

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

YONDELIS (trabectédine), antinéoplasique alcaloïde



Intérêt clinique faible dans le sarcome des tissus mous avancés et pas d'avantage clinique démontré par rapport aux soins de support.

L'essentiel

- YONDELIS a l'AMM chez les adultes atteints de sarcome des tissus mous (données principales dans les liposarcomes et les léiomyosarcomes) évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
- Les données démontrent l'absence de supériorité de YONDELIS versus dacarbazine sur la survie globale dans cette population de patients.
- Aucun bénéfice sur la mortalité n'est à ce jour démontré ni versus les soins de support ni versus les alternatives disponibles en l'absence de comparaison directe.
- La place de YONDELIS par rapport aux alternatives n'est pas connue dans cette indication.

Stratégie thérapeutique

- 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. Les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles et peu de molécules sont efficaces : les anthracyclines (essentiellement la doxorubicine), l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association. En 1^{er} ligne, l'association d'une anthracycline à l'ifosfamide est fréquemment utilisée et 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'ajout 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 léiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine / docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.

Depuis l'obtention de l'AMM de YONDELIS en 2007, des médicaments ont intégré l'arsenal thérapeutique :

- en 2012, VOTRIENT (pazopanib) dans certains sous-types histologiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant ;
- en 2016, HALAVEN (éribuline), dans le traitement du liposarcome avancé ou métastatique non résécable chez des patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement). Dans cette indication, l'éribuline a démontré un gain en survie globale versus la dacarbazine.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La place de YONDELIS par rapport à ses comparateurs n'est pas connue dans le traitement des sarcomes des tissus mous évolués, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, en tenant compte :

- du faible rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par YONDELIS ;
- de l'introduction récente dans l'arsenal thérapeutique de HALAVEN (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 VOTRIENT (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 HALAVEN (éribuline) dans les liposarcomes et/ou versus VOTRIENT (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 deuxième ligne.

Données cliniques

- Les principales données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité de la trabectedine sont issues de deux études comparatives :
 - une étude (n=518) qui n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer la supériorité de la trabectedine versus la dacarbazine sur la survie globale (critère de jugement principal) chez des adultes atteints de liposarcome ou de léiomyosarcome avancé et précédemment traités par anthracycline et ifosfamide ou par anthracycline et un schéma supplémentaire de chimiothérapie cytotoxique ;
 - une étude (n=103) qui a démontré un gain absolu en survie sans progression de seulement 1,6 mois de la trabectedine par rapport aux soins de support chez des patients atteints de sarcome des tissus mous (dont les sous-types histologiques liposarcome et léiomyosarcome) sans impact démontré sur la survie globale.
- Les données disponibles montrent l'absence de gain de la trabectedine sur la survie globale par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents.
- Le niveau de preuve d'une mise en perspective des pourcentages de réponse observés dans différentes études (interventionnelles et/ou observationnelles) est de trop faible niveau de preuve pour apprécier l'intérêt thérapeutique de la trabectedine par rapport aux alternatives, en particulier l'éribuline dans le liposarcome avancé, d'autant plus que des études comparatives sont disponibles avec des critères de jugement principaux plus pertinents tels que la survie globale (étude de phase III non conclusive versus la dacarbazine). Plus de dix ans après l'obtention de l'AMM, les facteurs prédictifs de réponse à la trabectedine ne sont pas identifiés.
- Le profil de tolérance de la trabectedine est notamment marqué par une toxicité hématologique et une hépatotoxicité (insuffisance hépatique, augmentation des CPK) et/ou une rhabdomyolyse.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie, oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YONDELIS est faible.
- YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade avancé au regard des nouvelles données comparatives démontrant un gain faible de YONDELIS en termes de survie sans progression par rapport aux soins de support (différence absolue de 1,6 mois) et sans gain en survie globale.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mai 2018 (CT-16827) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »