

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**YONDELIS** (trabectédine), antinéoplasique alcaloïde**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des sarcomes des tissus mous****L'essentiel**

- ▶ YONDELIS a désormais l'AMM dans le traitement des patients atteints d'un sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.
- ▶ Il constitue un traitement de seconde intention après échec d'une chimiothérapie incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes, sans impact démontré sur la survie globale.

Indication préexistante

- YONDELIS, en association à la doxorubicine liposomale péglée, a l'AMM chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Au stade localisé, le traitement du sarcome des tissus mous repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie donnée en traitement adjuvant est controversé.
- Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique.
 - Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines (essentiellement la doxorubicine), l'ifosfamide et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie. En première ligne de traitement, les pourcentages de réponses varient de 20 à 40 %, avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois.
 - De nombreuses études ont établi 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 taux de réponse parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie ;
 - la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous-types histologiques : les synoviosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine + docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

YONDELIS et VOTRIENT (pazopanib) peuvent être utilisés dans le traitement des sarcomes des tissus mous après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association. VOTRIENT n'est pas indiqué dans le traitement des liposarcomes et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). A ce jour, aucune comparaison n'est disponible entre ces deux médicaments.

Données cliniques

- 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.
Il a également proposé une comparaison indirecte des résultats du traitement par trabectédine 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 de données historiques sur 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 antimitotiques 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 en recevoir.
- Ces nouvelles données ne permettent pas de tirer de 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.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Prescription et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YONDELIS est important.
- 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.

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

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

