

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
16 mai 2018**

*Date d'examen par la Commission : 7 mars 2018
L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 21 mars 2018
a fait l'objet d'une audition le 16 mai 2018.*

trabectédine**YONDELIS 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 571 522 9 1)

YONDELIS 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 571 524 1 3)

Laboratoire PHARMA MAR

Code ATC	L01CX01 (Alcaloïdes)
Motifs de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu (SMR), de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et de la population cible à la demande de : <ul style="list-style-type: none">- la commission de la Transparence (CSS R.163-21),- la DSS et DGOS par saisine de la commission de la Transparence (CSS R.163-19).
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<p>En tenant compte notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'absence de bénéfice en survie globale versus la dacarbazine dans le liposarcome et le léiomyosarcome (compte tenu du caractère non concluant de l'étude ET743-SAR-3007 sur le critère de jugement principal) ; - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale versus les soins de support dans divers sous-types histologiques dont le liposarcome et le léiomyosarcome chez des patients traités en médiane par une ligne de traitement (étude TSAR) ; - du profil de tolérance, en particulier sur le plan hématologique, et de la fréquence élevée d'événements indésirables graves (EIG) dans l'étude TSAR (avec 28,8% des patients ayant eu au moins un EIG considéré comme lié à la trabectédine versus 0% dans le groupe soins de support) ; - du peu d'alternatives disponibles disposant d'une AMM après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, <p>la Commission considère que le service médical rendu par YONDELIS en monothérapie est <u>faible</u> dans l'indication de l'AMM : « 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. ».</p>
ISP	Pas d'ISP
ASMR	<p>Au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR 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, la Commission considère que YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade avancé.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par YONDELIS (trabectédine) qualifié de faible ; - 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 ; <p>la Commission considère que 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.</p>
Recommandations	<p>Prenant en compte ces conclusions, la Commission souhaite réévaluer VOTRIENT.</p>

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. La prescription et l'administration de YONDELIS, pendant les trois premiers cycles de traitement, sont actuellement limitées aux établissements identifiés par l'INCa et listés dans l'arrêté publié au JO le 10 décembre 2009 Prise en charge dans le cadre d'un budget MIGAC jusqu'au 31/12/2017.
Classification ATC	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

La trabectédine est un antinéoplasique qui se lie à l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette fixation déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire.

Le présent avis concerne la réévaluation de la spécialité YONDELIS dans l'une de ses deux indications validées par l'AMM : « 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. » (AMM du 17/09/2007).

Dans ses avis du 2 avril 2008 (inscription), du 24 juillet 2013 (réévaluation à la demande du laboratoire) et du 13 avril 2016 (réévaluation à la demande du laboratoire), la Commission a considéré que le service médical rendu de la spécialité YONDELIS était important et qu'il n'apportait 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.

En juin 2017, le laboratoire a sollicité à nouveau une réévaluation de l'ASMR spécifiquement dans le sous-groupe des patients ayant un liposarcome ou un léiomyosarcome avec à l'appui de sa demande une nouvelle étude réalisée quelle que soit l'histologie du sarcome (étude TSAR). Au cours de la phase contradictoire, avant que l'avis devienne définitif, le laboratoire a retiré sa demande (le 30/10/2017).

Dans ce contexte, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer YONDELIS dans l'indication du sarcome, de même que la DSS et la DGOS qui ont saisi la Commission.

En réponse à ces demandes de réévaluation, le laboratoire a fourni un dossier actualisé.

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 platine¹. »

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 MEDICAL

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des maladies rares, représentant moins de 1% de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte, avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. 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 sarcomes des tissus mous dont les tumeurs adipocytaires (liposarcomes) et les tumeurs des muscles lisses (léiomyosarcomes). Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants : hystiocytome fibreux malin (environ 40%), leiomyosarcome (>10%), liposarcome (10%) et sarcome synovial (<10%). Les pronostics diffèrent selon les sous-types histologiques. Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs d'assez bon pronostic avec une survie nette à 5 ans proche de 60%².

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, 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'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 synoviosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes

¹ Pour cette indication, se reporter à l'avis de la commission de la Transparence en date du 16/06/2010, SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique

² Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013, février 2016, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides

indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine / docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.

Les recommandations de l'ESMO 2014³ ou celles du NCCN 2018⁴ citent diverses options disposant ou non d'une AMM, notamment des protocoles de chimiothérapie (association de la gemcitabine au docetaxel, à la vinorelbine ou à la dacarbazine) ou des monochimiothérapies (gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, dacarbazine, temozolomide, eribuline, trabectedine, pazopanib).

Outre YONDELIS (trabectedine), les médicaments ayant récemment obtenu une AMM dans le traitement des sarcomes des tissus mous après échappement à une chimiothérapie, sont VOTRIENT (pazopanib, hors liposarcome), HALAVEN (eribuline, liposarcome) et la spécialité LARTRUVO (olaratumab) dispose d'une AMM conditionnelle en association à la doxorubicine, dans le traitement des adultes ayant un sarcome des tissus mous, inéligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie et non précédemment traités par doxorubicine (en cours d'évaluation par la Commission).

Considérant les alternatives disponibles à ce stade de la maladie et les données épidémiologiques de survie, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients en échec à un traitement par anthracycline et ifosfamide.

³ The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014 ; 25:102-12

⁴ NCCN clinical practice guidelines in oncology, Soft tissue sarcoma, Version 1.2018. octobre 2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans la mesure où les indications validées par l'AMM, dans le traitement des sarcomes des tissus mous, peuvent être limitées à certains sous-types histologiques, les comparateurs de YONDELIS varient selon l'histologie.

► Comparateurs dans le léiomyosarcome

DCI NOM Laboratoire	pazopanib VOTRIENT <i>Novartis Pharma</i>	Spécialités à base de dacarbazine : DETICENE, DACARBAZINE LIPOMED, DACARBAZINE MEDAC <i>Sanofi-Aventis France, Lipomed GMBH, Medac</i>
CPT* identique	Non	Non
Indication	« patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, [...] 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 <u>dans certains sous-types histologiques de STS.</u> » Date de l'AMM : 03/08/2012	« <u>Sarcomes des tissus mous</u> de l'adulte » Dates de l'AMM : DETICENE : 24/10/1975 puis 12/12/1997 (procédure nationale) DACARBAZINE LIPOMED : 12/04/2010 (procédure décentralisée) DACARBAZINE MEDAC : 04/08/2014 (procédure nationale)
Date de l'avis	09/01/2013	ND
SMR	Important (avec un ISP faible)	Important
ASMR	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle	ND
Prise en charge	SS (100%) et Collectivités	Collectivités
Résultats sur le critère principal de jugement	<u>Etude VEG110727 de phase III en double aveugle</u> N=369 dont 158 léiomyosarcomes : VOTRIENT (pazopanib) versus placebo ▪ médiane de survie sans progression (critère principal) : 4,6 versus 1,6 mois HR = 0,35 IC _{95%} [0,26-0,48]	
Autres résultats	▪ survie globale : NS ▪ arrêts de traitement pour événements indésirables : 20% versus 5% ▪ événements indésirables de grades 3-4 : 59% vs 25%	ND
Place dans la stratégie thérapeutique	VOTRIENT constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique, <u>hors liposarcome et GIST</u> , en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide	

* CPT : classe pharmaco-thérapeutique

► Comparateurs dans le liposarcome

DCI NOM Laboratoire	éribuline HALAVEN <i>Eisai</i>	Spécialités à base de dacarbazine : DETICENE, DACARBAZINE LIPOMED, DACARBAZINE MEDAC <i>Sanofi-Aventis France, Lipomed GMBH, Medac</i>
CPT* identique	Non	Non
Indication	« <u>liposarcome</u> non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique »	<u>Sarcomes des tissus mous</u> de l'adulte Dates de l'AMM : DETICENE : 24/10/1975 puis 12/12/1997 (procédure nationale)

