



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juin 2010

YONDELIS 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon

Boîte de 1 flacon (571 522-9)

YONDELIS 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon

Boîte de 1 flacon (571 524-1)

PHARMA MAR S.A.

trabectédine

Code ATC : L01CX01

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut de médicament orphelin (30 mai 2001)

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 17 septembre 2007 – rectificatif du 28 octobre 2009

Motif de la demande : inscription collectivités dans l'extension d'indication « en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) en traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trabectédine

1.2. Indications

« Yondelis est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. »

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

1.3. Posologie

« La dose recommandée de Yondelis pour le traitement du cancer des ovaires, est de 1,1 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m² de DLP. Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion de DLP, la dose initiale est administrée à une vitesse ne dépassant pas 1 mg/minute. Si aucune réaction indésirable à la perfusion n'est observée, la perfusion de DLP peut être poursuivie sur une durée de 1 heure (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des recommandations spécifiques relatives à l'administration). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01C: Alcaloïdes végétaux et dérivés naturels
L01CX: Autres alcaloïdes végétaux et dérivés naturels
L01CX01: trabectédine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- CAELYX (doxorubicine)
- Hycamtin (topotécan)
- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques
- PARAPLATINE (carboplatine) et ses génériques

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de YONDELIS dans le traitement du cancer de l'ovaire s'appuie sur une étude pivot OVA-301 analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude OVA-301

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance de YONDELIS associé à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) versus la doxorubicine liposomale pégylée seule chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade avancé en récurrence après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit YONDELIS (1,1 mg/m²) + DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression définie par le délai entre la date de randomisation et la date de première observation de progression (clinique ou radiologique) ou de décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires :

- survie globale définie comme la durée entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- réponse globale définie comme une réponse complète (disparition de toutes les lésions) ou une réponse partielle (réduction d'au moins 30% de la somme des diamètres les plus larges de la lésion par rapport à l'inclusion) ;
- réponse au CA-125 définie comme une réponse complète (normalisation¹) ou partielle sur le marqueur tumoral CA-125 ;
- qualité de vie ;
- tolérance.

Parmi les critères d'inclusion :

- patientes atteintes d'un cancer ovarien au stade avancé et en échec plus de 6 mois après le début d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine,
- les patientes dont la tumeur était résistante au platine ou celles dont la tumeur était sensible mais inéligibles à la poursuite du traitement par platine pouvaient être incluses.

Parmi les critères de non inclusion :

- âge \geq 18 ans,
- patientes traitées par plus d'une ligne de chimiothérapie,
- patientes dont la tumeur était résistante au platine ou celles dont la tumeur était sensible au platine mais inéligibles à un traitement au platine, ou non susceptibles de tirer bénéfice d'un tel traitement ou refusant un tel traitement, pouvaient être incluses dans l'étude.

Une maladie est dite chimiosensible si une réponse au traitement de première ligne aboutit à un intervalle sans traitement d'au moins 6 mois.

Une maladie est dite chimiorésistante si une progression lors de la première ligne thérapeutique est constatée ou au mieux la réponse à la thérapie est constituée d'une stabilisation de la maladie ou l'apparition d'une récurrence dans les 6 mois suivant l'achèvement du traitement de première ligne.

¹ Valeur < 35 U/ml

Résultats :

Un total de 672 patientes a été randomisé. L'âge médian des patientes était de 57 ans et 97% des patientes avaient un état général conservé.

Les sites métastatiques à l'inclusion (médiane de 2 lésions) étaient principalement l'abdomen (74%), le bassin (69%), le foie (29%) et les poumons (18%).

Toutes les patientes étaient en échec à une première ligne de chimiothérapie par sels de platine : 64% présentaient une tumeur sensible au platine et 34% présentaient une tumeur résistante au platine.

L'analyse principale de la survie sans progression a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante.

Selon une analyse radiologique indépendante, la survie sans progression a été de 7,3 mois dans le groupe YONDELIS + DLP versus 5,8 mois dans le groupe DLP seule, soit un gain absolu de 1,5 mois, (HR = 0,79 IC 95% [0,65 – 0,96], p = 0,0190).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 22,4 mois dans le groupe YONDELIS +DLP versus 19,5 mois dans le groupe DLP seule (HR = 0,85 IC 95% [0,70-1.03], p = 0,0920). Des résultats similaires ont été observés lors d'une seconde analyse intermédiaire de la survie globale réalisée à l'issue de 419 décès des 520 (81%) nécessaires pour l'analyse finale.

