

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Trabectédine (ET-743/Yondelis®) dans le traitement des sarcomes des tissus mous et du cancer de l'ovaire

C. GENNIGENS (1), G. JERUSALEM (2)

**RESUME :** Les sarcomes des tissus mous représentent 1% de l'ensemble des tumeurs malignes. En situation métastatique, jusqu'il y a peu, les seules drogues de chimiothérapie actives étaient la doxorubicine et l'ifosfamide. Depuis quelques années, une nouvelle molécule a fait ses preuves, après échec de ces traitements standards : la trabectédine. Celle-ci agit, de manière singulière, au niveau de mécanismes de réparation de l'ADN. La trabectédine est également approuvée et remboursée en Belgique chez les patientes avec une néoplasie ovarienne, en rechute partiellement sensible. Dans cet article, nous détaillons les mécanismes d'action impliqués dans l'efficacité thérapeutique de cette molécule et les résultats des études cliniques dans ces deux pathologies.

**MOTS-CLÉS :** *Trabectédine - Sarcomes des tissus mous - Cancer de l'ovaire*

**TRABECTEDIN (ET-743/YONDELIS®) FOR TREATING  
SOFT TISSUE SARCOMAS AND OVARIAN CANCER**

**SUMMARY :** Soft tissue sarcomas account for 1% of all malignant tumours. Until a few years ago, doxorubicine and ifosfamide were the only active chemotherapy drugs in the metastatic setting. Recently, a new drug has proven its efficacy after failure of standard treatments : the trabectedin; its activity is based on interference with ADN repair mechanisms. Trabectedin has just been also validated and reimbursed in patients with ovarian cancer, in partially sensitive recurrence. In this paper, we will review the mechanism of action and the clinical results of trabectedin.

**KEYWORDS :** *Trabectedin - Soft tissue sarcomas - Ovarian cancer*

### INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous représentent 1% des cancers de l'adulte. La classification de ceux-ci est de plus en plus complexe, basée sur leur morphologie, l'origine de leurs cellules initiales et, plus récemment, sur une base moléculaire. En situation non métastatique, le traitement de choix est une chirurgie avec des marges de sécurité suffisantes. Quand celles-ci ne sont pas ou ne peuvent pas (structures voisines) être respectées, une radiothérapie complémentaire est envisagée. En situation de rechute ou d'emblée métastatique, la chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique avec comme drogues actives : la doxorubicine et l'ifosfamide. De manière moindre, la dacarbazine et l'association gemcitabine-docétaxel ont également une activité antitumorale. Jusqu'il y a peu, après échec des deux anciennes drogues, il y avait peu ou pas d'autres alternatives.

Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus meurtrier et la 5<sup>ème</sup> cause de décès lié au cancer chez les femmes. Le traitement initial comporte une chirurgie de cytoréduction complète, précédée ou suivie d'une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel. La prise en charge des patientes en rechute va dépendre

du moment de la rechute par rapport à la dernière chimiothérapie à base de platine. En effet, les patientes rechutant dans les 6 mois après la dernière cure de dérivé de platine sont considérées comme résistantes; dans ce cadre, un traitement par une chimiothérapie non-platine, à savoir doxorubicine liposomale pégylée, topotécan, voire l'inclusion dans une étude clinique, est recommandé. Par contre, les patientes qui rechutent plus de 12 mois après la dernière cure de chimiothérapie (à base d'un dérivé platine) doivent être traitées par un dérivé de platine, à savoir le carboplatine combiné à une autre thérapeutique (paclitaxel ou gemcitabine, voire la doxorubicine liposomale pégylée). Depuis quelques années, a émergé une troisième catégorie de patientes considérées comme partiellement sensibles, c'est-à-dire avec une rechute 6 à 12 mois après la dernière chimiothérapie à base de platine. La question d'actualité est la place d'une chimiothérapie à base de platine ou non chez ces patientes et l'intérêt de l'utilisation d'un dérivé non-platine pour «resensibiliser» les patientes à un traitement ultérieur par un dérivé platine.