	AMM : 02/05/2016	DACARBAZINE LIPOMED : 12/04/2010 (procédure décentralisée) DACARBAZINE MEDAC : 04/08/2014 (procédure nationale)
Date de l'avis	03/05/2017	ND
SMR	Important (avec un ISP)	Important
ASMR	ASMR III par rapport à la dacarbazine en monothérapie compte tenu : - de l'amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine obtenue dans le sous-groupe des patients ayant un liposarcome (correspondant à la population retenue par l'AMM) où le gain absolu de la médiane de survie globale a été de +7 mois ; - et de l'incertitude sur l'estimation précise de la quantité d'effet dans ce sous-groupe ; - de la toxicité, notamment hématologique avec neutropénie.	ND
Prise en charge	Collectivités	Collectivités
Résultats sur le critère principal de jugement	<u>Etude 309 de phase III ouverte</u> N=452 patients : <u>liposarcome</u> (34%) et <u>léiomyosarcome</u> (66%) HALAVEN (éribuline) versus dacarbazine ▪ Médiane de survie globale dans la population totale (liposarcome + léiomyosarcome) : 13,5 mois versus 11,5 mois, HR=0,77 ; IC _{95%} [0,62-0,95] ; p=0,0169	ND
Autres résultats	▪ Analyse dans le sous-groupe liposarcome : Médiane de survie globale : 15,6 mois versus 8,4 mois, HR=0,51 ; IC _{95%} [0,35- 0,75] ; p=0,0006 ▪ événements indésirables de grades 3-4 : 63% vs 55% (dont neutropénies : 35% versus 16%)	
Place dans la stratégie thérapeutique	Alternative thérapeutique supplémentaire dans le traitement du liposarcome non résécable chez les patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie comportant une anthracycline pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique	

* CPT : classe pharmaco-thérapeutique

De plus, les recommandations de l'ESMO 2014³ ou celles du NCCN 2018⁴ citent d'autres options ne disposant pas d'une AMM, notamment des protocoles de chimiothérapie (association de la gemcitabine au docetaxel, à la vinorelbine ou à la dacarbazine) ou des monochimiothérapies (gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, temozolomide).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support

► Conclusion

Les médicaments cités dans les tableaux sont tous des comparateurs cliniquement pertinents de YONDELIS en fonction de l'histologie du sarcome.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, l'indication validée par la FDA est la suivante : "treatment of patients with unresectable or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma who received a prior anthracycline-containing regimen".

Les autorités canadiennes n'assurent pas la prise en charge financière de YONDELIS⁵.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) 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 11/07/2011	STM
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	
Luxemburg	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	STM
Slovénie	Oui 01/04/2010	STM
Suède	Oui 31/10/2007	STM
Suisse	Oui 01/04/2010	Liposarcome, léiomyosarcome
Turquie	Oui 07/2013	STM

STM : sarcomes des tissus mous

⁵ Pan Canadian Oncology Drug Review, Final Economic Guidance Report, Trabectedin for metastatique liposarcoma or leiomyosarcoma, 05/08/2016
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_trabectedin_yondelis_lile_sarcoma_fn_egr.pdf

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE TRAITEMENT DU SARCOME

Date de l'avis Motif de la demande	02/04/2008 Inscription aux collectivités	24/07/2013 Réévaluation à la demande du laboratoire	13/04/2016 Réévaluation à la demande du laboratoire
SMR	Important		
ASMR	« 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. »	« 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. »	« 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. »
Etudes demandées par la CT	Néant		
Principales données fournies	Etude pivot ET743-ST5-201 de phase II	- Pas de nouvelle étude fournie - une comparaison indirecte non prise en compte	Etude ET743-SAR-3007 de phase III
Effectif	N=270	Sans objet	N=518
Histologie	Liposarcome (34%) et léiomyosarcome (66%)	Sans objet	Liposarcome (27%) et léiomyosarcome (73%)
Plan expérimental	Non comparative	Sans objet	YONDELIS (trabectédine) versus dacarbazine
Résultats sur le critère principal	<ul style="list-style-type: none"> Délai de progression de la maladie : 3,7 mois 	Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> Survie globale : NS Etude non conclusive 13,7 versus 13,1 mois HR=0,93 IC_{95%} [0,75-1,15] ; p=0,49
Comparateurs cliniquement pertinents	Aucun de même classe pharmaco-thérapeutique	- VOTRIENT, à l'exception des tumeurs de type histologique liposarcome et GIST. Dans ces cas, il n'y a pas de comparateur pertinent.	- VOTRIENT, sauf pour les tumeurs de type histologique liposarcome - l'association dacarbazine et gemcitabine.
Population cible	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	Incidence actualisée et prise en compte uniquement des léiomyosarcomes et des liposarcomes	Même raisonnement qu'en 2013
	200 patients par an	350 patients par an	350 patients par an

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par le laboratoire comporte un résumé des études déjà évaluées par la Commission (SAR 3007, RetrospectYon, SAR 3002) ainsi que 2 nouvelles études :

- TSAR comparant YONDELIS aux soins de support chez des patients ayant un sarcome des tissus mous avancé (N=103) ;
- Y-IMAGE, de phase IV, non interventionnelle. Cette étude n'avait pas été fournie, en juin 2017, par le laboratoire, dans le dossier fourni à l'appui de sa demande de réévaluation, alors que la version finale du rapport d'étude est datée du 13/04/2016. Les résultats de cette étude sont publiés⁶.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques déjà évaluées par la CT dans le liposarcome et le léiomyosarcome (cf. paragraphe 08)

9.1.1.1 Rappel de 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 moyen/médian 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 trabectedine est modeste et difficile à apprécier. Il est fondé 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. »

9.1.1.2 Rappel de 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 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.

⁶ Buonadonna A1, Benson C, Casanova J et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs*. 2017 ; 28(10):1157-65

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 2008. »

9.1.1.3 Rappel de l'avis de la CT du 13 avril 2016

« Dans le cadre de sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase III (ET743-SAR-3007) ouverte randomisée (2:1) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la trabectédine 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 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 ; IC_{95%} : 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. »

9.1.2 Nouvelles données déposées par le laboratoire : étude TSAR

Étude TSAR⁷ de phase III, ouverte, randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la trabectédine par rapport aux soins de support, chez des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous au stade avancé, résistants ou réfractaires aux anthracyclines et à l'ifosfamide.

Date et durée de l'étude	26 janvier 2015 au 22 juillet 2017 Durée globale de l'étude d'environ 30 mois
Lieu de l'étude	22 centres en France dont 16 centres ont inclus au moins un patient
Objectif principal de l'étude	Comparer la trabectédine aux meilleurs soins de support en termes de survie sans progression (SSP) chez des patients atteints de sarcomes des tissus mous au stade avancé
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Tout sarcomes des tissus mous confirmé par l'anatomopathologie au centre investigateur à l'exception de : <ul style="list-style-type: none"> - Sarcome fibromyxoïde de bas grade - Fibroblastome à cellules géantes - Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) de Darier-Ferrand - Histiocytome fibreux angiomatoïde - Rhabdomyosarcome alvéolaire et rhabdomyosarcome embryonnaire - Chondrosarcome mésenchymateux et non mésenchymateux - Sarcome d'Ewing extra-squelettique/tumeur neuro-ectodermique primitive (PNET), - Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes - Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) - Sarcome du stroma endométrial - Ostéosarcomes. - Patients ayant reçu de 1 à 3 lignes de traitements antérieurs. La trabectédine peut

⁷ Le Cesne A, Foulon S. TSAR : Etude de phase 3 randomisée comparant le Yondelis aux meilleurs soins de support chez des patients présentant un sarcome des tissus mous avancé. Rapport d'étude clinique.

	<p>donc être administrée en 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement en situation métastatique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur mesurable selon RECIST, confirmé par des données objectives obtenues durant les 14 jours précédant l'inclusion - Progression de la maladie selon RECIST 1.1 confirmée par imagerie durant les 14 jours précédant l'inclusion, comparée aux examens réalisés pendant les six mois précédents - Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ou 1 - Fonction cardiaque normale à l'échographie cardiaque ou à la ventriculographie isotopique - Patient ayant une espérance de vie d'au moins trois mois au début de l'essai
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement préalable par la trabectedine - Maladie concomitante grave (telle qu'une fibrose pulmonaire, une pneumonie interstitielle, une insuffisance rénale ou hépatique, une maladie cérébrovasculaire, une tumeur nécessitant des transfusions de sang, ou un diabète mal contrôlé) - Des anomalies électro-cardiographiques cliniquement significatives, ou l'une des maladies cardiaques cliniquement significatives suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance cardiaque congestive, - maladie coronaire active, - arythmie répondant mal à un traitement médicamenteux, - infarctus du myocarde dans l'année précédant l'inclusion - Traitement par un des médicaments anticancéreux suivants : <ul style="list-style-type: none"> - hormonothérapie durant les 14 jours précédant l'inclusion, - autre traitement anticancéreux (tel que chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, ou produits biologiques) durant les 21 jours précédant l'inclusion - Radiothérapie durant les 21 jours précédant l'inclusion - Réaction indésirable (autre qu'une alopécie) à un traitement antérieur, persistante avec une gravité \geq grade 2 selon les critères CTCAE (v.4.0) - Infection active nécessitant un traitement systémique (par exemple, entraînant une fièvre \geq 38° C) - Métastase cérébrale symptomatique ou nécessitant un traitement
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe trabectedine</u> 1,5 mg/m² en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures tous les 21 jours. Ce traitement pouvait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie selon RECIST 1.1, refus du patient ou toxicités. A J1, prémédication par dexaméthasone (20 mg) et un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT3. • <u>Groupe soins de support</u> traitements de support pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie. Les antinéoplasiques (chirurgie, radiothérapie, thermothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, traitement hormonal ou traitement par anticorps) sont interdits. A progression, un cross-over pour recevoir la trabectedine était autorisé. <p>La randomisation a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le centre - le type histologique du sarcome des tissus mous : sarcome de type L (ensemble de tous les liposarcomes et de tous les léiomyosarcomes) versus sarcome de type non L (tous les autres sous-types de sarcomes des tissus mous).

