

La trabectedine une nouvelle molécule disponible

Dr Nicolas ISAMBERT



Réunion sarcome Novembre 2009

[Quelques rappels]

- Tumeurs rares: 1% des tumeurs malignes de l'adulte
- Traitement des formes localisées => chirurgie +/- radiothérapie
- ≈ 50% vont développer des métastases => chimiothérapie

Chimiothérapies STS métastatiques

- Traitements de 1^{ère} ligne
 - Doxorubicine: agent de référence
 - Ifosfamide
 - en monothérapie: 2^{ème} ligne après échec des anhracyclines
 - en association avec les anthracyclines

=> Taux de réponse de 20 à 30 %

=> Médiane de survie globale : 12 mois
- Traitements de 2^{ème} ligne
 - peu d'options thérapeutiques efficaces
 - pas d'alternatives thérapeutiques validées

=> nécessité de nouveaux agents

Lorigan et al. J Clin Oncol 2007; 25:3144-3150; 2

Judson et al. Eur J Cancer 2001;37(7):870-7; 3

van Oosterom et al. Eur J Cancer 2002;38(18):2397-406

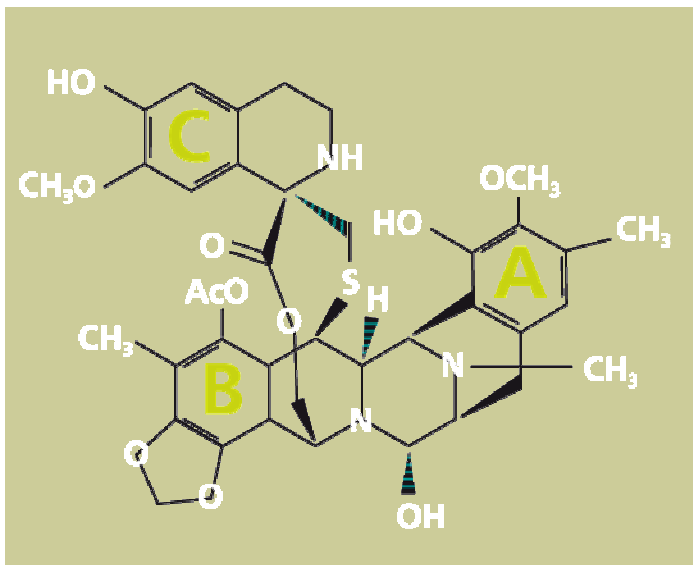
Le Cesne et al. J Clin Oncol 2000; 18 (14): 2676-2684

Worden et al. J Clin Oncol 2005 23: 105-112

Hartmann and Patel, Drugs 2005; 65(2): 167-78

Trabectédine: origine et structure

- Initialement extraite du tunicier marin *Ecteinascidia turbinata*
- Maintenant obtenue de façon synthétique
- Agent composée de 3 anneaux à structure tetrahydroisoquinolone (A, B et C)



[Trabectédine: mécanisme d'action]

Agit interagit avec l'ADN selon un mécanisme unique

- se liant par une liaison covalente au petit sillon de l'ADN
- inclinaison de l'hélice vers le grand sillon
- interagissant avec d'autres protéines de liaison de l'ADN (facteurs de transcription, protéines de réparations de l'ADN)
- interagissant avec le système TC-NER de réparation de l'ADN: activité cytotoxique
- interrompant le cycle cellulaire : blocage en phase G2/M

Trabectédine: données précliniques

- Activité antitumorale observée sur diverses lignées cellulaires de STS humains
- Effet cytotoxique avec des IC₅₀ très faibles

Lignées cellulaires	IC ₅₀ (nM)				
	Trabectédine	Doxorubicine	Paclitaxel	Méthotrexate	Etoposide
Fibrosarcome (HT-1080)	0,0002	20	0,2	15	18
HFM (M8805)	0,0006	110	0,8	230	90
HFM (HS-90)	0,001	30	0,3	45	22
HFM (M9110)	0,0004	120	1,2	180	55
Chondrosarcome (HS-16)	0,02	160	0,8	36	48
Liposarcome (HS-18)	0,06	60	0,8	110	39
Hemangiopericytome (HS-30)	0,3	50	0,2	95	18
Tumeur mixte mésodermique (HS-42)	0,004	10	0,2	25	16