### MÉCANISME D'ACTION

La trabectédine est une molécule tétrahydroisoquinoline, dérivée initialement d'un tunicier marin l'«*Ecteinascidia turbinata*», mais actuellement produite de manière synthétique. Le mécanisme d'action exact de la trabectédine n'est pas encore actuellement clairement élucidé. On pense qu'il y a une fixation de la trabectédine sur

(1) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

le brin mineur de l'ADN formant un «adduct» trabectédine-DNA, celui-ci se fixant alors sur un membre du système NER («Nucleotide Excision Repair»), à savoir le *Xeroderma pigmentosum*, pour former un complexe tertiaire. Ce complexe aboutit à une cassure d'ADN; le système NER étant bloqué, il y a une cassure double brin, qui sera alors réparée par un mécanisme de recombinaison homologue (HR) chez les patientes qui ne sont pas déficitaires en ce mécanisme HR (1). Plusieurs articles sont d'ailleurs en faveur d'un lien étroit entre ces mécanismes de la réparation de l'ADN, que ce soit NER ou HR, et l'efficacité de la trabectédine. Différentes publications confirment que les cellules déficitaires en NER sont résistantes à la trabectédine (ce qui est tout à fait l'inverse des mécanismes du cisplatine) et il y a une particulière efficacité de la trabectédine chez les patientes déficitaires en mécanisme HR, c'est-à-dire notamment des patientes avec un phénotype déficient BRCA (2).

## ÉTUDES CLINIQUES

### SARCOMES DES TISSUS MOUS

Dans cette pathologie, trois études de phase II ont été réalisées regroupant au total 184 patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique ou non résecable, ayant rechuté et progressé après la doxorubicine et l'ifosfamide, les drogues les mieux connues. Les résultats de ces trois études ont été regroupés. Au total, 59% des patients n'avaient reçu qu'une chimiothérapie et 41% deux chimiothérapies, 96% avaient reçu une anthracycline et 69% également l'ifosfamide. L'analyse groupée démontre une survie sans progression médiane de 2,3 mois avec la trabectédine. La survie sans progression à 6 mois est de 21,5%, ce qui est supérieur au pourcentage observé avec les plus vieilles drogues (ne dépassant généralement pas 15%).

Des études ont été réalisées avec la trabectédine chez des patients avec des sarcomes des tissus mous d'un sous-type particulier, à savoir les liposarcomes ou les léiomyosarcomes. Une étude, sur 266 patients, a randomisé la trabectédine 1,5 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures toutes les trois semaines ou la trabectédine en schéma hebdomadaire à 0,58 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures trois semaines sur quatre. En termes de délai avant progression, il y a un bénéfice (3,7 *versus* 2,3 mois) avec le schéma en perfusion de 24 heures. On observe également un bénéfice en termes de survie sans progression et en termes de survie globale (16,7 *versus* 11,8 mois). Le schéma toutes les trois

semaines en perfusion de 24 heures a été retenu (3).

### CANCER DE L'OVAIRE

**Phase I :** La trabectédine a tout d'abord été étudiée en association avec la doxorubicine liposomale pégylée dans une étude de phase I chez 36 patientes avec des tumeurs malignes avancées. La doxorubicine a été administrée à 30 mg/m<sup>2</sup> en une heure, suivie de 6 doses différentes de trabectédine en trois heures. La dose maximale tolérée évaluée est de 1,1 mg/m<sup>2</sup>. Six patientes sur les 36 ont répondu avec, dans 40% des cas, une stabilisation de plus de 4 mois (4).

**Phase II :** Dans ce contexte de cancer de l'ovaire, plusieurs études de phase II ont été publiées. Les résultats de trois études ont été cumulés et présentés lors du congrès de l'ASCO 2007. Au total, 313 patientes étaient répertoriées avec des schémas différents de trabectédine, à savoir une étude avec un schéma hebdomadaire trois semaines sur quatre et deux études avec des schémas toutes les trois semaines en perfusion de 3 heures ou de 24 heures. Les résultats montrent clairement un avantage pour l'administration de la trabectédine en trois heures et toutes les trois semaines, que ce soit en termes de taux de réponses ou en termes de temps jusqu'à progression (5).

**Phase III :** Ces résultats intéressants ont mené à la réalisation et maintenant à la publication d'une grande étude de phase III (OVA-301) sur 672 patientes en rechute sensible ayant été randomisées entre la doxorubicine liposomale pégylée à 50 mg/m<sup>2</sup> toutes les quatre semaines et la trabectédine à 1,1 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures, associée à de la doxorubicine liposomale pégylée à 30 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines. Trente-cinq pour cent des patientes étaient résistantes et 65% étaient donc sensibles, avec 28% de patientes en rechute partiellement sensible et 37% en rechute sensible. En termes de survie sans progression (Progression Free Survival : PFS), toute population confondue, il y a un bénéfice de près de 2 mois (7,4 *versus* 5,6 mois) en faveur de la combinaison. Il n'y a pas de différence en termes de PFS chez les patientes résistantes. Par contre, il y a clairement un bénéfice en PFS chez les patientes en rechute sensible (9,2 *versus* 7,5 mois avec un P=0,0170). En termes de survie globale, une première analyse en mai 2008 n'a pas démontré de différence significative entre les deux bras, à savoir 20,5 *versus* 19,4 mois (NS). La même analyse a été réalisée en mai 2009; il n'y a toujours aucune différence significative, mais une tendance en faveur de la combinaison,