	<p>Figure 1 : schéma de l'étude TSAR</p> <p>C : selon choix investigateur ou patient</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression définie comme le délai écoulé entre la randomisation et la progression ou le décès (toutes causes)</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Aucune hiérarchie n'a été prédéfinie au protocole pour l'analyse de ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse tumorale : évaluée par tomographie par ordinateur selon les critères RECIST 1.1 par les radiologues des centres investigateurs. - réponse objective (réponse complète ou partielle) - contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou une maladie stable) - durées médianes de la réponse globale et de la maladie stable - Survie globale : calculée à partir de la date de la randomisation jusqu'à la date du décès (toutes causes) du patient. - Qualité de vie : 2 questionnaires [QLQ-C30 et EQ-5D-3L] collectés lors de la randomisation puis toutes les 6 semaines (tous les 2 cycles) jusqu'au décès.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de patients nécessaire a été calculé à partir des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ratio 1 :1 - durée prévue pour le recrutement : 18 mois - suivi du dernier patient inclus : 6 mois - médiane de SSP du groupe trabectedine : 3 à 4 mois - médiane de SSP du groupe soins de support : 1,5 à 2 mois (HR=0,5) <p>Un total de 94 patients et 87 événements étaient nécessaires pour avoir une puissance de 80% de détecter une différence entre les 2 groupes de traitement avec un test de Logrank bilatéral avec un alpha de 5%. Le nombre total de patients prévu dans l'essai était de 100.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.</p> <p>L'ensemble des patients randomisés dans l'étude constituera la population de l'analyse en intention de traiter (ITT).</p> <p>L'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement constituera la population pour l'analyse de tolérance.</p> <p>La description de la population incluse sera menée sur la population ITT.</p> <p>L'analyse de l'objectif principal et des objectifs secondaires sera menée sur la population ITT.</p> <p>L'analyse de la tolérance sera menée sur la population définie pour l'analyse de tolérance.</p> <p>Les données de survie (données censurées) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison entre les groupes a été réalisée par le test du logrank stratifié sur le sous-type histologique (L-STM vs non L-STM).</p> <p>Un modèle de Cox stratifié sur le sous-type histologique (L-STM vs non L-STM) a été utilisé pour quantifier l'effet traitement (HR_{trabectedine par rapport aux SDS}).</p>

► Résultats

Entre le 26/01/2015 et le 05/11/2015, 103 patients ont été inclus dans 16 centres : 52 dans le groupe trabectedine et 51 dans le groupe soins de support. Les patients inclus avaient un bon état général ou un état général conservé (score ECOG 0 ou 1). L'âge médian des patients était de 65 ans et 53,4% d'entre eux étaient de sexe masculin. Un total de 60,2% des patients présentaient un sarcome de type L (léiomyosarcome ou liposarcome) et 90,3% des patients avaient des métastases (cf Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients et de la maladie

	Groupe Trabectédine N=52	Groupe soins de support N=51	Total N=103
Age			
Médiane [min ; max]	66,5 [21,5 ; 82,3]	63,7 [24,9 ; 84,2]	65 [21,5 ; 84,2]
Sexe			
Homme	24 (46,2%)	31 (60,8%)	55 (53,4%)
Femme	28 (53,8%)	20 (39,2%)	48 (46,6%)
Performance status (ECOG)			
0	23 (44,2%)	17 (34%)	40 (39,2%)
1	27 (51,9%)	33 (66%)	60 (58,8%)
2	2 (3,8%)	0	2 (2%)
Manquant	0	1	1
Sous-types histologiques			
sarcome de type L	32 (61,5%)	30 (58,8%)	62 (60,2%)
Liposarcome	14 (26,9%)	16 (31,4%)	30 (29,1%)
Leiomyosarcome	18 (34,6%)	14 (27,5%)	32 (31,1%)
sarcome de type non L	20 (38,5%)	21 (41,2%)	41 (39,8%)
Synoviosarcome	2 (3,8%)	3 (5,9%)	5 (4,9%)
Sarcome indifférencié	5 (9,6%)	6 (11,8%)	11 (10,7%)
Myxofibrosarcome	5 (9,6%)	3 (5,9%)	8 (7,8%)
Autre	8 (15,4%)	9 (17,6%)	17 (16,5%)
Site primitif			
Membre inférieur	11 (21,2%)	15 (29,4%)	26 (25,2%)
Tronc	4 (7,7%)	5 (9,8%)	9 (8,7%)
Retropéritoine	14 (26,9%)	13 (25,5%)	27 (26,2%)
Uterus	12 (23,1%)	4 (7,8%)	16 (15,5%)
Autre	6 (11,5%)	5 (9,8%)	11 (10,7%)
Abdominal	5 (9,6%)	9 (17,6%)	14 (13,6%)
Présence de métastases			
Non	4 (7,7%)	6 (11,8%)	10 (9,7%)
Oui	48 (92,3%)	45 (88,2%)	93 (90,3%)
Localisations des métastases			
Poumon	35 (67,3%)	33 (64,7%)	68 (66%)
Foie	12 (23,1%)	10 (19,6%)	22 (21,4%)
Os	5 (9,6%)	8 (15,7%)	13 (12,6%)

Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement antérieur, cf. Tableau 2. Compte tenu des critères d'inclusion de cette étude, on ne peut s'assurer que les patients inclus après échec d'une ligne de traitement ne soient éligibles à d'autres traitements disponibles, relevant donc uniquement des soins de support.

Par ailleurs, cette étude n'a pas été conçue pour apporter la démonstration de l'intérêt thérapeutique de la trabectédine spécifiquement après échec du pazopanib dans la mesure où les critères d'inclusion n'exigeaient pas que les patients soient prétraités par pazopanib ou inéligibles à ce traitement.

Tableau 2 : Traitements systémiques antérieurs

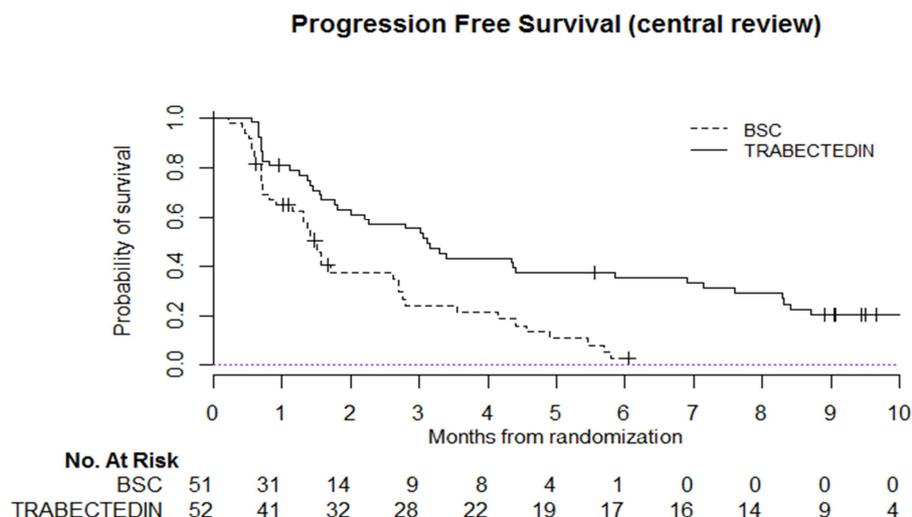
	Groupe Trabectédine N=52	Groupe soins de support N=51	Total N=103
Chimiothérapie antérieure	52 (100%)	51 (100%)	103 (100%)
Chimiothérapie (néo)adjuvante			
Non	35 (67,3%)	33 (64,7%)	68 (66%)
Oui	17 (32,7%)	18 (35,3%)	35 (34%)
Nombre de lignes de CT en situation avancée			
médiane [min ; max]	2 [0 ; 3]	1 [0 ; 3]	1 [0 ; 3]
0 ^a	6 (11,5%)	6 (11,8%)	12 (11,7%)
1	18 (34,6%)	26 (51%)	44 (42,7%)
2	19 (36,5%)	14 (27,5%)	33 (32%)
3	9 (17,3%)	5 (9,8%)	14 (13,6%)
Traitements antérieurs par			
anthracyclines	50 (96,2%)	50 (98%)	100 (97,1%)
ifosfamide	25 (49%)	31 (60,8%)	56 (54,9%)
gemcitabine +/- docetaxel	13 (25,5%)	14 (27,5%)	27 (26,5%)
dacarbazine	11 (21,6%)	13 (25,5%)	24 (23,5%)
pazopanib	11 (21,6%)	6 (11,8%)	17 (16,7%)
cyclophosphamide oral	7 (13,5%)	3 (5,9%)	10 (9,7%)
d'autres traitements	9 (17,3%)	7 (13,7%)	16 (15,5%)

^a Les patients inclus dans l'étude et n'ayant pas reçu de ligne de chimiothérapie en situation avancée avant leur inclusion ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante dont la dernière cure a eu lieu moins de une année avant leur inclusion dans cette étude.

