

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

YONDELIS (trabectédine), alcaloïde

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine

L'essentiel

- ▶ YONDELIS, en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), est indiqué chez les patientes atteintes d'un cancer des ovaires récidivant sensible au platine.
- ▶ Il constitue un moyen thérapeutique supplémentaire sans amélioration de la survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique.

Indication préexistante

- YONDELIS était déjà indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec des traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du cancer de l'ovaire au stade avancé consiste en une cytoréduction tumorale suivie de 6 cures de chimiothérapie associant un sel de platine (principalement le carboplatine) et un taxane (habituellement le paclitaxel).
- A l'issue de ce traitement, environ deux tiers des tumeurs de ces patientes récidiveront ou persisteront.
 - Chez les patientes ayant une tumeur sensible au cisplatine (intervalle sans traitement d'au moins 6 mois après une première ligne), ce traitement peut être de nouveau utilisé.
 - Chez les patientes avec tumeur résistante au cisplatine (progression ou stabilisation de la maladie lors de la première ligne thérapeutique ou récurrence dans les 6 mois suivant la première ligne), un changement de traitement doit être effectué.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patientes ayant un cancer ovarien avec tumeur sensible au platine, mais qui ne sont pas éligibles à un second traitement par sel de platine, YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

Données cliniques

- Une étude ouverte randomisée a comparé la trabectédine (1,1 mg/m²) associée à la doxorubicine liposomale (DLP) (30 mg/m² toutes les 3 semaines) à la DLP en monothérapie (50 mg/m² toutes les 4 semaines), chez 672 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade avancé et en récurrence après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. La population incluse comportait 64 % de patientes atteintes de tumeurs sensibles au platine et 36 % de patientes atteintes de tumeurs résistantes au platine.
 - Dans l'ensemble de la population, les résultats dans le groupe trabectédine + DLP par rapport au groupe DLP seule sont :
 - survie sans progression (critère principal) de 7,3 mois *versus* 5,8 mois, soit un gain absolu de 1,5 mois (HR = 0,79, IC 95 % [0,65 – 0,96]).
 - pourcentage de réponse tumorale de 27,6 % *versus* 18,8 %.
 - pourcentage de normalisation du marqueur tumoral CA-125 de 30 % *versus* 20 %.
- Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur :

- la durée médiane de la réponse : 7,9 mois *versus* 7,7 mois,
- la médiane de survie globale : 22,4 mois *versus* 19,5 mois.
- l'évaluation globale de la qualité de vie.

- Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était sensible au platine (intervalle libre du traitement par platine de plus de 6 mois), correspondant à la population retenue par l'AMM (n = 417), la survie sans progression a été de 9,7 mois dans le groupe trabectedine + DLP *versus* 7,5 mois dans le groupe DLP seule, soit un gain absolu de 2,2 mois (HR = 0,73, IC 95 % [0,56 – 0,95]).

- Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était résistante au platine (n = 228), la survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 3,7 mois avec trabectedine + DLP *versus* 4 mois avec DLP seule (HR = 0,95, IC 95 % [0,7 – 1,3]).

- La tolérance a été moins bonne dans le groupe trabectedine + DLP que dans le groupe DLP seule : toxicité principalement hématologique (neutropénie de grades 3 et 4 [72 % *versus* 29,5 %] et thrombopénie de grades 3-4 [23,1 % *versus* 4,3 %]) et hépatique (augmentation des ALAT de grades 3 et 4 [50,1 % *versus* 2,2 %]).

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YONDELIS est important.
- Les résultats étant issus d'une analyse de sous-groupe et ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée *versus* doxorubicine liposomale pégylée seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique, cette association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de patientes ayant un cancer ovarien avec tumeur sensible au platine, mais qui ne sont pas éligibles à un second traitement par sel de platine.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