à savoir 22,4 *versus* 19,5 mois (NS). Suite à cette publication, une sous-étude sur 214 patientes - ne tenant compte que des patientes en rechute partiellement sensible (6 à 12 mois) - a démontré un bénéfice en termes de PFS de 7,4 *versus* 5,5 mois en faveur de la combinaison, mais également un bénéfice de 6 mois en termes de survie globale (23 *versus* 17,1 mois - P = 0,0015) (6).

Une autre sous-étude, chez les patientes partiellement sensibles, tente d'expliquer le bénéfice en PFS, mais surtout en survie globale, dans cette catégorie de patientes, par une extension artificielle du «Platine Free Interval» (PFI). En effet, on voit que le moment entre la fin du traitement dans le cadre de cette étude et la première administration d'un dérivé de platine est retardé de 4 mois dans le bras combinaison (11,5 *versus* 7,5 mois) et la survie à partir du moment de cette reprise de platine est augmentée de 9 mois en faveur de la combinaison, à savoir 18,6 *versus* 9,9 mois (P = 0,0169) (7, 8). Dans cette étude de phase III, les patientes de plus de 65 ans n'ont pas démontré un profil de toxicité différent dans le bras combiné, hormis davantage de fatigue. La qualité de vie était la même dans les deux bras. Une autre sous-étude a démontré également que le pourcentage d'effets secondaires particuliers associés à la trabectédine (à savoir l'altération des tests hépatiques et l'augmentation des CPK), diminuait nettement quand l'administration du traitement était prolongée au-delà de 6 cycles, ce qui est en faveur d'une toxicité non cumulative.

Nous avons donc à notre disposition actuellement, chez les patientes en rechute partiellement sensible, deux doublets intéressants, à savoir le carboplatine associé à la doxorubicine liposomale pégylée (étude CALYPSO pour «Caelyx® in Platinum Sensitive Ovarian Patients») et la doxorubicine liposomale pégylée associée à la trabectédine (étude OVA-301). Une étude de phase III du groupe MaNGO (Mario Negri Gynecologic Oncology), à savoir l'étude INOVATYON (INTERNATIONAL OVARIAN cancer patients Treated with YONdelis), va comparer ces deux doublets chez les patientes en rechute partiellement sensible.

#### PHARMACOCINÉTIQUE

La posologie de la trabectédine est de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en 24 heures toutes les trois semaines dans le cadre des sarcomes des tissus mous; par contre, en association avec la doxorubicine liposomale pégylée, dans le cancer de l'ovaire, sa posologie est de 1,1 mg/m<sup>2</sup> en trois heures toutes les trois semaines, avec la doxorubicine à 30 mg/m<sup>2</sup>. Il est recommandé que l'administration se fasse

par une voie veineuse centrale vu que la trabectédine est très vésicante. Il est également recommandé une prémédication par un corticoïde, à savoir la dexaméthasone en injection intraveineuse 30 minutes avant l'administration à titre anti-émétique, mais également hépato-protecteur. La trabectédine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Son élimination est fécale. Sa demi-vie est de 180 heures. Sa métabolisation est hépatique via le cytochrome P450-3A4 et donc influencée par les inducteurs et les inhibiteurs du cytochrome. Il n'y a pas de données concernant son utilisation chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas de raison d'adapter la dose chez les patients âgés ni chez les patients avec une insuffisance rénale dont la clairance de créatinine reste supérieure à 30 ml/minute. Il n'est pas recommandé d'utiliser la trabectédine chez des patients en insuffisance hépatique ou avec des tests hépatiques trop perturbés (9).

Les critères requis pour l'administration de ce traitement sont les critères classiques hématologiques, avec un taux de plaquettes supérieur à 100.000/mm<sup>3</sup> et un taux de neutrophiles supérieur à 1.500/mm<sup>3</sup>. Cependant, il est également recommandé que les tests hépatiques, à savoir la bilirubine, ne dépassent pas les limites normales supérieures et que les phosphatases alcalines et les transaminases soient inférieures à 2,5 fois la limite normale supérieure. Des taux normaux de CPK sont également recommandés.

#### CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Rappelons que l'EMA a approuvé l'utilisation de la trabectédine dans les sarcomes des tissus mous le 12 décembre 2007 et dans le cancer de l'ovaire le 02 novembre 2009. Actuellement, la FDA n'a approuvé aucune de ces utilisations. Par contre, la Belgique a approuvé son utilisation et les patients bénéficient du remboursement dans le cadre des sarcomes des tissus mous depuis le 1<sup>er</sup> février 2009 et dans le cancer de l'ovaire depuis le 1<sup>er</sup> février 2011.

Les critères de remboursement varient en fonction du type de cancer. Chez les patients porteurs d'un sarcome des tissus mous évolué, la trabectédine ne peut être remboursée que si un traitement antérieur à base d'anthracyclines et d'ifosfamide a échoué (ou bien il faut spécifier que le patient ne peut recevoir les anthracyclines et/ou l'ifosfamide sur base de certaines co-morbidités). Dans le cadre du cancer de l'ovaire, la trabectédine est remboursée chez les patientes en rechute sensible au platine pour lesquelles la récurrence s'est manifestée après un traitement

antérieur par le cisplatine ou le carboplatine. L'intervalle entre la dernière administration de cisplatine ou de carboplatine et le début du traitement par trabectédine est de 6 à 12 mois maximum et la trabectédine sera, dans ce cadre, associée à la doxorubicine liposomale pégylée (10).

#### EFFETS SECONDAIRES

Les toxicités de la trabectédine sont essentiellement hématologiques avec une leucopénie et une neutropénie, mais très peu de neutropénie fébrile; il y a également quelques cas de thrombopénie et d'anémie. Une toxicité plus particulière est une augmentation des transaminases, généralement une semaine après l'administration; cette augmentation est totalement réversible et non cumulative. Un certain pourcentage de patients se plaignent également de nausées et vomissements, ainsi que de fatigue. Une augmentation des CPK et une rhabdomyolyse ont également été décrites. Il n'y a ni alopecie, ni polyneuropathie, ni hypersensibilité, effets secondaires bien décrits avec les dérivés du platine (11, 12).

#### CONCLUSION

La trabectédine est une molécule initialement dérivée d'un organisme marin. Son mécanisme d'action, non encore complètement élucidé, est singulier, agissant au niveau des mécanismes de réparation de l'ADN. Son efficacité serait particulièrement importante dans le cadre de tumeurs avec des profils distincts (surexpression du système NER; déficit en HR comme dans le cadre de patientes mutées au niveau du BRCA...).

La trabectédine est remboursée, dans notre pays, dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous avancés qui ont progressé malgré les traitements par anthracyclines et ifosfamide, ou chez les patients qui ne sont pas susceptibles de recevoir ces agents. Elle est également approuvée en combinaison avec la doxorubicine liposomale pégylée pour le traitement des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire partiellement sensible (6 à 12 mois après la dernière administration du dérivé platine).

La trabectédine présente un profil de tolérance particulier, non cumulatif (pas d'alopecie; pas de polyneuropathie; pas d'insuffisance rénale; ...) permettant une administration prolongée en cas d'efficacité. Citons, parmi les effets secondaires

les plus importants, la toxicité hématologique, l'altération des tests hépatiques et l'élévation des CPK nécessitant une surveillance attentive.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. D'Incalci M, Galmarini CM.— A review of trabectedin (ET-743) : a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther*, 2010, **8**, 2156-2157.
2. Italiano A, Laurand A, Laroche A, et al.— ERCC5/XPG, ERCC1, and BRCA1 gene status and clinical benefit of trabectedin in patients with soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2011, **117**, 3445-3456.
3. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al.— Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 4188-4196.
4. von Mehren M, Schilder RJ, Cheng JD, et al.— A phase I study of the safety and pharmacokinetics of trabectedin in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced malignancies. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1802-1809.
5. Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M, et al; Yondelis Ovarian Cancer Group.— Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1,5 mg/m<sup>2</sup> 24 h or 1,3 mg/m<sup>2</sup> 3 h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1794-1802.
6. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al.— Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3107-3111.
7. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, et al.— Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*, 2011, **22**, 49-58.
8. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al.— Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*, 2011, **22**, 39-48.
10. Colombo N.— Efficacy of trabectedin in platinum-sensitive-relapsed ovarian cancer : new data from the randomized OVA-301 study. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, **21**, S12-16.
11. Le Cesne A, Yovine A, Blay JY, et al.— A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1.132 patients with solid tumors treated in phase II clinical trials. *Invest New Drugs*, 2011, April 12 [Epub ahead of print].
12. González Martín A.— Safety profile of trabectedin in combination with liposomal pegylated doxorubicin in relapsed ovarian carcinoma : considerations for optimal management. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, **21**, S6-8.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr C. Gennigens, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : christinegennigens@yahoo.com