► Résultat du critère de jugement principal : survie sans progression dans la population globale de l'étude (tous types de sarcomes, n=103)

A la date d'analyse, le 27/01/2017, le suivi médian était de 16,4 mois.

Dans la population globale de l'étude, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 3,12 mois IC_{95%} [1,80 - 5,85] dans le groupe trabectédine et de 1,51 mois IC_{95%} [0,92 - 2,63] dans le groupe soins de support (BSC), soit un gain absolu de +1,61 mois HR=0,39 IC_{95%} [0,24-0,64] ; p=0,0001 (relecture centralisée).

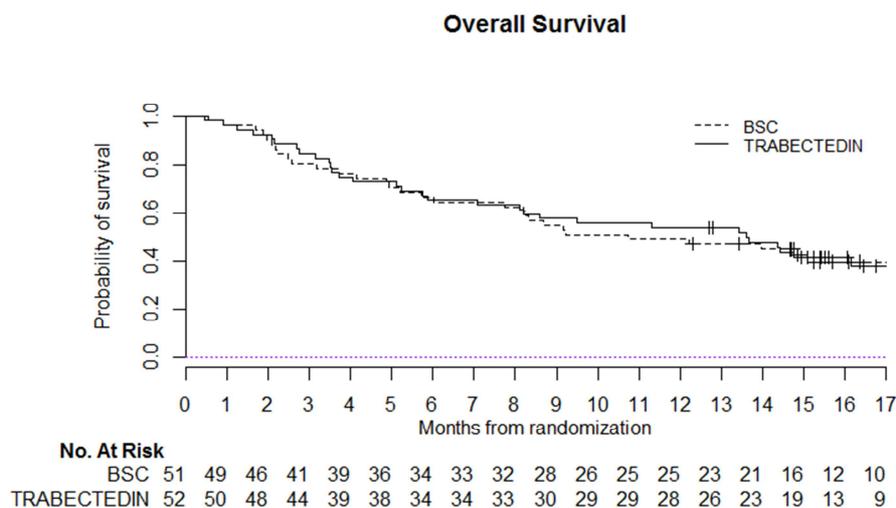


L'analyse de sensibilité réalisée avec les évaluations faites par le radiologue du centre indique que la médiane de survie sans progression a été de 2,93 mois dans le groupe trabectédine et de 1,35 mois dans le groupe soins de support (BSC), HR=0,40 IC_{95%} [0,26-0,62] ; p=0,0001.

► Résultats des critères secondaires : trabectédine versus soins de support

Aucune hiérarchie n'a été prédéfinie au protocole pour l'analyse de ces critères ; ces résultats sont de nature exploratoire :

- médianes de survie globale : 13,6 mois IC_{95%} [7,1-17,3] versus 10,8 mois IC_{95%} [6,0-18,0], HR=1,01 IC_{95%} [0,62-1,64] ; NS.



A noter que, conformément au protocole les patients randomisés dans le groupe soins de support pouvaient être traités par trabectédine en cas de rechute : 45/49 patients ont ainsi été traités par trabectédine.

- pourcentages de réponse objective (réponse complète ou partielle) : 11,8% (6/51) versus 0%, et aucune réponse complète n'a été obtenue.

Par ailleurs, le laboratoire fait état dans son dossier, d'une analyse en date du 17/01/2018 et présente ainsi des données actualisées uniquement sur les pourcentages de réponse. En l'absence de CSR, les résultats cités correspondants à cette analyse post hoc ne peuvent être pris en compte et ne seront donc pas détaillés.

- pourcentages de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou une maladie stable) : 80,4% (41/51) versus 61,2%(30/49).
- la durée médiane de la réponse globale pour les 6 patients répondeurs partiels du groupe trabectédine a été de 6,6 mois IC_{95%} [1,3-9,9].
- durées médianes de stabilité de la maladie (N=65) : 3,2 IC_{95%} [2,2-4,4] versus 2,6 mois IC_{95%} [1,6-2,8].

► Qualité de vie

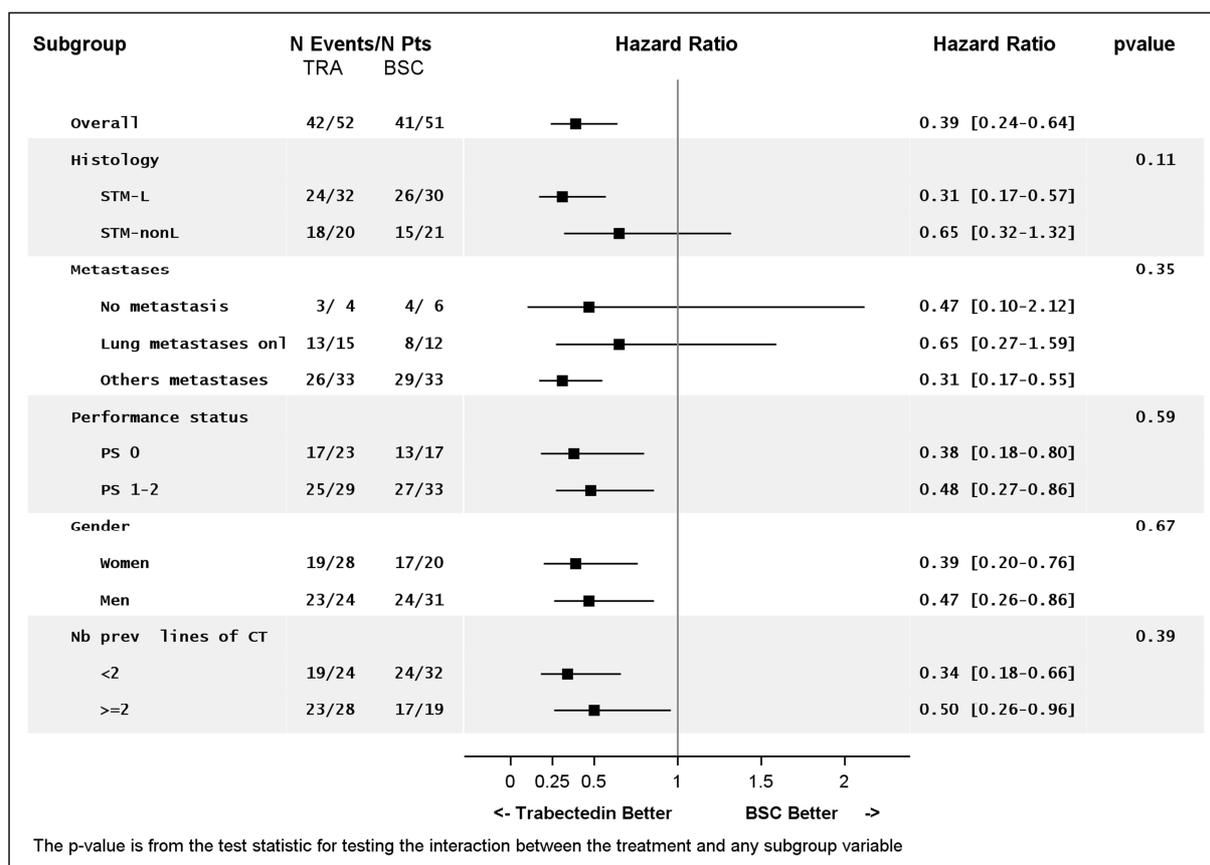
L'analyse des données de qualité de vie n'est pas disponible. En effet, le protocole de l'étude prévoyait que les données ne seraient analysées qu'après le décès du dernier patient inclus dans l'étude. A la date d'analyse du 27/01/2017, 60% environ des patients (66/103) étaient encore vivants, dont 2 toujours traités par trabectédine.