Etudes de phase 1

=> Schéma 1,5 mg/m² en perf de 24h toutes les 3 semaines

■ Toxicités dose limitante

- Neutropénie et neutropénie fébrile +++
- Thrombocytopénie
- Élévation des transaminases +++
- Fatigue
- hyperbilirubinémie

■ Neutropénie et augmentation des transaminases

- Fréquentes
- Transitoires
- Réversibles
- Non cumulatives
- Dose et schéma dépendantes

Twelves et al. Eur J Cancer 2003; 39: 1842-1851
Van Kesteren et al. Anti-Cancer Drugs 2002, 13 (4): 381-93
Taamma et al. J Clin Oncol 2001; 19 (5): 1256-1265
Van Kesteren et al. Clin Cancer Res 2000; 6 (12): 4725-4732
Villalona-Calero et al. Clin Cancer Res 2002; 8: 75-85
Ryan et al. Clin Cancer Res 2001; 7 (2): 231-242
Forouzesh Eur J Cancer 2001; 37 Suppl. 6: S32

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

- longue demi-vie d'environ 90 heures
- Clairance élevée 60 L/h **=> Variabilité inter et intra patient**
- Élimination linéaire
- Métabolisme hépatique principalement par l'isoforme 3A4 CYP450
- Excrétion dans les fécès (approx 60%) sous forme de métabolites

Efficacité trabectedine dans STS

ET-B-005-98

Le Cesne 2005¹

104 patients (≥ 18 ans) atteints d'un STM métastatique ou non résécable ayant rechuté et en progression

STM à l'exclusion des tumeurs stromales gastro-intestinales. Objectif principal : déterminer l'activité thérapeutique et la tolérance de trabectedine

ET-B-008-98

Yovine 2004²

54 patients (≥ 18 ans) atteints d'un STM avancé ou métastatique et en progression dans les 6 mois suivant le dernier traitement

Critère principal d'évaluation : réponse tumorale. Principaux critères secondaires : survie sans progression, survie globale, données de tolérance

ET-B-017-99

Garcia-Carbonero 2004³

36 patients (≥ 18 ans) atteints d'un STM en rechute ou métastatique et en progression après chimiothérapie

STM à l'exclusion des tumeurs stromales gastro-intestinales, rhabdomyosarcome, ostéosarcome, carcinosarcome, sarcome de Kaposi et mésothéliome. Critère principal d'évaluation : taux de réponse. Principaux critères secondaires : données de tolérance.

