

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 avril 2016***Examen par la Commission le 17 février 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 2 mars 2016
a fait l'objet d'une audition le 13 avril 2016****trabectédine*****YONDELIS 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boite de 1 flacon (CIP : 571 522-9)

YONDELIS 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boite de 1 flacon (CIP : 571 524-1)

Laboratoire PHARMA MAR

Code ATC	L01CX01 (Alcaloïdes)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, la place dans la stratégie thérapeutique et la population cible, à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, 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. »

SMR	Reste important.
ASMR	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission. Par conséquent, elle considère que YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
Place dans la stratégie thérapeutique	Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association. ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, la trabectedine (YONDELIS) dispose d'une AMM dans ce contexte et plus récemment le pazopanib (VOTRIENT) a eu une AMM dans le traitement de ces tumeurs à l'exception des liposarcomes. A ce jour, aucune comparaison n'est disponible entre ces deux médicaments.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 17 septembre 2007 (sarcomes des tissus mous) délivrée sous circonstances exceptionnelles. En août 2012, cette AMM a été confirmée sans durée limitée lors du renouvellement quinquennal. En mai 2015, les circonstances exceptionnelles de l'octroi de l'AMM ont pris fin, et le statut de l'AMM est désormais normal. Rectificatif du 28 octobre 2009 (extension d'indication dans l'ovaire)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Statut de médicament orphelin (30 mai 2001) Liste I Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservé aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.
Classification ATC	2015 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01C Produits alcaloïdes végétaux et dérivés naturels L01CX Autres produits alcaloïdes végétaux et dérivés naturels L01CX01 Trabectédine

02 CONTEXTE

En septembre 2007, YONDELIS (trabectédine) a obtenu une AMM centralisée pour le traitement des sarcomes des tissus mous évolués, 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 été principalement obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.

Dans son avis du 2 avril 2008, la commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu de YONDELIS était important et qu'en l'absence de donnée d'étude versus soins de support ou de comparaison formalisée avec une cohorte historique, il n'était pas possible de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament. En conséquence, la Commission a considéré qu'en l'état actuel des connaissances, la spécialité YONDELIS n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge.

Suite à une réévaluation à la demande du laboratoire, la Commission dans son avis du 24 juillet 2013 a confirmé l'ASMR V précédemment attribuée.

Le laboratoire sollicite aujourd'hui à nouveau une réévaluation de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Yondelis est indiqué chez les patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, 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. »

Yondelis en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous, est de 1,5 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les trois semaines. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les sarcomes des tissus mous (STS) sont des affections rares, représentant moins de 1% de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte. Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs. Il existe plusieurs sous-types histopathologiques de STS.

Au stade localisé, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie en traitement adjuvant est controversé.

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique, mais les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles et peu de molécules disponibles ont une efficacité sur ces tumeurs : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association. En première ligne les pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois. De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule,
- à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit donne des pourcentages de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie,
- 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 leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine / docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, la trabectedine dispose d'une AMM dans ce contexte et plus récemment le pazopanib (VOTRIENT) a eu une AMM dans les tumeurs sarcomateuses hors liposarcome.

Le besoin thérapeutique, chez les patients en échec à un traitement par anthracycline et ifosfamide est donc important.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
VOTRIENT (pazopanib) <i>GlaxoSmith Kline</i>	Non	patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS.	09/01/13	Important	VOTRIENT apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Coll et SS 100%
DETICENE (dacarbazine) et ses génériques	Non	Sarcomes des tissus mous de l'adulte dans le cadre d'une polychimiothérapie		Important	Avis d'inscription datant avant le décret de 1999 régissant l'ASMR	Coll

*classe pharmaco-thérapeutique

On notera que la dacarbazine¹ était très fréquemment utilisée dans les sarcomes des tissus mous avant les années 2000, notamment en situation tumorale avancée après échec des anthracyclines et de l'ifosfamide. Elle est nettement moins utilisée aujourd'hui en pratique courante dans ce contexte et les recommandations européennes et américaines citent en option thérapeutique l'association dacarbazine/gemcitabine qui a montré un gain en survie globale et en survie sans progression par rapport à la dacarbazine seule².

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs pertinents sont :

- VOTRIENT, sauf pour les tumeurs de type histologique liposarcome
- l'association dacarbazine et gemcitabine.