► Autres résultats : analyses en sous-groupes

Le critère de jugement principal de l'étude prévu au protocole était l'analyse de la survie sans progression dans la population totale de l'étude (tous types de sarcomes des tissus mous). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées (cf schéma ci-dessous) et notamment une dans le sous-groupe des patients ayant un sarcome de type L représentant 62 des 103 des patients de l'étude TSAR, soit 32 patients dans le groupe trabectédine et 30 patients dans le groupe soins de support répartis comme suit selon l'histologie du sarcome de type L :

- liposarcome : 14 patients dans le groupe trabectédine et 16 patients dans le groupe soins de support ;
- leiomyosarcome : 18 patients dans le groupe trabectédine et 14 patients dans le groupe soins de support.

Schéma 1 : analyses d'hétérogénéité de la survie sans progression



- Survie sans progression dans le sous-groupe sarcome de type L :

Dans le cadre de l'analyse exploratoire réalisée dans le sous-groupe des patients ayant un sarcome de type L (n=62/103), la médiane de survie sans progression a été de 5,13 mois IC_{95%} [2,01-8,32] dans le bras trabectedine et de 1,41 mois IC_{95%} [0,92-3,55], HR=0,29 IC_{95%} [0,15-0,55] ; p=0,0001.

Interprétation de la survie sans progression estimée par le HR dans le sous-groupe sarcome de type L :

Au plan quantitatif, une surestimation du bénéfice (HR pour la survie sans progression) due aux fluctuations aléatoires d'échantillonnage ne peut être écartée dans une analyse en sous-groupes. Le test d'interaction réalisé étant non significatif (p=0,11), il ne permet donc pas de conclure que l'effet de la trabectedine est différent en fonction de l'histologie (liposarcome ou léiomyosarcome versus autres sous-types histologiques). Contrairement à la démarche intuitive qui incite à penser que l'effet d'un traitement dans les sous-groupes pourrait être estimé par la valeur observée dans chaque sous-groupe, une estimation plus vraisemblable est fournie par l'estimation globale issue de l'étude en l'absence d'hétérogénéité (paradoxe de Stein)⁸.

- Survie globale dans le sous-groupe sarcome de type L :

Le HR a été de 0,83 IC_{95%} [0,43-1,67]. La médiane de survie globale a été de 16,1 mois dans le groupe trabectedine (n=32) et de 14,9 mois dans le groupe soins de support (n=30).

⁸ Lipsky AM, Gausche-Hill M, Vienna M, Lewis RJ. The importance of "shrinkage" in subgroup analyses. Ann Emerg Med. 2010;55:544-52

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Etude TSAR

Parmi les 103 patients randomisés, 101 patients sont évaluable pour la tolérance (2 patients randomisés dans le groupe soins de support ayant refusé d'être traités selon le résultat de cette randomisation).

Au total, 36 patients ont présenté des événements indésirables graves (jusqu'au 6 décembre 2016) :

- dans le groupe trabectedine : 25 patients (49%) dont 15 (28,8%) pour lesquels les EIG ont été considérés comme liés au traitement ;
- dans le groupe soins de support : 11 patients (23%) avec aucun patient ayant eu un EIG relié au traitement.

Les événements indésirables de grades ≥ 3 ont été notamment d'ordre hématologique, gastro-intestinal et des perturbations biologiques.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8,2% (4/52) des patients du groupe trabectedine et aucun patient du groupe soins de support (cf. Tableau 3). Ces événements indésirables ont été : deux toxicités hépatiques, une thrombopénie et une insuffisance rénale.

Tableau 3 : Raisons d'arrêt de traitement attribué par randomisation

	Groupe trabectedine N=52	Groupe soins de support N=49	Total N=101
Raisons pour la fin du traitement			
Décès	1 (2%)	2 (4,1%)	3 (3,1%)
Progression	43 (86%)	47 (95,9%)	90 (90,9%)
Choix de l'investigateur	1 (2%)	0	1 (1%)
Toxicité	4 (8,2%)	0	4 (4,1%)
Autres	1 (2%)	0	1 (1%)

Au cours de la période de randomisation, un décès lié à un événement indésirable a été rapporté (suite à une neutropénie fébrile associée à une insuffisance rénale et une cytolysse hépatique, survenue 12 jours après le 1^{er} cycle de trabectedine).

9.2.2 Données issues du RCP

Le dernier RCP de juin 2017 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ 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
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, œdèmes, œdèmes périphériques, réaction au site d'injection
Investigations	Très fréquent Augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase* (Grade 3-4 = 4%), augmentation de la créatinémie*, diminution du taux sanguin d'albumine* Fréquent Perte de poids

* Obtenus à partir des données biologiques

Le RCP a été modifié (variation en date du 19/10/17) afin d'inclure les résultats de l'étude ET743-OVC-1004 (étude de phase 1/2a de la trabectedine chez des sujets atteints de tumeurs malignes avancées et de dysfonctionnement hépatique), notamment pour indiquer que l'exposition de la trabectedine est doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, et donc que les patients atteints de maladies du foie doivent être étroitement surveillés et la dose ajustée si nécessaire.

9.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

La version 8.0 du PGR (approuvée par l'EMA le 07/06/2017) précise les informations suivantes :

Risques importants identifiés :

- Syndrome de fuite capillaire ;
- Neutropénie et neutropénie avec infections incluant une septicémie ;
- Thrombopénie et thrombopénie avec saignement ;
- Anémie ;
- Hépatotoxicité incluant insuffisance hépatique ;
- Augmentation des CPK plasmatiques et/ou rhabdomyolyse ;
- Défaillance multiviscérale ;
- Réactions d'hypersensibilité sévères incluant des réactions d'issue fatale ;
- Vomissements ;
- Réactions au site d'injection ;
- Troubles respiratoires.

Risques importants potentiels :

- Leucémie myéloïde aiguë, myélodysplasie ;
- Dysfonction cardiaque ;
- Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 ;
- Reprotoxicité et toxicités pour le développement ;
- Pancréatite, augmentation des lipases et des amylases.

Informations manquantes :

- Utilisation hors AMM dans la population pédiatrique ;
- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et toxicité rénale directe ;
- Polymorphisme génétique ;
- Utilisation chez les patients d'origine ethnique différente ;
- Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la P-gp.

09.3 Données d'utilisation

9.3.1 Rappel des données observationnelles déjà évaluées par la CT

Le laboratoire a fourni dans son dossier deux études observationnelles qui avaient déjà été soumises et analysées par la Commission de la Transparence en 2013 ou 2016 :

- RetrospectYon : recueil rétrospectif de données sur une partie des patients traités par YONDELIS pour sarcome avancé des tissus mous de 2008 à 2011 en France ;
- SAR-3002 correspondant à programme d'accès au traitement étendu (mondial) qui a été principalement réalisé pour faciliter l'accès à la trabectedine, avec un recueil non exhaustif, prospectif et/ou rétrospectif de certaines données d'efficacité (pourcentage de réponse disponible pour 807/1 803 patients et survie globale pour 903/1 803).

Dans les avis de 2013 et de 2016, ces études n'avaient pas été détaillées dans la mesure où ces données observationnelles 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.

9.3.2 Etude Y-IMAGE⁹

Etude de phase IV, observationnelle, multicentrique, prospective ayant évalué la trabectédine en pratique clinique courante chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé traités par trabectédine conformément au RCP.

Date de l'étude	20 septembre 2012 au 13 avril 2016
Lieu de l'étude	41 centres spécialisés dans l'Union Européenne (dont 3 en France)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de la trabectédine en termes de survie sans progression chez les patients atteints de sarcome des tissus mous avancé selon les critères RECIST et/ou Choi et traités par trabectédine en pratique clinique courante.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ≥ 18 ans - Patients avec sarcome des tissus mou avancé et histologiquement prouvé - Patients avec maladie mesurable et imagerie à l'inclusion disponible - Evaluation de la tumeur à l'inclusion selon les critères RECIST et/ou Choi - Patients ayant reçu au moins un cycle de traitement par trabectédine et étant toujours sous traitement
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du sarcome par un autre médicament à l'inclusion - Retraitement par trabectédine
Traitement	Trabectédine utilisée selon la pratique clinique courante. Les caractéristiques de l'administration de la trabectédine ont été relevées pour chaque cycle (dont le début et la fin du cycle, la dose totale prescrite et reçue).
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST et/ou Choi.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse complète (RC) - Réponse partielle (RP) - Contrôle de la maladie (RC + RP + MS [maladie stable]) - Durée du traitement par trabectédine - Survie globale (SG) - Réponse symptomatique rapportée par les patients - Tolérance
Taille de l'échantillon	Au moins 150 patients inclus.
Analyse statistique	<p>L'échantillon complet d'analyse (population FAS, « full analysis set ») a été utilisée pour l'analyse principale de l'efficacité et de la tolérance. La population FAS était la population ayant reçu au moins une dose de trabectédine.</p> <p>Les données ont été analysées en utilisant l'approximation normale et son IC_{95%}. Cependant, dans les analyses où la taille d'échantillon était trop faible, l'estimateur binomial exact et son IC_{95%} a été calculé. Les délais jusqu'à événement (survie sans progression, délai jusqu'à progression et survie globale) ont été analysés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les meilleures réponses ont été exprimées de façon globale mais aussi séparément selon les critères RECIST et de Choi.</p>

⁹ Buonadonna A, Benson C, Casanova J, et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs*. 2017;28:1157-65

Résultats :

► Caractéristiques des patients

Entre le 21/11/2012 et le 28/06/2014, 229 patients ont été inclus (dont 27 en France) et 218 ont fait partie de la population d'analyse FAS (dont 26 en France).