Garcia-Carbonero et al. J Clin Oncol 2004;22 (8):1480–90

Yovine et al. J Clin Oncol 2004; 22(5):890–9

Le Cesne et al. J Clin Oncol 2005; 23(3): 576–84

Effacité trabectedine dans STS

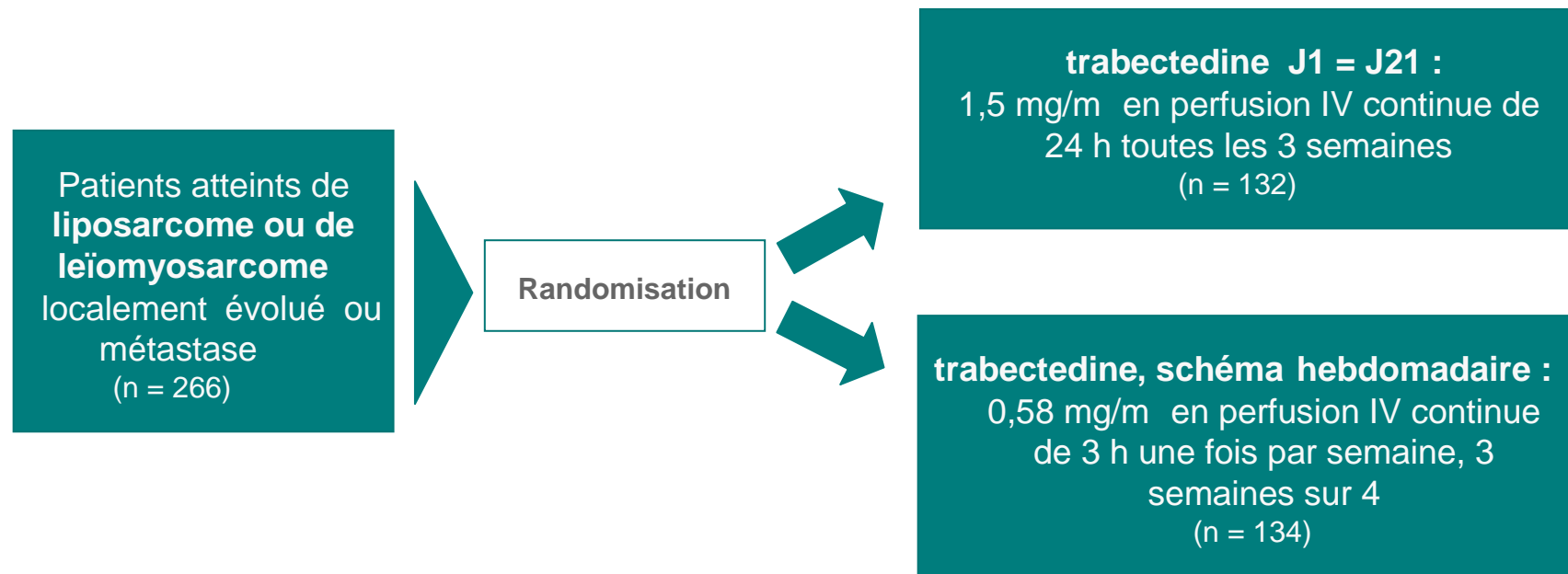
- Taux de réponses objectives : 3,7 à 8,1 %
- Contrôle tumoral (OR+MR+SD) chez 51,5 % des patients inclus

	Patients résistants à la doxorubicine et à l'ifosfamide n = 63
Taux de réponses objectives = RC + RP	9,5 %
Taux de contrôle tumoral = RC + RP + RM + SD	42,9 %

Survie globale	Médiane	10,3 mois (8,7 -13,9)
	Patients en vie à 12 mois	47,5 % (40,2 – 54,8)
	Patients en vie à 24 mois	29,3 % (22,6 – 36,0)

Etude STS 201: étude pivotale

- Etude conduite en ouvert, randomisée, internationale et multicentrique



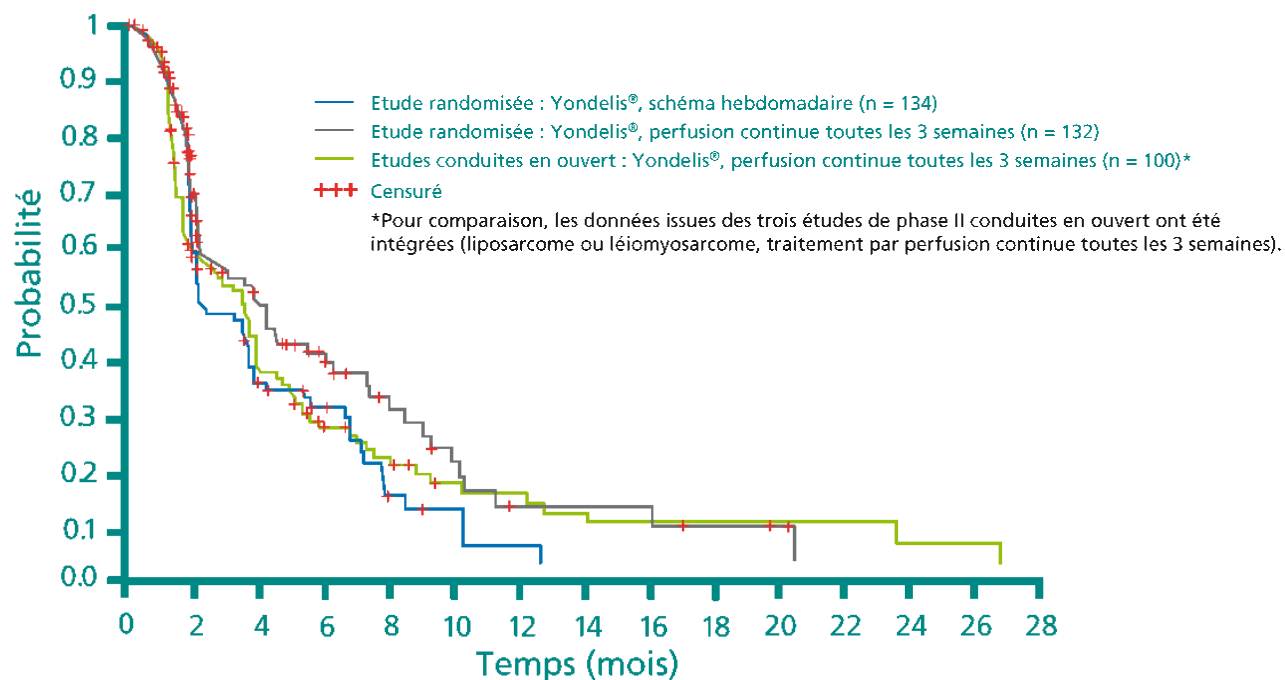
⇒ Absence de traitement comparateur : aucune option thérapeutique efficace ne pouvant être proposée aux patients