¹ Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al: High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1991 ;2:307-9,

² García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2528–33.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE		
	Oui / Non	Date d'approbation	Périmètres (indications) et conditions particulières
Autriche	Oui	29/10/2007	STM
Belgique	Oui	01/02/2009	STM
Chypre	Pas de système de remboursement national (marché d'appel d'offre)		
Croatie	Oui	30/09/2015	STM
Danemark	Oui	17/12/2007	STM
Allemagne	Oui	15/10/2007	STM
Écosse	Non recommandée par le SMC mais remboursement nominatif		
Espagne	Oui	21/12/2007	STM
Estonie	Assurance privée		
Finlande	Oui	02/11/2007	STM
Grèce	Oui	03/03/2008	STM
Hongrie	Non		
Irlande	Oui	15/01/2008	STM
Italie	Oui	11/02/2009	STM
Lettonie	Assurance privée		
Luxembourg	Oui	01/10/2008	STM
Malte	Oui	27/05/2010	STM
Norvège	Oui	25/11/2007	STM
Pays-Bas	Oui	01/2015	Suppression de la limitation aux L-sarcomes
Pologne	Oui	01/07/2012	Liposarcome, léiomyosarcome
Portugal	Oui	13/04/2015	Suppression de la limitation aux L-sarcomes
Roumanie	Oui	01/06/2014	STM
Royaume-Uni (Angleterre/Irlande du Nord/Pays de Galles)	Oui (NICE)	24/02/2010	STM
Slovaquie	Pas de remboursement officiel mais remboursement nominatif		
Slovénie	Oui	01/04/2010	STM
Suède	Oui	31/10/2007	STM
Suisse	Oui	01/04/2010	Liposarcome, léiomyosarcome
Turquie	Oui	07/2013	STM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	2 avril 2008
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. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« 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. »
Etudes demandées	Néant

Date de l'avis (motif de la demande)	24 juillet 2013
Indication	« Yondelis est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, 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. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu reste important.
ASMR (libellé)	En l'absence de données comparatives d'un niveau de preuve optimal, la Commission considère qu'en l'état actuel, YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
Etudes demandées	Néant

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de l'ASMR est fondée sur les données suivantes :

- Etude ET743-SAR-3007 de phase III comparative versus dacarbazine.
- Etude JapicCTI-121850 de phase II ouverte versus « les meilleurs soins de support » ayant utilisé une posologie de trabectédine de 1,2 mg/m² en perfusion IV de 24 heures toutes les 3 semaines. Cette posologie étant hors celle validée par l'AMM, cette étude ne sera pas retenue.
- un recueil rétrospectif de données sur une partie des patients traités par YONDELIS pour sarcome avancé des tissus mous de 2008 à 2011 en France (Rétrospectyon). Ces données observationnelles ont été déjà présentées dans le dossier de réévaluation de 2013. Ces données observationnelles rétrospectives ne permettent pas de démontrer l'effet du traitement par YONDELIS sur la survie globale et la survie sans progression dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Par conséquent, elles ne seront pas à nouveau détaillées dans cet avis.
- Étude T-DIS de phase II non comparative ayant évalué l'intérêt de la poursuite d'un traitement par trabectédine versus son interruption à l'issue de 6 cycles de traitement d'induction par trabectédine uniquement chez les patients répondeurs. L'objectif de cette étude ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce médicament dans son champ d'indication. Par conséquent, cette étude ne sera pas retenue.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis de la CT du 2 avril 2008

« 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 versus 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'effet de la trabectédine 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. »

9.1.2 Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis de la CT du 24 juillet 2013

« Dans le cadre de sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni des comparaisons de données observationnelles ne permettant pas de démontrer l'effet du traitement par YONDELIS sur la survie globale et la survie sans progression dans le traitement des sarcomes des tissus mous évolués.

Le laboratoire a également proposé une comparaison indirecte des résultats du traitement par YONDELIS observés dans un sous-groupe de patients de l'étude pivot (patients traités à la posologie de 1,5 mg/m² toutes les 3 semaines, n=136) et des données historiques de 79 patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome, extraites d'une base de données de l'EORTC rassemblant des études de phase II réalisées avec des agents antimétaboliques administrés en monothérapie (ifosfamide, dacarbazine et étoposide) dans le traitement de seconde ligne des

sarcomes des tissus mous. Cependant, cette comparaison indirecte proposée a concerné des résultats de traitement par ifosfamide alors que l'indication AMM de YONDELIS a été attribuée à des patients en échec à l'ifosfamide ou qui ne peuvent le recevoir.