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir reçu au moins un cycle de traitement par trabectedine et être toujours sous traitement. Ainsi, à l'inclusion, le nombre médian de cycles de trabectedine administré était de 1 (allant de 0 à 27).

Les patients inclus avaient en majorité un bon état général ou un état général conservé (score ECOG 0 ou 1). Ce score n'était pas renseigné dans 23% des cas. L'âge médian des patients était de 58 ans et 43,6% d'entre eux étaient de sexe masculin. Deux tiers des patients (143/218) avaient un sarcome de type L (léiomyosarcome ou liposarcome) et 55,5% des sarcomes étaient de haut grade (cf. Tableau 5). L'indication de YONDELIS étant validée après échec de traitements à base d'antracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, il convient de souligner que 10,1% des patients inclus étaient en première ligne de traitement. Les raisons de l'inéligibilité à la doxorubicine et à l'ifosfamide ne sont pas renseignées. Les patients ont reçu 6 cycles de traitement en médiane et la durée médiane de traitement a été de 5,3 mois.

Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients et de la maladie

Caractéristiques	N=218
Age (années)	
Médian [min ; max]	58,0 [21,0 ; 79,0]
< 65	156 (71,6%)
> 65-75	51 (23,4%)
≥ 75	11 (5%)
Sexe - N (%)	
Homme	95 (43,6)
Femme	123 (56,4)
Performance status (ECOG) - N (%)	
0	86 (39,4)
1	68 (31,2)
2	13 (6,0)
3	1 (0,5)
Non disponible	50 (22,9)
Principaux sous-types histologiques - N (%)	
Léiomyosarcome	92 (42,2)
Liposarcome	51 (23,4)
Synoviosarcome	23 (10,6)
Autres	50 (22,9)
Grade tumoral - N (%)	
Haut grade	121 (55,5)
Grade intermédiaire	35 (16,1)
Bas grade	24 (11,0)
Non rapporté ou inconnu	38 (17,4)
Chimiothérapie préalable - N (%)	
Non	22 (10,1)
Oui	196 (89,9)
Médiane (min - max)	1 (0 - 6)
1 ligne	87 (39,9)
2 lignes	75 (34,4)
3 lignes	22 (10,1)
Type de chimiothérapie préalable - N (%)	
Doxorubicine	65 (29,8)
Doxorubicine et ifosfamide	118 (54,1)
Pas de doxorubicine et d'ifosfamide antérieurs	35 (16,1)

► Résultats inhérents au critère principal

Au total, 80,7% (n=176/218) des patients ont présenté un événement et 19,3% (n=42) ont été censurés. Parmi les 176 patients, la médiane de survie sans progression a été de 5,9 mois, IC_{95%} [4,9 ; 7,8]. Pour information, dans le sous-groupe des patients français (n=26/176), elle a été de 7,6 mois, IC_{95%} [3,3 ; NE].

► Résultats inhérents aux critères secondaires

- pourcentage de réponse :

Selon les critères RECIST (n=177/218), Choi (n=78/218) et/ou l'examen clinique (n=59/218), le pourcentage de réponse objective (RC ou RP) a été de 26,6% (58/218) avec une réponse complète (RC) observée chez 3 patients (1,4%). Un total de 85 patients (39,0%) a eu une maladie stable (MS) selon au moins un des critères d'évaluation.

Dans un sous-groupe de patients (n=177/218), le pourcentage de réponse objective (RC ou RP) a été de 23,2% (41/177) avec une réponse complète (RC) observée chez 3 patients (1,4%) selon une évaluation basée sur les critères RECIST. Il convient de prendre en compte, dans l'interprétation de ces résultats, que l'évaluation de la réponse n'était pas centralisée et que celle réalisée en prenant en compte uniquement selon les critères RECIST n'est disponible que chez 177 patients parmi les 218.

- survie globale :

Au total, 101/218 patients (46,3%) sont décédés durant l'étude. La médiane de survie globale a été de 21,3 mois, IC_{95%} [18,8 ; 24,3]. Dans le sous-groupe des patients français, la médiane de survie globale a été de 20,3 mois.

- réponse symptomatique :

La majorité des patients n'a pas rapporté de changement en termes de symptômes pour la douleur (56,4%), pour l'asthénie (56,6%) et sur leur ressenti (51,4%). Près d'un tiers (28,9%) des patients ont ressenti plus de douleurs sous traitement alors que 16,1% ont rapporté moins de douleurs. Les patients étaient généralement plus fatigués sous traitement (37,7%) que moins fatigué (14,2%).

- tolérance :

Au total, 172 patients (78,9%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dont 22 (10,1%) ont rapporté au moins un EI grave.

Les EI les plus fréquents ont été des cytopénies (anémie [19,7%], leucopénie [10,6%], neutropénie [29,9%] et des thrombopénies [9,6%]), des nausées (31,2%), des vomissements (12,8%), une asthénie (19,7%), de la fatigue (25,2%) ainsi qu'une augmentation des ALAT (10,6%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été des neutropénies fébriles (2,3%), des neutropénies (1,4%), des nausées (1,4%) et des pneumopathies (1,4%).

Parmi les 26 patients français, 84,6% d'entre eux ont rapporté un EI et 3,8% un EI grave.

Durant les 30 jours suivant la dernière administration de trabectedine, 10 patients sont décédés, sans que ces décès ne soient attribués au traitement.

- traitements ultérieurs :

La moitié des patients (112/218) ont reçu un traitement ultérieur, principalement une chimiothérapie (96/218) : 101 une monothérapie et 24 une association. Le nombre médian de cycle a été de 5. Une description plus précise des chimiothérapies reçues n'est pas disponible.

Dans le sous-groupe des 26 patients français, 20 ont reçu un traitement ultérieur : 18 une monothérapie et 5 une association.

Au total, cette étude prospective, qui avait pour objectif de décrire les pratiques cliniques chez des patients européens atteints de sarcome des tissus mous avancé traités par au moins un cycle de trabectedine et étant toujours sous traitement lors de l'inclusion, apporte des données descriptives. Les résultats d'efficacité sont de nature purement exploratoire et, en l'absence d'hypothèse spécifique prévue a priori, n'apportent pas de données comparatives nécessaires à l'évaluation de l'intérêt thérapeutique de la trabectedine. Par conséquent, cette étude n'est pas susceptible de soutenir une revendication sur l'intérêt thérapeutique de YONDELIS.

09.4 Résumé & discussion

Jusqu'à la présente réévaluation, les principales données cliniques évaluées par la commission de la Transparence concernaient le traitement du liposarcome et du léiomyosarcome. Elles étaient issues :

- en 2008, de l'étude ET743-STS-201 (n=270) non comparative réalisée chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie ;
- en 2016, de l'étude ET743-SAR-3007 (n=513) comparative versus dacarbazine chez des patients précédemment traités par anthracycline et ifosfamide ou par anthracycline et un schéma supplémentaire de chimiothérapie cytotoxique. Cette étude avait démontré l'absence de supériorité en survie globale entre YONDELIS et la dacarbazine.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni de nouvelles données comparatives versus soins de support qui sont issues de l'étude TSAR ainsi que des données de l'étude observationnelle Y-IMAGE qui a été réalisée dans l'objectif de décrire l'utilisation de YONDELIS en pratique clinique et qui n'est pas de nature à démontrer l'effet du traitement par YONDELIS dans le traitement des sarcomes des tissus mous.

L'objectif principal de l'étude ouverte TSAR réalisée chez 103 patients en France était de comparer la trabectédine (en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les trois semaines) aux meilleurs soins de support en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous au stade avancé, résistants ou réfractaires aux anthracyclines et à l'ifosfamide.

Entre janvier et novembre 2015, 103 patients ont été randomisés entre la trabectédine en monothérapie (n=52) ou les soins de support (n=51). Les patients inclus avaient un état général bon ou conservé (score ECOG 0 ou 1) et un âge médian de 65 ans. Les patients avaient reçu, en médiane, une ligne de traitement antérieure. Parmi les 103 patients inclus, 30 patients avaient un liposarcome et 32 un léiomyosarcome.