- Objectif principal: temps jusqu'à progression

Caractéristiques patients

Principales caractéristiques n = 266	J1=J21 n = 132	schéma hebdomadaire n = 134
Homme	42 (31,8 %)	56 (41,8 %)
Statut de performance ECOG		
0	67 (50,8 %)	65 (48,5 %)
1	65 (49,2 %)	68 (50,7 %)
2	0	1 (0,7 %)
Age médian d 'années	53 (20-80)	54 (23- 77)
Histologie		
Léiomyosarcome	90 (68,2 %)	85 (63,4 %)
Liposarcome	42 (31,8 %)	49 (36,6 %)
Chimiothérapies antérieures		
Anthracyclines et ifosfamide	100%	100%
Gemcitabine et/ou docetaxel	31%	34 %

Résultats: temps à progression



trabectedine	J1=J21 n = 132	schéma hebdomadaire n = 134	p
TTP médian (critère principal d'évaluation)	3,7 mois (IC 95 % : 2,1 5,4)	2,3 mois (IC 95 % : 2,0 3,5)	0,0302

Résultats: survie sans progression

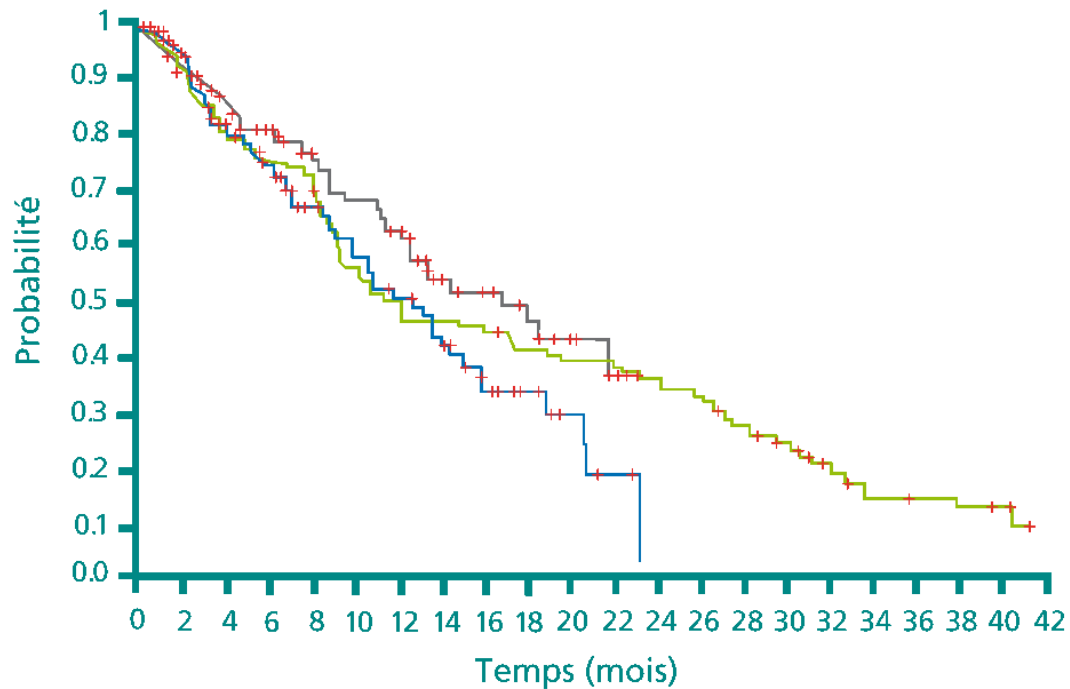
	Trabectedine J1=J21 n = 132	Trabectedine schéma hebdomadaire n = 134	Total n = 266
Survie sans progression - Médiane	3,5 mois (2,0-4,5)	2,1 mois (1,9-3,4)	2,5 mois (2,0-3,6)
Survie sans progression > 3 mois	50,2 % (40,3-60,1)	45,1 % (35,2-55,0)	47,7 % (40,7-54,7)
Survie sans progression > 6 mois	34,6 % (24,5-44,7)	26,9 % (17,6-36,2)	30,6 % (23,7-37,5)