Le pourcentage de réponse tumorale a été de 27,6% dans le groupe YONDELIS + DLP versus 18,8% dans le groupe DLP seule. La durée médiane de la réponse n'a pas différencié entre les deux groupes (7,9 mois versus 7,7 mois dans le groupe DLP seule).

Le pourcentage de normalisation du CA-125 a été de 30% dans le groupe YONDELIS + DLP versus 20% dans le groupe DLP seule.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur l'évaluation globale de la qualité de vie.

Une analyse stratifiée selon la sensibilité des patientes au platine a montré les résultats suivants :

Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était sensible au platine (intervalle libre de traitement par platine de plus de 6 mois), correspondant à la population retenue par l'AMM (n = 417), la survie sans progression a été de 9,7 mois dans le groupe YONDELIS + DLP versus 7,5 mois dans le groupe DLP seule, soit un gain absolu de 2,2 mois, (HR = 0,73 IC 95% [0,56 – 0,95], p = 0,0170).

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

Une analyse post-hoc a été réalisée sur un sous groupe de patientes ayant une sensibilité intermédiaire au platine (intervalle libre de traitement par platine 6 à 12 mois). S'agissant d'une analyse exploratoire, ces résultats ne seront pas retenus.

Les facteurs de croissance leucocytaires à visée prophylactique ont été plus fréquemment administrés chez les patients du groupe association (42%) que chez ceux du groupe comparateur (27%).

3.2. Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 23% dans le groupe YONDELIS + DLP versus 15% dans le groupe DLP seule.

Une neutropénie de grades 3 et 4 a été observée dans 72% des cas dans le groupe YONDELIS + DLP versus 29,5% des cas dans le groupe DLP seule. Une neutropénie fébrile

a été observée dans 6,9% des cas dans le groupe YONDELIS + DLP versus 2,1% des cas dans le groupe DLP seule.

Une thrombopénie de grades 3-4 a été rapportée chez 23,1% des patientes du groupe YONDELIS + DLP versus 4,3% du groupe DLP seule.

Une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) de grades 3 et 4 a été observée chez 50,1% des cas dans le groupe YONDELIS + DLP versus 2,2% des cas dans le groupe DLP seule.

3.3. Conclusion

L'étude OVA-301 a inclus 672 patientes ayant déjà été traitées pour un cancer ovarien avancé, en échec plus de 6 mois après le début d'un traitement de première ligne par chimiothérapie à base de platine. La population incluse comportait 64% de patientes atteintes de tumeurs sensibles au platine et 36% de patientes atteintes de tumeurs résistantes au platine. Cette étude a comparé un groupe traité par YONDELIS à la posologie de 1,1 mg/m² associé à la doxorubicine liposomale (DLP) à la posologie de 30 mg/m², administrés toutes les 3 semaines, à un groupe traité par la DLP en monothérapie à la posologie de 50 mg/m² toutes les 4 semaines.

Dans l'ensemble de la population selon une analyse radiologique indépendante, dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule,

- la survie sans progression (critère principal) a été de 7,3 mois versus 5,8 mois, soit un gain absolu de 1,5 mois, (HR = 0,79 IC 95% [0,65 – 0,96], p = 0,0190).
- le pourcentage de réponse tumorale 27,6% versus 18,8%.
- le pourcentage de normalisation du CA-125 a été de 30% versus 20%.

En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur

- la durée médiane de la réponse : 7,9 mois versus 7,7 mois, p = 0,0920).
- la médiane de survie globale: 22,4 mois versus 19,5 mois.
- l'évaluation globale de la qualité de vie.

Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était sensible au platine (intervalle libre de traitement par platine plus de 6 mois) correspondant à la population retenue par l'AMM (n = 417), dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule, la survie sans progression a été de 9,7 mois versus 7,5 mois, soit un gain absolu de 2,2 mois, (HR = 0,73 IC 95% [0,56 – 0,95], p = 0,0170).