Au total, ces nouvelles données ne permettent pas de tirer de nouvelles conclusions sur l'apport thérapeutique de YONDELIS dans le traitement des sarcomes des tissus mous évolués, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide. La seule étude prospective (étude pivot ET743-STS-201) disponible pour évaluer l'effet du traitement par YONDELIS demeure celle présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 2 avril juin 2008. »

9.1.3 Nouvelles données déposées par le laboratoire

9.1.3.1 ET743-SAR-3007

Étude³ de phase III ouverte randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la trabectedine par rapport à la dacarbazine chez des patients adultes atteints de liposarcome et de léiomyosarcome (L-sarcome) 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.

Tableau 1. Description de l'étude (ET743-SAR-3007)

Etude	ET743-SAR-3007
Date et durée de l'étude	<u>Début de l'étude</u> : 27 mai 2011 <u>Fin de l'étude</u> : - 16 septembre 2013 (Date de point pour l'analyse intermédiaire de la survie globale et les analyses finales des critères de jugement secondaires de l'efficacité et de la tolérance) - 5 janvier 2015 (Date de point pour l'analyse finale de la survie globale)
Objectif principal	Comparer la supériorité de la trabectedine <i>versus</i> la dacarbazine en termes d'efficacité chez des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome avancé après un traitement antérieur par anthracycline et ifosfamide ou anthracycline et une chimiothérapie cytotoxique supplémentaire.
MÉTHODES	
Lieu de l'étude	- 85 centres aux États-Unis, en Australie, au Brésil et en Nouvelle-Zélande à l'analyse intermédiaire de la survie globale. - 90 centres aux États-Unis, en Australie, au Brésil et en Nouvelle-Zélande à l'analyse finale de la survie globale.
Patients	Patients avec confirmation de tumeur maligne des tissus mous d'un type tissulaire fréquemment associé à une translocation chromosomique par diagnostic histopathologique.

³ Demetri, G.D., et al., 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. J Clin Oncol, 2016 Mar 10;34(8):786-93.

<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Les principaux critères d'inclusion comprenaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients atteints d'un liposarcome (dédifférencié, myxoïde-à cellules rondes, ou pléomorphe) ou d'un léiomyosarcome prouvé par histologie, métastatique ou localement avancé, non résécable. ▪ Âge de 15 ans ou plus au moment de la sélection. ▪ Patients précédemment traités (dans n'importe quel ordre) par au moins (a) un schéma à base d'anthracycline et d'ifosfamide, ou (b) un schéma à base d'anthracycline et un schéma supplémentaire de chimiothérapie cytotoxique. ▪ Maladie mesurable à l'inclusion d'après les critères RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>), version 1.1 [32]. ▪ Indice de performance (<i>performance status</i>, PS) de l'<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0 ou 1. ▪ Patient adéquatement remis du traitement antérieur ; tous les effets indésirables (sauf l'alopécie) devaient être revenus à un grade ≤ 1 d'après la classification NCI-CTCAE (<i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>) (version 4.0). ▪ Réserve médullaire et fonctions rénale et hépatique adéquates : hémoglobine ≥ 9 g/dl, nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\,500/\mu\text{l}$, numération plaquettaire $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, créatinine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), créatine phosphokinase $\leq 2,5$ fois la LSN, bilirubine totale \leq LSN (si la bilirubine totale est $>$ LSN, mesurer la bilirubine indirecte à la recherche d'un syndrome de Gilbert ; si la bilirubine directe se trouve dans l'intervalle normal, le patient peut être éligible), phosphatases alcalines (PAL) $\leq 2,5$ x LSN (si PAL $> 2,5$ x LSN, un dosage de la fraction hépatique des PAL ou de la 5' nucléotidase devait être réalisé et le résultat \leq LSN), aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5$ x LSN.
<p>Critères de non-inclusion</p>	<p>Les principaux critères de non-inclusion comprenaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exposition antérieure à la trabectedine ou à la dacarbazine. ▪ Délai de moins de 3 semaines écoulé depuis la dernière dose de traitement cytotoxique systémique, de radiothérapie ou de traitement par un médicament expérimental. ▪ Métastases connues au niveau du système nerveux central. ▪ Maladie hépatique chronique significative connue, telle que cirrhose ou hépatite active. ▪ Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque de classe NYHA (<i>New York Heart Association</i>) II ou plus, angor non contrôlé, arythmies ventriculaires graves non contrôlées, maladie péricardique cliniquement significative, ou preuve électrocardiographique d'ischémie aiguë ou d'anomalies actives du système de conduction. ▪ Refus ou incapacité de porter un cathéter veineux central. ▪ Toute situation qui, de l'avis de l'investigateur, compromettrait le bien-être du patient ou l'étude ou empêchait le sujet de se conformer aux exigences de l'étude. ▪ Femmes enceintes ou allaitantes.
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'un des deux traitements suivants :</p> <p><u>Trabectedine</u> : administrée à une dose de $1,5\text{ mg/m}^2$ par un cathéter veineux central en perfusion de 24 heures le Jour 1 (avec une fenêtre pouvant aller jusqu'à +2 jours) de chaque cycle de traitement q3 semaines (le Jour 1 de chaque cycle de traitement étant espacé d'au moins 21 jours du suivant).</p> <p><u>Dacarbazine</u> : administrée à une dose de 1 g/m^2 en perfusion de 20 à 120 minutes le Jour 1 (avec une fenêtre pouvant aller jusqu'à +2 jours) de chaque cycle de traitement q3 semaines (le Jour 1 de chaque cycle de traitement étant espacé d'au moins 21 jours du suivant).</p>
<p>Traitements associés</p>	<p>Dans le bras trabectedine, le Jour 1, de la dexaméthasone (20 mg de phosphate de dexaméthasone) a été administrée par voie intraveineuse à titre de prémédication.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>La survie globale définie comme le délai écoulé entre la randomisation et le décès.</p>

