturels
L01CX01: trabectedine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ces médicaments utilisés seuls ou dans le cadre de protocole de chimiothérapie, sont :

- ADRIPLASTINE (doxorubicine)
- HOLOXAN (ifosfamide)
- DETICENE (dacarbazine)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de Yondelis dans le traitement des sarcomes des tissus mous s'appuie sur une étude pivot ET743-STS-201.

Trois études non comparatives sont fournies dans le dossier. Ces études ont été à la base du dépôt d'une demande d'AMM en 2001 pour cette spécialité et ont fait l'objet de critiques méthodologiques de la part du CHMP¹. Elles ne seront donc pas développées dans ce document.

3.1. Efficacité

Etude ET743-STS-201

Etude de phase II, contrôlée randomisée ouverte ayant évalué deux posologies de Yondelis, soit toutes les 3 semaines soit toutes les semaines, chez 270 patients ayant un liposarcome ou un léiomyosarcome localement évolué ou métastasé et dont la maladie avait progressé ou rechuté après traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide.

YONDELIS a été administré à raison de 1,5 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines, ou à raison de 0,58 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire de 3 heures pendant 3 semaines d'un cycle de 4 semaines.

Critère principal : délai de progression de la maladie, défini par le délai entre la randomisation et la première progression de la maladie documentée ou le décès suite à une progression de la maladie.

Note :

Ce critère principal était initialement le taux de réponse + stabilisation à 6 mois. Environ un an après le début de l'étude, ce critère a été substitué par le délai de progression de la maladie.

Critères secondaires : survie globale, survie sans progression, taux de réponse complète objective, et tolérance.

Résultats :

Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les deux groupes : l'âge moyen était de 53 ans (20 à 80 ans) et 63% des patients étaient des femmes. Le pourcentage de patients présentant un léiomyosarcome était de 66% et celui de liposarcome de 34%.

La plupart des patients (96,7%) avaient déjà subi une intervention chirurgicale (médiane de trois interventions chirurgicales dans chaque groupe) et environ 50% avaient reçu une radiothérapie. Tous les patients avaient déjà reçu une chimiothérapie (médiane de deux et trois lignes dans chaque groupe) : 99% avaient été traités à la fois par anthracyclines et ifosfamide.

Le délai de progression de la maladie a été de 3,7 mois dans le groupe traité à la posologie toutes les 3 semaines vs 2,3 mois dans le groupe traité toutes les semaines (p=0,0320).

¹ www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/570603en.pdf

La médiane de survie sans progression a été de 3,3 mois dans le groupe traité à la posologie toutes les 3 semaines vs 2,3 mois dans le groupe traité toutes les semaines ($p=0,0418$).

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux posologies : 13,9 mois dans le groupe traité à la posologie toutes les 3 semaines vs 10,8 mois dans le groupe traité toutes les semaines.

Il n'y a eu aucune réponse complète. Les taux de « réponse partielle + maladie stable » ont été de 44,7% dans le groupe traité à la posologie toutes les 3 semaines et de 35,1% dans le groupe traité toutes les semaines.

3.2. Tolérance

Parmi les effets indésirables les plus fréquents :

- neutropénie grade 3 à 4 observée dans environ un quart des cas.
- thrombopénie grade 3 (11%) et grade 4 (2%)
- augmentation des transaminases grades 3 observée dans environ 40% des cas et grade 4 dans environ 5% des cas.

Les autres effets indésirables ont été :

- toxicité hépatique grave : moins de 1%
- augmentation des CPK grade 3 et 4 : 4%
- rhabdomyolyse : moins de 1%

Autres données :

La firme a proposé une comparaison indirecte de l'efficacité de Yondelis à celle d'ifosfamide ou de dacarbazine à partir des données historiques observées chez 146 patients atteints d'un sarcome des tissus mous en échec à un traitement à base d'anthracycline (3 études issues de la base de données de l'EORTC²). La Commission note qu'aucune méthode statistique appropriée n'a été utilisée pour cette analyse rétrospective. En conséquence, ces données n'étant pas susceptibles d'apporter une conclusion d'un niveau de preuve suffisant, ne peuvent être prises en compte qu'à titre descriptif ou documentaire.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de Yondelis est issue d'une étude de phase II, randomisée ouverte ayant évalué deux schémas d'administration de Yondelis, soit toutes les 3 semaines soit toutes les semaines, chez 270 patients ayant un liposarcome ou un léiomyosarcome localement évolué ou métastasé et dont la maladie avait progressé ou rechuté après un traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide.