=> L'étude a satisfait son critère d'évaluation primaire, montrant une diminution significative de 27% du risque de progression avec q3wk 24 h et une augmentation de 6 % du temps jusqu'à progression

Résultats: taux de réponse

	Trabectedine J1=J21 n = 132	Trabectedine schéma hebdomadaire n = 134
Nombre médian de cycles	5	3
RC	0	0
RP	4 (3 %)	1 (0,7 %)
SD	55 (41,7 %)	46 (34,3 %)
PD	42 (31,8 %)	53 (39,6 %)
Non évalué	31 (23,5 %)	34 (25,4 %)
Taux de RO = RC + RP	4 (3 %)	1 (0,7 %)
Taux de CT = RC + RP + RM + SD	59 (44,7 %)	47 (35,1 %)

Résultats: survie globale

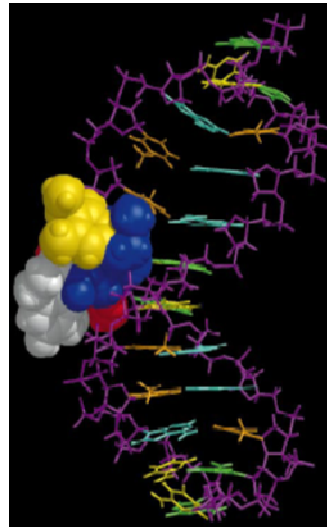


	J1=J21 n = 132	schéma hebdomadaire n = 134
Survie globale médiane	16,7 mois (IC 95 % : 12,2-nr)	11,8 mois (IC 95 % : 8,9-14,9)
Patients en vie après un an	61,6 % (IC 95 % : 50,5-72,6)	49,4 % (IC 95 % : 37,9-60,9)

[La trabectedine en pratique]

Indication EMEA

=> indiquée 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 recevoir ces médicaments (q3wk 24-h)



La trabectedine en pratique

- **Avant l'administration de la trabectedine:** 20 mg de dexaméthasone en I.V. 30 minutes avant, pour tous les patients
 - Prévention anti-émétique
 - Effet hépatoprotecteur
- Analyse rétrospective de 54 patients atteints d'un STM traités par trabectedine

Effets indésirables sévères (grade 3-4)	Avec prémédication de dexaméthasone (n = 31), 4 mg 2 fois/jour pendant 24 h	Sans prémédication de dexaméthasone (n = 23)
Elévation des ALAT/ASAT	1 (3 %)	16 (70 %)
Neutropénie	3 (10 %)	9 (39 %)
Thrombocytopénie	0	8 (35 %)

[La trabectédine en pratique]