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La réponse de la maladie basée sur les évaluations de l'investigateur d'après les critères RECIST v.1.1 devait être utilisée pour évaluer les critères de jugement secondaires de contrôle de la maladie : survie sans progression (SSP), délai de progression (TTP), taux de réponse objective (TRO), maladie stable (MS) et durée de la MS, durée de réponse (DR), et taux de bénéfice clinique (TBC) ▪ Les résultats rapportés par le patient (<i>patient-reported outcomes</i>, PRO) concernant la gravité des symptômes étaient basés sur les scores au questionnaire MDASI rempli par le patient ▪ Évaluation de la tolérance (la gravité des événements indésirables s'est vu attribuer un grade d'après la classification NCI-CTCAE v. 4.0.)
<p>Déroulement de l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un cycle comportait 21 jours (le Jour 1 de chaque cycle de traitement étant espacé d'au moins 21 jours du suivant, avec une fenêtre pouvant aller jusqu'à +2 jours). ▪ Les patients ont reçu le médicament à l'étude jusqu'à la progression documentée de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. ▪ Le statut en matière de survie a été surveillé tout au long de l'étude et a été utilisé dans l'analyse de la survie globale (SG) pour les patients au cours de la phase de suivi. Les investigateurs devaient évaluer la réponse de la maladie d'après les critères RECIST v.1.1, et ces données ont été utilisées pour calculer la survie sans progression (SSP), le délai de progression (TTP), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DR). Une analyse intermédiaire de la SG a été réalisée lorsque 189 décès ont été observés. L'analyse finale de la SG a été réalisée lorsque 381 décès ont été observés. ▪ L'évaluation radiographique de la maladie, utilisant la même technique radiographique, incluait un examen d'imagerie radiographique du thorax (avec clichés des poumons), de l'abdomen et du pelvis. L'évaluation de la maladie a été réalisée toutes les 6 semaines pendant les 36 premières semaines de l'étude et toutes les 9 semaines par la suite, jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie, démarrage du traitement anticancéreux ultérieur, fin de l'étude ou décès. Le traitement ultérieur ne devait démarrer qu'après documentation de la progression de la maladie. ▪ Le critère de jugement secondaire (survie sans progression, SSP) a été validé par un audit conduit par des radiologues indépendants, ignorant l'attribution des traitements, qui ont évalué la SSP radiographique (SSPr) dans un sous-groupe constitué d'environ 60 % de la population de l'étude. ▪ La gravité des symptômes a été évaluée par les patients à l'aide du questionnaire MDASI (<i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i>) le Jour 1 de chaque cycle de traitement avant la réalisation d'autres tests ou procédures. Ces informations devaient être utilisées pour évaluer l'importance des symptômes perçue par les patients et déterminer l'impact du traitement sur la modification ou la stabilité des symptômes.
<p>Analyse statistique</p>	<p>La méthodologie statistique principale pour la comparaison de l'efficacité des traitements sur la survie globale, la survie sans progression et la durée de réponse était le test du <i>logrank</i> non stratifié.</p> <p>Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour examiner l'effet des facteurs pronostiques.</p> <p>La méthodologie statistique pour le taux de réponse objective (TRO) et le taux de bénéfice clinique (TBC) était le test exact de Fisher. La détection d'une différence entre une médiane de survie globale de 10 mois dans le groupe dacarbazine et une médiane de survie globale de 13,5 mois dans le groupe trabectedine (<i>hazard ratio</i>=0,74) à un seuil de signification global en situation bilatérale de 0,05 avec une puissance de 80 % nécessitait 376 événements.</p> <p>Une taille d'échantillon de 570 patients était prévue, avec une analyse intermédiaire de la survie globale après la survenue de 50 % des événements de survie globale requis.</p> <p>Une analyse de la survie sans progression était prévue au moment de l'analyse intermédiaire de la survie globale après la survenue de 331 événements de survie sans progression, donnant une puissance d'au moins 90 % pour détecter un HR de 0,667 (médiane de SSP de 2,50 <i>versus</i> 3,75 mois pour les groupes dacarbazine et trabectedine, respectivement) avec un seuil de significativité en situation bilatérale de 0,05. Les résultats de l'estimation globale du HR pour la SSP radiographique, sur la base d'un audit indépendant, ont été calculés selon la méthode de Dodd.</p>