Lors de l'analyse du critère de jugement principal dans la population totale (n=103, tout type histologique confondu), la médiane de survie sans progression a été de 3,12 mois dans le groupe trabectédine et de 1,51 mois dans le groupe soins de support, soit un gain absolu de +1,61 mois HR=0,39 IC_{95%} [0,24-0,64] ; p=0,0001, avec un suivi médian de 16,4 mois.

Aucun impact sur la médiane de survie globale n'a été démontré entre la trabectédine et les soins de support.

Concernant le sous-groupe de patients ayant un liposarcome (14 patients dans le groupe trabectédine et 16 dans le groupe soins de support) ou un léiomyosarcome (18 dans le groupe trabectédine et 14 dans le groupe soins de support), l'estimation de la quantité d'effet de la trabectédine dans le traitement du sarcome de type L est vraisemblablement surestimée, en réalité probablement plus proche de celle observée dans la totalité de la population de l'étude (cf Autres résultats dans le paragraphe 9.1.2).

L'analyse de la qualité de vie n'est pas disponible à ce jour.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 25 patients (49%) du groupe trabectédine (dont 15 [28,8%] pour lesquels les EIG ont été considérés comme liés au traitement) et chez 11 patients (23%) du groupe soins de support avec aucun patient ayant eu un EIG relié au traitement.

La Commission souligne le choix, critiquable, de la survie sans progression comme critère de jugement principal dans le cadre d'une comparaison aux soins de support chez des patients ayant un sarcome des tissus mous avancé. Dans cette étude portant sur un effectif restreint (n=103 au total), les patients ont reçu en médiane une seule ligne de traitement antérieure. Par conséquent, des données de niveau de preuve optimal ne sont pas disponibles pour évaluer le bénéfice clinique de la trabectédine dans le traitement de recours du sarcome des tissus mous avancé, après échec des alternatives actuellement disponibles (notamment le pazopanib disposant d'une AMM depuis 2012).

Au total, à l'issue des évaluations de la trabectedine réalisées par la commission de la Transparence depuis 2008, les principales données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité de la trabectedine sont issues de deux études comparatives :

- l'étude ET743-SAR-3007 (n=518) qui n'a pas atteint son objectif principal pour la démonstration de la supériorité de la trabectedine versus la dacarbazine sur la survie globale (critère 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 ;
- l'étude TSAR (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 ont montré l'absence de gain 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 insuffisant pour apprécier l'intérêt thérapeutique de la trabectedine par rapport aux alternatives en particulier HALAVEN (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 ET743-SAR-3007 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 incluant une insuffisance hépatique, une augmentation des CPK et/ou une rhabdomyolyse (cf. PGR).

Considérant les données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de la trabectedine sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives disponibles dont les soins de support. En effet, en termes de mortalité :

- l'absence d'impact sur la survie globale a été démontrée versus la dacarbazine dans l'étude ET743-SAR-3007 de phase III (non conclusive sur le critère principal),
- aucun bénéfice sur la mortalité n'est à ce jour démontré ni versus les soins de support (étude TSAR) ni versus les autres alternatives disponibles en l'absence de comparaison directe (HALAVEN ou VOTRIENT selon l'histologie).

En conséquence, la trabectedine (YONDELIS) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire a cité des études en cours ou à venir dans différentes indications, en monothérapie ou en association (cf. Tableau en annexe). Aucune nouvelle extension d'indication n'est attendue dans les années à venir selon les informations fournies par le laboratoire.

En France, la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient présentant un sarcome des tissus mous est discutée au sein d'un comité pluridisciplinaire d'un centre de référence régional du réseau sarcome, NETSARC.

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.

En deuxième ligne, avant l'arrivée de YONDELIS, la dacarbazine pouvait être utilisée éventuellement en association à la gemcitabine. Une étude¹⁰ de phase II récente a évalué l'intérêt de l'association par rapport à la dacarbazine seule en termes de survie globale et de survie sans progression. Le choix des monothérapies par rapport aux associations se fait en fonction du profil du patient et un consensus des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté¹¹ précise que « la qualité de vie prime sur l'obtention d'une réponse objective et l'administration séquentielle des drogues les plus efficaces doit être préférée à leur administration concomitante. »

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

- en 2012, VOTRIENT (pazopanib) qui a obtenu une AMM 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), a obtenu une extension d'indication, 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, HALAVEN a démontré un gain en survie globale versus la dacarbazine.

A ce jour, aucune comparaison n'est disponible entre YONDELIS (trabectedine) et HALAVEN (éribuline) pour les liposarcomes ni entre YONDELIS (trabectedine) et VOTRIENT (pazopanib) pour les sarcomes des tissus mous avancés à l'exception des liposarcomes.

Place de YONDELIS dans la stratégie thérapeutique

En tenant compte :

- **du rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par YONDELIS (trabectedine) qualifié de faible ;**
- **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 ;**

la Commission considère que 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.

¹⁰ 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

¹¹ Réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté. Referentiel Sarcomes des Tissus Mous (STM) des membres. Mai 2014. Disponible au http://www.reseau-carol.fr/images/mediatech/Sarcome_Tissus_mous_des_membres2014.pdf

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, le rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par YONDELIS (trabectedine) est faible au regard de l'ensemble des données cliniques disponibles et en particulier du fait du :
 - caractère non concluant de l'étude de phase III (ET743-SAR-3007) versus la dacarbazine sur le critère de jugement principal, la survie globale, dans les liposarcomes et les léiomyosarcomes avancés,
 - gain sans pertinence clinique (+1,61 mois) sur la survie sans progression versus les soins de support dans l'étude ouverte TSAR (médianes de 3,12 vs 1,51 mois, HR=0,39 IC_{95%} [0,24-0,64] ; p=0,0001)
 - profil de tolérance notable avec une toxicité hématologique et hépatique (cf. paragraphe 09.4 Résumé & discussion).
- ▶ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide.
- ▶ La place de YONDELIS dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et d'ifosfamide n'est pas connue (cf. paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique :

Considérant les données déjà disponibles ainsi que les nouvelles données fournies, un impact de YONDELIS en morbi-mortalité ou en qualité de vie n'est pas démontré.

La Commission considère que YONDELIS n'a pas d'impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle patients adultes atteints d'un sarcome évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.

En tenant compte notamment :

- de la démonstration de l'absence de bénéfice en survie globale versus la dacarbazine dans le liposarcome et le léiomyosarcome (compte tenu du caractère non concluant de l'étude ET743-SAR-3007 sur le critère de jugement principal) ;
 - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale versus les soins de support dans divers sous-types histologiques dont le liposarcome et le léiomyosarcome chez des patients traités en médiane par une ligne de traitement (étude TSAR) ;
 - du profil de tolérance, en particulier sur le plan hématologique, et de la fréquence élevée d'événements indésirables graves (EIG) dans l'étude TSAR (avec 28,8% des patients ayant eu au moins un EIG considéré comme lié à la trabectedine versus 0% dans le groupe soins de support) ;
 - du peu d'alternatives disponibles disposant d'une AMM après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide,
- la Commission considère que le service médical rendu par YONDELIS en monothérapie est **faible** dans l'indication de l'AMM : « 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. ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR 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, la Commission considère que 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.

011.3 Population cible

Conformément aux avis antérieurs de la Commission et aux mentions figurant dans le libellé d'indication de l'AMM (« Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. »), 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 France¹².

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%¹³ (soit 972 patients par an).

Le pourcentage de patients présentant des récurrences ou des métastases après un premier traitement local est d'environ 50%¹⁴ (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 1^{ère} ligne et environ 75% rechuteront et seront éligibles à une chimiothérapie de seconde ligne.

Conclusion

La population cible de YONDELIS dans cette indication est ainsi 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 l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

Prenant en compte ces conclusions, la Commission souhaite réévaluer VOTRIENT.

¹² 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.