- **Contre indications**

- Hypersensibilité la Trabectédine ou à un des excipients
- Infection concomitante grave ou non contrôlée
- Allaitement
- Association au vaccin contre la fièvre jaune

[La trabectédine en pratique]

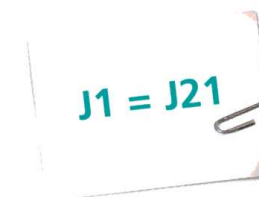
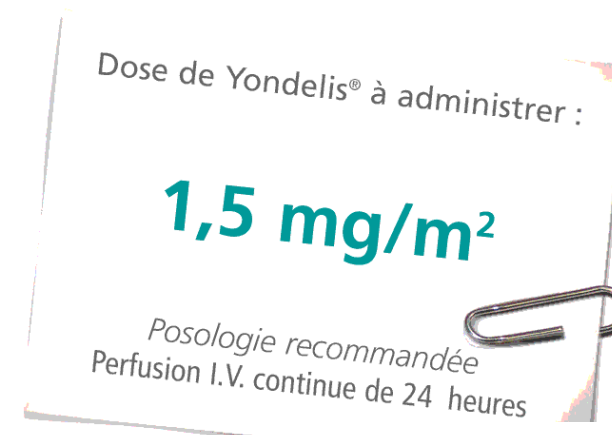
- **Associations à administrer avec prudence**
 - Médicaments hépatotoxiques
 - Inhibiteurs de la Pgp (ex: ciclosporine et verapamil)
 - Médicaments susceptibles de provoquer une rhabdomyolyse (ex: statines)
- **Associations à éviter**
 - Inhibiteurs puissants de l'iso enzyme CYP3A4 (ex: ketoconazole, fluconazole, clarithromycine, ritonavir)
 - Inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (ex: rifampicine, phenobarbital, millepertuis)
 - Phénytoïne
 - Vaccins vivants atténués

La trabectedine en pratique

Critères requis pour l'administration initiale de la trabectedine

Neutrophiles	$\geq 1\,500/\text{mm}^3$
Plaquettes	$\geq 100\,000/\text{mm}^3$
Taux de bilirubine	$\leq \text{LNS}$
Phosphatases alcalines	$\leq 2,5 \times \text{LNS}^\#$
Albumine	$\geq 25 \text{ g/l}$
ALAT et ASAT	$\leq 2,5 \times \text{LNS}$
Clairance de la créatinine	$\geq 30 \text{ ml/min}$
CPK	$\leq 2,5 \times \text{LNS}$
Hémoglobine	$\geq 9 \text{ g/dl}$

[#] Envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou g-GT, si une augmentation d'origine osseuse est suspectée.



La trabectedine en pratique

BILAN À REALISER

Neutrophiles	<ul style="list-style-type: none">• 1 fois par semaine les 2 premiers cycles• puis au moins 1 fois entre chaque cycle
Plaquettes	
Taux de bilirubine	
Phosphatases alcalines	
ALAT et ASAT	
CPK	
Hémoglobine	

La trabectedine en pratique

- **Réduire la dose à administrer si l'un des évènements toxiques suivants survient un moment quelconque entre les cycles :**
 - Neutropénie < 500/mm [grade 4] pendant 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
 - Thrombocytopénie < 25 000/mm [grade 4]
 - Bilirubine > LNS [grade 1] et/ou PAL > 2,5 x LNS [grade 2]
 - ASAT ou ALAT > 2,5 x LNS [grade 2]
 - Toute autre toxicité de grade 3 ou 4 (par exemple nausées, vomissements, fatigue)
- **Une fois la dose réduite : ne pas la réaugmenter lors des cycles ultérieures**

Dose de Yondelis® à administrer à un patient préalablement traité à 1,5 mg/m² :

1,2 mg/m²

Perfusion I.V. continue de 24 heures

Dose de Yondelis® à administrer à un patient préalablement traité à 1,2 mg/m² :

1 mg/m²

Perfusion I.V. continue de 24 heures

Pour un patient préalablement traité à 1 mg/m² :

arrêt du traitement recommandé

Pas de réduction supplémentaire

Remerciements