Taille de l'échantillon	<u>Nombre de patients attendu</u> : 570 patients
	<u>Nombre de patients analysé</u> : - Analyse finale de la survie sans progression (i.e. analyse intermédiaire de la survie globale) : 518 patients ont été randomisés pour recevoir de la trabectédine (n=345) ou de la dacarbazine (n=173). - Analyse finale de la survie globale : 577 patients ont été randomisés pour recevoir de la trabectédine (n=384) ou de la dacarbazine (n=193)
Population d'analyse	Analyse en intention de traiter (ITT)

Résultats :

Un total de 518 patients a été randomisé (2 :1) dans les groupes de traitement par trabectédine (n=345) ou dacarbazine (n=173). Les patients inclus avaient un bon état général ou un état général conservé (Score ECOG 0 ou 1) et dont l'âge médian était de 57 ans dans le groupe trabectédine et de 56 ans dans le groupe dacarbazine.

Tableau 2. Données démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion

Population d'analyse		Trabectédine (n=345)	Dacarbazine (n=173)
Age, années	Médiane	57	56
	Min-max	(18,0-81,0)	(17,0-79,0)
Sexe, n (%)	Masculin	107 (31 %)	47 (27 %)
	Féminin	238 (69 %)	126 (73 %)
IMC à l'inclusion, kg/m²	Médiane	28,21	27,05
	Min-max	(14,5, 78,1)	(13,3, 66,7)
Histologie, n (%)	Léiomyosarcome	252 (73 %)	126 (73 %)
	Utérin	134 (39 %)	78 (45 %)
	Non utérin	118 (34 %)	48 (28 %)
	Liposarcome	93 (27 %)	47 (27 %)
	Myxoïde+/-à cellules rondes	38 (11 %)	19 (11 %)
	Pléomorphe	10 (3 %)	3 (2 %)
Indice de performance ECOG à l'inclusion, n (%)	Dédifférencié	45 (13 %)	25 (15 %)
	0	171 (50 %)	86 (50 %)
Chimiothérapie antérieure	1	174 (50 %)	87 (50 %)
	Oui	345 (100 %)	173 (100 %)
Nom générique (>50 % des patients)	Doxorubicine	157 (90,8 %)	307 (89,0 %)
	Gemcitabine	138 (79,8 %)	279 (80,9 %)
	Docétaxel	126 (72,8 %)	256 (74,2 %)
	Ifosfamide	104 (60,1 %)	202 (58,6 %)
	1	38 (11 %)	23 (13 %)
Lignes de chimiothérapie antérieures, n (%)	2	160 (46 %)	75 (43 %)
	3	87 (25 %)	43 (25 %)
	4	37 (11 %)	21 (12 %)
	>4	23 (7 %)	11 (6 %)
	Meilleure réponse à la dernière ligne de chimiothérapie antérieure, n (%)	Réponse complète	4 (1 %)
Réponse partielle		28 (8 %)	14 (8 %)
Maladie stable		114 (33 %)	51 (30 %)
Progression de la maladie		198 (57 %)	103 (60 %)
Donnée inconnue/manquante		1 (0 %)	2 (1 %)
Chirurgie antérieure pour un cancer, n (%)	Oui	327 (95 %)	158 (91 %)
	Non	18 (5 %)	15 (9 %)
Radiothérapie antérieure pour un cancer, n (%)	Oui	176 (51 %)	80 (46 %)
	Non	169 (49 %)	93 (54 %)
Délai écoulé entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)	Médiane (min-max)	33,94 (2,5-318,5)	27,10 (1,6-267,1)