¹³ 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

¹⁴ EPAR Yondelis (2007)

Tableau 5 : études en cours et à venir (données fournies par le laboratoire)

Study ID/References	Study design and objective	Sponsor	Study population/indication	Dose, mg/m ² Dose regimen	Calendar Timelines
ONGOING COMBINATION PHASE I/II STUDIES					
TOMAS (IIS)	A phase Ib study on the combination of trabectedin and olaparib in unresectable advanced/metastatic sarcomas after failure of standard therapies	ISG (Italian Sarcoma Group)	12-50 patients suffering from advanced/metastatic STS	Dose escalating study: Trabectedin: 0.675-1.3 mg/m ² Olaparib: 100-300 mg twice daily	FPI: Nov 2014 LPI: Nov 2015 Results: Q4 2017
TRASTS (GEIS-37) (IIS)	Phase I-II prospective trial, multicenter, open label, exploring the combination of trabectedin plus Radiotherapy in STS patients	GEIS (Spanish Sarcoma Group)	Phase I: 18-24 patients Phase II: 72 patients <u>Cohort A:</u> Patients with non-operable or unresectable or not oncologically recommended metastasectomy of limited to lung metastases STS <u>Cohort B:</u> Patients with locally advanced resectable Myxoid Liposarcoma	Phase I: trabectedin dose escalation (2 dose levels) 1.3 mg/m ² or 1.5 mg/m ² 24-hour i.v. RT <u>cohort A:</u> 30Gy in 10 fractions <u>cohort B:</u> 45 Gy in 25 fractions Phase II: trabectedin dose level from phase I Cohort A: 30Gy in 10 fractions (until progression or relevant toxicity) Cohort B: 45 Gy in 25 fractions (3 cycles)	Phase I: FPI: Jan 2015 LPI: Dec 2016 Results: 2017 Phase II: FPI: Aug 2016 LPI: 2017/8 Results: 2018
Hyper_TET (IIS)	Trabectedin combined with Regional Hyperthermia (RHT) as second line treatment for adult patients with advanced STS to see if the addition of RHT significantly enhances progression free survival	Klinikum der Universität München, Germany	120 patients with advanced STS	Arm A: Trabectedin 1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w Hyperthermia for one hour (Tmax=42°C) Arm B: Trabectedin 1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Dec 2014 LPI: Dec 2017 Results: 2018
TARMIC (IIS)	Targeting microenvironment and cellular immunity in sarcomas treated with weekly trabectedin combined with metronomic cyclophosphamide (CPM) in patients with advanced pretreated soft-tissue sarcomas	Institut Bergonié Bordeaux, France	Patients with unresectable locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma Phase I: 12 - 24 patients Phase II: 53 patients	Phase I dose escalating: Trabectedin: 0.25-0.58 mg/m ² , 1h i.v. every 4 wks on days 1, 8, 15 CPM: 50 mg x 2, 1 wk on/1 wk off every 4 wks Phase II: regimen from phase I	FPI: Dec 2015 Results: 2019
ONGOING SINGLE-AGENT PHASE II STUDIES					
TR1US (IIS)	Safety and activity of trabectedin as first-line treatment in advanced STS patients unfit to receive standard chemotherapy: a prospective phase II study with clinical and molecular correlates	ISG (Italian Sarcoma Group)	24 STS patients unsuited to receive standard chemotherapy (anthracyclines and/or ifosfamide)	1.5 mg/m ² -1.3 mg/m ² over 24h q3w	FPI: Feb 2014 LPI: Dec 2015 Results: 2016/2017
ISG-STTS-TRAB-2012 (TRAVELL), (IIS)	A phase II study on trabectedin in advanced retroperitoneal leiomyosarcoma and well differentiated/dedifferentiated liposarcoma aiming to confirming the activity of the drug as second/further line treatment	ISG (Italian Sarcoma Group)	95 participants with retroperitoneal leiomyosarcoma and well differentiated/dedifferentiated liposarcoma	1.5 mg/m ² -1.3 mg/m ² over 24-hour q3w	FPI: Jul 2014 LPI: Q3 2017 Results: 2019

Study ID/References	Study design and objective	Sponsor	Study population/indication	Dose, mg/m ² Dose regimen	Calendar Timelines
ONGOING SINGLE-AGENT PHASE III STUDIES					
ISG-ST5 10-01 (IIS)	Randomized, controlled, phase III, prospective study comparing full-dose standard chemotherapy with histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy in patients with localized high-risk STS of the extremities and trunk wall.	ISG (Italian Sarcoma Group), GEIS (Spanish Sarcoma Group/PharmaMar	Planned: 300 patients randomized from a pool of 450 patients	Arm A (standard chemotherapy): 60 mg/m ² epirubicin, short infusion on Days 1 and 2 and 3 g/m ² ifosfamide on Days 1, 2, and 3. Arm B (histotype-tailored chemotherapy). Arm B1: 900 mg/m ² gemcitabine IV on Days 1 and 8 and 75 mg/m ² docetaxel IV on Day 8. Arm B2: 1.3 mg/m ² trabectedin, 24-hour infusion q3w (patients with myxoid liposarcoma with hypercellularity). Arm B3: 14 g/m ² of high-dose ifosfamide given by infusion in 14 days, every 28 days. Arm B4: 150 mg/m ² etoposide on Days 1, 2, 3 and ifosfamide 3 g/m ² on Days 1,2, 3. Arm B5: 1800 mg/m ² gemcitabine IV on Day 1 and 500 mg/m ² dacarbazine IV on Day 1.	FPI: May 2012 Final report: 2016 Projected extension ARM B2
LMS04 (IIS)	Randomised phase III multicentric study comparing efficacy of doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin in non-progressive patients versus doxorubicine alone as first-line therapy in patients with metastatic or unresectable leiomyosarcoma (uterine or soft tissue)	Gustave Roussy	150 Patients will be randomized in (1:1) ratio. The stratification factor will be tumor localization (uterus and soft tissue) and advanced disease (locally advanced and metastatic).	Arm A: doxorubicin 75 mg/m ² IV q3w Arm B: Doxorubicin 60 mg/m ² IV D1, then Trabectedin 1.1 mg/m ² per CIV 3 hours, 6 cycles followed by trabectedin maintenance	FPI: Q1 2017 LPI: Q4 2018 Results: Q4 2019
1447-STBSG (IIS)	Maintenance therapy with trabectedin versus observation after first line treatment with doxorubicin of patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma.	EORTC	6 weeks after the last administration of doxorubicin, 90 patients will be centrally allocated by the randomization system in a 1:1 ratio	Arm A: Trabectedin 1.2 mg/m ² through a central venous catheter as an IV infusion over 24 hours every 4 weeks until disease progression Arm B: Observation through clinical and radiological follow-up until disease progression	FPI: Q22017 LPI: Q42018 Results:Q4 2019
ONGOING NON-INTERVENTIONAL STUDIES					
YonLife-2014 (IIS)	Patient directed intervention towards a multidimensional recommendation guideline for the improvement of the quality of life of patients with STS under palliative treatment with trabectedin	GWT-TUD GmbH	89 patients with STS	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Oct 2014 LPI: Q4 2016 Results: 2017
GEI-TRA-2015-01	Non-interventional, retrospective study to	GEIS (Spanish	Estimated sample size: 300	Not available (retrospective study)	Data collection:

Study ID/References	Study design and objective	Sponsor	Study population/indication	Dose, mg/m ² Dose regimen	Calendar Timelines
(GEIS-38) (IIS)	identify the profile of patients who benefit the most from trabectedin treatment	Sarcoma Group)	patients with STS who have progressed to at least one chemotherapy line		Q2 2015 Results: End 2016
ET-D-023-13 YONSAR	Non-interventional study to investigate efficacy and safety of trabectedin (Yondelis) in patients with advanced soft tissue sarcoma in Germany	PharmaMar	Planned: 100 patients with STS	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Jul 2015 LPI: 2017 Results: 2018
GENESIS1 (IIS)	Genomic characterization of advanced soft tissue sarcoma to predict response to Trabectedin: a retrospective analysis	Oncology Group of Southern Italy (GOIM).	Patients affected by advanced STS treated with trabectedin in accordance with the marketing authorization, after failure or intolerance to doxorubicine (alone or in combination with ifosfamide), Planned 120 to 150 patients	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Q1 2017 LPI: Q4 2017 Results: Q1 2018
TrObs (IIS)	Trabectedin in Soft Tissue Sarcomas. A Retrospective Observational Analysis.	Italian Sarcoma Group	Sarcomas who received trabectedin according to the approved indication	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Q4 2016 LPI: Q3 2017 Results: Q1 2018
E-Trab (IIS)	Geriatric Assessment Of Elderly "Unsuited" Patients Receiving Trabectedin In First Line Treatment For Advanced Soft Tissue Sarcomas	GWT-TUD GmbH	110 Aged (≥ 60 years) at study inclusion with a limited number of "unsuited" patients younger than 60 years	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Q4 2016 LPI: Q3 2018 Results: Q2 2020
ReTraSarc (IIS)	Retrospective study to evaluate efficacy and safety of Trabectedin in Sarcoma patients	German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)	Large number of patients (aprox. 500) and long term follow-up will allow multiple analyses regarding different questions that are still unanswered.	1.5 mg/m ² , 24-hour infusion, q3w	FPI: Q4 2016 LPI: Q3 2018 Results: Q4 2019