Le délai de progression de la maladie (critère principal) a été de 3,7 mois dans le groupe traité à la posologie toutes les 3 semaines vs 2,3 mois dans le groupe traité toutes les semaines ($p=0,0320$).

Le schéma d'administration une fois toutes les trois semaines a été celui retenu par l'AMM.

L'activité démontrée dans le dossier est modeste et difficile à apprécier fondée sur quelques « longues » stabilisations de la maladie.

On ne dispose pas de donnée d'étude comparative versus « soins de support » ou de comparaison formalisée avec une cohorte historique permettant de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament dans cette situation.

Les données de tolérance sont limitées. Les principaux risques identifiés sont une toxicité hématologique et hépatique.

2 European Organisation for Research and Treatment of Cancer

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les sarcomes des tissus mous notamment le liposarcome et le léiomyosarcome sont des affections graves qui engagent le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Il s'agit d'un traitement de seconde ligne après échec d'un traitement par anthracyclines ou ifosfamide ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée à ce stade de la maladie ;

Intérêt de santé publique attendu :

Les sarcomes des tissus mous évolués (notamment les liposarcomes et les léiomyosarcomes), en échec ou ne pouvant bénéficier d'un traitement par anthracyclines ou ifosfamide, sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital, mais qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge de ces affections constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO³, Plan Maladies Rares, manque d'alternatives thérapeutiques).

Au vu des données disponibles très restreintes (absence de comparaison formalisée avec une cohorte historique), l'impact attendu de la spécialité YONDELIS en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie chez ces patients est difficilement quantifiable. Il n'est pas possible de savoir si cette spécialité apporte ou non une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de donnée d'étude versus « soins de support » ou de comparaison formalisée avec une cohorte historique, il n'est pas possible de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament. En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des connaissances, la spécialité Yondelis n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome, en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie ; en première ligne de traitements les taux de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 15 mois.

De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule

3 Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

- à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit donne des taux de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie⁴
- la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous types histologiques : les synovialosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les léiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association Gemcitabine Taxotère, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au Taxol hebdomadaire

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, aucun autre médicament n'a réellement fait la preuve de son efficacité.

La chimiothérapie est parfois utile en traitement néoadjuvant pour rendre opérable une tumeur évoluée ; malgré plusieurs études randomisées, elle n'a pas fait la preuve de son utilité en situation adjuvante.

Yondelis constitue un moyen thérapeutique utile dans la prise en charge des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome à un stade avancé, en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

4.4. Population cible

La population cible de YONDELIS est constituée des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome évolué, métastatique ou localement avancé, en échec à un traitement par anthracycline ou ifosfamide ou chez lesquels ces produits ne peuvent être utilisés.

Les sarcomes des tissus mous étant des cancers rares, les données épidémiologiques disponibles sont très pauvres. Les informations recueillies dans la littérature ou lors de communications permettent d'avancer que :

- le nombre de nouveaux cas par an en France est estimé à 1 000⁵
- le pourcentage de patients présentant des récurrences locales ou des métastases après un premier traitement local est d'environ 50%⁶

La population de patients présentant un sarcome des tissus mous évolué est ainsi estimée à environ 500 patients par an.

On ne dispose pas de donnée précise sur la part des liposarcomes ou des léiomyosarcomes parmi les sarcomes des tissus mous.

D'après l'avis d'experts, 90% des patients présentant un sarcome des tissus mous évolué sont traités par une chimiothérapie de 1^{ère} ligne. Celle-ci étant administrée en monothérapie dans 60% des cas.

Parmi ces patients, environ 75% rechuteront et recevront une chimiothérapie de seconde ligne.

Sur ces bases, la population cible de YONDELIS peut être estimée à environ 200 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4 Le Cesne A, Cioffi A. Chimiothérapie des sarcomes des tissus mous métastatiques et localement avancés. *Oncol.* 2007;9(2):114-125.

5 FNCLCC. Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale.

6 EPAR Yondelis (2007)