Délai écoulé entre la dernière progression de la maladie et la randomisation (mois)	Médiane (min-max)	0,85 (0,0-13,7)	0,82 (0,1-9,8)
--	-------------------	-----------------	----------------

Pourcentages calculés avec le nombre de patients randomisés dans chaque groupe de traitement comme dénominateur. ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group* ; IMC, indice de masse corporelle.

Critère de jugement principal

Lors de l'analyse finale de la survie globale (après que 577 patients ont été randomisés), il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement sur la médiane de survie globale : 13,7 mois (IC 95 % : 12,2-16,0) dans le groupe trabectédine versus 13,1 mois (IC 95 % : 9,1-16,2) dans le groupe dacarbazine (HR=0,927 IC95 % : 0,748-1,150 ; p=0,4920).

Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de la trabectédine versus la dacarbazine, les résultats sur les critères secondaires sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs.

Tableau 3. Résultats suggérés par l'analyse des critères secondaires

Critères de jugement	trabectédine (n=345)	dacarbazine (n=173)
Survie sans progression (mois)	4,2	1,5
Délai de progression (mois)	4,2	1,5
Taux de réponse objective, n (%)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)
Durée de réponse (mois)	6,5	4,2
Maladie stable (MS) comme meilleure réponse, n (%)	177 (51 %)	60 (35 %)
Durée de la MS (mois)	6,01	4,17

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Le dernier RCP de juin 2015 disponible prend en compte les derniers événements indésirables constatés chez au moins 1% des patients traités selon le schéma thérapeutique recommandé pour le sarcome des tissus mous en Europe (1,5 mg/m², perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines) et qui sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

La classification de la fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100).

Tableau 4. Résumé des effets indésirables rapportés dans ≥ 1 % des patients atteints de sarcomes des tissus mous évolués dans les essais cliniques

Classe de système d'organes	Effets indésirables signalés dans les essais cliniques chez au moins 1% des patients atteints de sarcome des tissus mous
Infections et infestations	Fréquent Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Neutropénie* (Grade 3 = 26 %, Grade 4 = 24 %), thrombopénie* (Grade 3 = 11 %, Grade 4 = 2 %), anémie* (Grade 3 = 10 %, Grade 4 = 3 %), leucopénie* Fréquent Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Anorexie (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent Insomnie

Classe de système d'organes	Effets indésirables signalés dans les essais cliniques chez au moins 1% des patients atteints de sarcome des tissus mous
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalées Fréquent Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie, sensations vertigineuses, paresthésies
Affections vasculaires	Fréquent Hypotension, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Dyspnée (Grade 3-4 = 2 %), toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements (Grade 3-4 = 6,5 %), nausées (Grade 3-4 = 6 %), constipation (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Diarrhée (Grade 3-4 < 1 %), stomatite (Grade 3-4 < 1 %), douleur abdominale, dyspepsie, douleur épigastrique
Affections hépatobiliaires	Très fréquent Hyperbilirubinémie * (Grade 3 = 1 %), augmentation du taux d'alanine-aminotransférase* (Grade 3 = 38 %, Grade 4 = 3 %), augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase* (Grade 3 = 44 %, Grade 4 = 7 %), augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline*, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase*.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Myalgies, arthralgies, lombalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (Grade 3-4 = 9 %), asthénie (Grade 3-4 = 1 %) Fréquent Fièvre, oedèmes, oedèmes périphériques, réaction au site d'injection
Investigations	Très fréquent Augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase* (Grade 3-4 = 4 %), augmentation de la créatininémie*, diminution du taux sanguin d'albumine* Fréquent Perte de poids