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

La tolérance a été moins bonne, dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule : toxicité principalement hématologique [neutropénie de grades 3 et 4 (72% versus 29,5%) et thrombopénie de grades 3-4 (23,1% versus 4,3%)] et hépatique [augmentation des ALAT de grades 3 et 4 (50,1% versus 2,2%)].

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de l'ovaire est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de seconde ligne ;

Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer de l'ovaire en France, est estimée à 4440 nouveaux cas par an (projections InVs 2009). En 2005, ce cancer était la 5ème cause de décès par cancer chez la femme avec 3180 décès par an soit 2,2% de l'ensemble des décès par cancer. Le fardeau de santé publique du cancer de l'ovaire est donc important. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine et susceptible de bénéficier d'un traitement par YONDELIS est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, les patientes traitées par YONDELIS en association à la doxorubicine liposomale pégylée par rapport à doxorubicine liposomale pégylée seule bénéficient d'un gain médian d'environ 2 mois en survie sans progression. Les données de survie globale ne seront interprétables que dans l'analyse finale de l'étude pivot.

De plus, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude pivot et une majoration de la toxicité hématologique (neutropénies et thrombopénies de grades 3 et 4) et hépatique a été constatée dans cette même étude.

La transposabilité des résultats de l'essai pivot à la pratique est acceptable.

La spécialité YONDELIS ne devrait donc pas apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Il n'est pas attendu d'impact de YONDELIS sur le système de santé.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de YONDELIS en association avec la doxorubicine liposomale pégylée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des résultats issus d'une analyse de sous groupe ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée versus doxorubicine liposomale pégylée seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique, la commission considère que cette association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.

YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement standard du cancer de l'ovaire au stade avancé consiste en une chirurgie de cytoréduction tumorale suivie de 6 cures de chimiothérapie association un sel de platine (principalement le carboplatine) et un taxane (habituellement paclitaxel).

A l'issue de ce traitement, environ deux tiers des patientes présenteront soit une récurrence soit une persistance des lésions. Chez les patientes dont la tumeur a été considérée comme sensible au cisplatine (réponse au traitement de première ligne menant à un intervalle sans traitement d'au moins 6 mois), le traitement initial peut être de nouveau utilisé et le résultat de ce traitement aboutit à une médiane de survie globale de ≥ 30 mois. Chez les patientes dont la tumeur a été considérée comme résistante au cisplatine (progression lors de la première ligne thérapeutique ou une stabilisation de la maladie ou une récurrence dans les 6 mois suivant l'achèvement traitement de première ligne), un changement de traitement est alors effectué ; la médiane de survie globale à ce stade est d'environ 8 mois. Les anthracyclines (la forme liposomale pégylée), les taxanes, le topotécan et la gemcitabine sont utilisés en monothérapie lors de ces récurrences. Les séries publiées sur les reprises du traitement à base de sels de platine font état d'une durée de survie sans progression médiane d'environ 9 mois².

Chez les patientes ayant un cancer ovarien dont la tumeur est sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine, YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge.

4.4. Population cible

La population cible de YONDELIS est représentée par les patientes atteintes d'un cancer des ovaires au stade avancé récidivant sensible au platine et non éligibles à un retraitement par sels de platine du fait de l'existence d'une contre-indication au platine ou d'un refus de la patiente (conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot).

Les projections réalisées pour l'année 2009 par l'Institut de Veille Sanitaire, estiment l'incidence du cancer de l'ovaire en France à 4 440 nouveaux cas de cancers par an³.

Le stade avancé (III et IV) représente 75% des cas⁴ soit 3 330 patientes par an.

Environ deux tiers⁴ des patientes rechutent après une chimiothérapie de première à base de sels de platine dans les deux ans et sont candidates à un traitement de seconde ligne soit 2 200 patientes par an. Environ 80% de ces patientes ont une tumeur sensible au platine (avis d'experts), soit 1 760 patientes par an.

On ne dispose pas de données relatives au pourcentage de patientes non éligibles à un retraitement par sels de platine, néanmoins, les experts estiment qu'il serait au maximum de 20%.

La population cible de YONDELIS serait donc au maximum 350 patientes par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

2 Pisano C, Facchini G, Marchetti C, Pignata S. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5 421–426

3 http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/rapport_projections_nationales_cancer_2009.pdf

4 EPAR YONDELIS (28 octobre 2009)