

# YONDELIS® DE L'ÉVALUATION A LA PRATIQUE: ANALYSE RETROSPECTIVE SUR UNE COHORTE DE 34 PATIENTS TRAITES PAR TRABECTEDINE DE 2001 A 2009

GIARD C., ESCALUP L., HURGON A.  
Service pharmacie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 PARIS

## Introduction

Dans les stades évolués de sarcomes des tissus mous et après l'utilisation des agents alkylants, l'arsenal thérapeutique est mince. Le Yondelis®, nouvel agent cytotoxique alkylant est un alcaloïde d'origine marine dont la substance active est la trabectedine (tétrahydro-isoquinololine). Il s'agit d'un traitement de seconde ligne après échec ou contre indication des anthracyclines et de l'ifosfamide (AMM 2007). Compte tenu du statut de médicament orphelin accordé par l'EMA en 2001 et du refus d'AMM en 2003, il est intéressant dans ce contexte particulier d'étudier les prescriptions établies à l'Institut Curie, centre de référence ayant massivement prescrit en ATU.

## Matériel et méthode

L'analyse concerne 34 patients traités par Yondelis®, à l'Institut Curie, de décembre 2001 à janvier 2009.  
(14 sous ATU, 20 sous AMM)

### Les caractéristiques démographiques de la population:

- Population d'âge moins jeune : 48.4 ans (13 à 76 ans), 56% femmes
- Léiomyosarcomes: 38%, Liposarcomes: 12%, Synovialosarcomes 15%
- Tous les patients ont reçu une chimiothérapie avant la première cure de Yondelis®, avec une médiane de 2.8 lignes de chimiothérapie (3.85 sous ATU et 2.1 sous AMM), à base de doxorubicine à 91% et d'ifosfamide à 88%
- Patients à stade avancé (88% métastatiques avec 76% de métastases pulmonaires)
- Nombre moyen de cures par patient est de 3 et 62 % des cures ont été administrées à pleine dose

Au moment de l'analyse 10 patients sont encore en vie et 5 sont encore sous traitement par Yondelis®.

## Résultats

Par comparaison à trois études clefs qui ont permis au Yondelis® d'obtenir l'AMM, il en résulte:

EFFICACITE:	Population					
	ATU	AMM	Total	Etude Yovine	Etude Lecesne	Etude Garcia
TTP (en mois)	1.5	2.14	1.9	1.9	3,5	1,7
PFS à 3 mois (%)	21,4	35	29,4	38.8	52	
Médiane de survie (mois)	5	8	8	12.8	9,2	12,1

La population globale: TTP de 1.9 mois, PFS à 3 mois de 29.4%, médiane de survie de 8 mois. Résultats se rapprochant des résultats de l'étude Yovine (PFS, TTP), mais médiane de survie plus faible: 5 patients sont encore sous traitement

Réponses entre patients sous ATU et AMM sont différentes

TOXICITES:	Population					
	ATU	AMM	Total	Etude Yovine	Etude Lecesne	Etude Garcia
Toxicité hématologique(%)	48	41,2	43,3			
Neutropénie Grade 3-4	30	37	34,5	61	50	34
Thrombopénie Grade 3-4	5	8,6	7,2	19	14	17
Anémie Grade 3-4	10	8,6	9	22	14	9
Toxicité hépatique(%)	5	36	30	38	48	26
Asthénie(%) tous grades	33	16,4	22		6	
Troubles digestifs(%)	14	15,3	15		9	

La population globale:

Toxicités hématologiques 43.3%

Toxicités hépatiques 30%.

Taux identique des toxicités de grade 3 à 4, entre notre étude rétrospective et celle de Garcia → Action bénéfique des corticoïdes.

Toxicités sous ATU et AMM :

globalement identiques

Excepté toxicité hépatique de 5%

→ BHC uniquement à j21

## Discussion - conclusion

C'est une analyse rétrospective, avec des biais inéluctables. Les évaluations des réponses au traitement et des toxicités sont déclaratives dans les comptes rendus, ne s'effectuent pas mensuellement, ni avec une mesure et cotation exacte de la masse tumorale. Cette analyse rétrospective, montre la différence entre le traitement sous ATU et l'AMM, mais souligne également des résultats comparables aux études clefs du Yondelis®. La molécule est encore en cours de développement et son statut de remboursement n'est pas encore établi. Des centres de références ont été désigné par l'INCA et une prochaine extension d'AMM devra voir le jour dans le cancer de l'ovaire.