* Obtenus à partir des données biologiques

Des réactions indésirables fatales sont survenues chez 1,9% et 0,9% des patients traités respectivement en monothérapie et en thérapie combinée. Ces décès résultaient souvent d'un ensemble d'anomalies, incluant la pancytopénie, neutropénie fébrile, parfois accompagnée d'une septicémie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale et rhabdomyolyse. Au total, d'après l'analyse des cas ayant évolué vers une issue fatale, aucune structure dans les causes de décès ou de populations à risques n'a été identifiée.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données de ventes en France pour l'année 2014 (hôpital) ont été de :

- 6284 flacons pour le dosage à 0,25 mg
- 7236 flacons pour le dosage de 1 mg

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase III ouverte randomisée (2:1) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la trabectedine par rapport à la dacarbazine chez des patients adultes atteints de liposarcome et de léiomyosarcome (L-sarcome) localement avancé ou métastatique, précédemment traités par anthracycline et ifosfamide ou par anthracycline et un schéma supplémentaire de chimiothérapie cytotoxique.

Un total de 518 patients a été randomisé (2 :1) dans les groupes de traitement par trabectédine (n=345) ou dacarbazine (n=173). Les patients inclus avaient un bon état général ou un état général conservé (score ECOG 0 ou 1) et dont l'âge médian était de 57 ans dans le groupe trabectédine et de 56 ans dans le groupe dacarbazine.

Lors de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement principal), il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement sur la médiane de survie globale : 13,7 mois (IC 95% : 12,2-16,0) dans le groupe trabectédine versus 13,1 mois (IC 95% : 9,1-16,2) dans le groupe dacarbazine (HR=0,927 ; IC95 % : 0,748-1,150 ; p=0,4920).

Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de la trabectédine versus la dacarbazine.

La fréquence, la nature et la gravité des événements indésirables déclarés et ayant été intégrés dans le dernier RCP (juin 2015) sont similaires au profil de tolérance connu de YONDELIS. Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance.

09.5 Programme d'études

Tableau 5. Études en cours et à venir sur YONDELIS

ID étude/Références	Plan et objectif de l'étude	Calendrier
ÉTUDES EN COURS DE PHASE I/II SUR LE MÉDICAMENT EN ASSOCIATION		
TOMAS (IIS)	Étude de phase Ib sur l'association de la trabectédine et de l'olaparib dans des sarcomes avancés/métastatiques non résécables après échec des traitements standard	Résultats : 2 ^e trimestre 2016
TRASTS (GEIS-37) (IIS)	Essai de phase I-II prospectif, multicentrique, en ouvert, étudiant l'association de la trabectédine et de la radiothérapie chez des patients atteints de STM	Résultats phase I : 2016 Phase II : 2018
Hyper_TET (IIS)	Trabectédine associée à l'hyperthermie régionale (<i>Regional Hyperthermia</i> , RHT) en traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un STM évolué pour déterminer si l'adjonction de la RHT améliore significativement la survie sans progression	Résultats : 2018
ÉTUDES EN COURS DE PHASE II SUR LE MÉDICAMENT EN MONOTHÉRAPIE		
TR1US (IIS)	Tolérance et activité de la trabectédine en traitement de première ligne chez des patients atteints de STM évolué ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie standard : étude de phase II prospective avec corrélats cliniques et moléculaires	Résultats : 2016/2017
ISG-STTS-TRAB-2012 (TRAVELL), (IIS)	Étude de phase II sur la trabectédine dans le liposarcome bien différencié/dédifférencié et le léiomyosarcome rétropéritonéal à un stade avancé visant à confirmer l'activité du médicament en traitement de deuxième ligne/au-delà	2017 Résultats : 2019
ÉTUDES EN COURS DE PHASE III SUR LE MÉDICAMENT EN MONOTHÉRAPIE		
ISG-STTS 10-01 (IIS)	Étude prospective de phase III, randomisée et contrôlée, comparant une chimiothérapie standard à pleines doses avec une chimiothérapie néoadjuvante adaptée au type histologique chez des patients atteints d'un STM des extrémités et du tronc, localisé et à haut risque.	Rapport final attendu : Fin 2015
CSET 2014-2154 (T-SAR) (IIS)	Essai de phase III randomisé comparant la trabectédine aux « meilleurs soins de support » chez des patients atteints d'un STM évolué	Résultats : 2016/2017
ÉTUDES NON INTERVENTIONNELLES À VENIR		
TARMIC	Cibler le microenvironnement et l'immunité cellulaire dans les sarcomes traités par de la trabectédine en perfusion hebdomadaire associée à du cyclophosphamide métronomique (CPM) chez des patients atteints de sarcome des tissus mous avancé prétraité	Période de recrutement prévue 24 mois Suivi : 6 mois Durée de l'étude : 3 ans
ÉTUDES NON INTERVENTIONNELLES EN COURS		
ET-D-020-12 (Y-IMAGE)	Étude prospective non interventionnelle multicentrique sur la trabectédine, visant à évaluer les résultats du traitement selon la pratique clinique de routine chez des patients atteints de STM avancé.	Résultats : 2015

ID étude/Références	Plan et objectif de l'étude	Calendrier
YonLife-2014 (IIS)	Intervention dirigée vers les patients en vue d'établir une recommandation multidimensionnelle pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de STM et recevant un traitement palliatif par trabectedine	Résultats : 2017
GEI-TRA-2015-01 (GEIS-38) (IIS)	Étude non interventionnelle rétrospective visant à identifier le profil des patients bénéficiant le plus du traitement par trabectedine	Résultats : 2016

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Au stade localisé du sarcome des tissus mous, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie donnée en traitement adjuvant est controversé.

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique.

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 pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois.

De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule,
- 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 survie
- la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous types histologiques : les synoviosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, la trabectedine (YONDELIS) dispose d'une AMM dans ce contexte et plus récemment le pazopanib (VOTRIENT) a eu une AMM dans le traitement de ces tumeurs à l'exception des liposarcomes. A ce jour, aucune comparaison n'est disponible entre ces deux médicaments.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les sarcomes des tissus mous sont des affections graves qui engagent le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie ; Il n'y en a pas en cas de liposarcome.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de seconde intention après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et d'ifosfamide.

▀ Intérêt de santé publique :

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 ont un poids faible sur la santé publique, 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 (GTNDO, Plan maladies rares notamment).

Au vu des nouvelles données disponibles, versus dacarbazine seule, en particulier sur la survie globale qui n'a pas été différente entre les groupes de traitement, il n'est pas attendu d'impact de YONDELIS sur la morbi-mortalité des patients traités, ainsi que sur leur qualité de vie, mesurée à l'aide du MDASI. Il n'est pas attendu d'impact de YONDELIS sur l'organisation des soins. Malgré l'absence de patients français dans les essais présentés, la transposabilité des résultats à la pratique courante semble acceptable.

En tant qu'alternative thérapeutique dans cette indication, YONDELIS apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact de YONDELIS sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YONDELIS reste important dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission. Par conséquent, elle considère que YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.

011.3 Population cible

En tenant compte des données de l'étude pivot (étude ET743-ST5-201), la population cible de YONDELIS dans cette indication est celle des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome.

Les sarcomes sont des tumeurs rares avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, ce qui représente à peu près 4 000 nouveaux cas estimés par an en France⁴.

En excluant GIST et ostéosarcomes (environ 1% de l'ensemble des cancers), les sarcomes des tissus mous seraient de 3 600 cas par an.

Dans l'ensemble des sarcomes des tissus mous, la proportion des léiomyosarcomes est évaluée à 11% et celle des liposarcomes 16%⁵ (soit 972 patients par an).

Le pourcentage de patients présentant des récurrences ou des métastases après un premier traitement local est d'environ 50%⁶ (soit 486 patients par an).

Selon les experts, environ 90% des patients présentant un sarcome des tissus mous évolué sont traités par une chimiothérapie de 1ère ligne et environ 75% rechuteront et seront éligibles à une chimiothérapie de seconde ligne.

La population cible de YONDELIS dans cette indication est estimée à environ 350 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, 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 » et à la posologie de l'AMM.

⁴ Verhaeghe JL, Rios M, Leroux A, Sirveaux F, Henrot P, Blum A, Marchal F. Traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte : quelle stratégie pour optimiser le traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2011 ; 10 (1) : 048-053.

⁵ Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence, épidémiologie des sarcomes et biologie moléculaire. Résultats préliminaires de l'étude EMS en Rhône-Alpes. Bull Cancer 2010 ; 97 : 629-41

⁶ EPAR Yondelis (2007)