

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Trabectedin EVER Pharma 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Chaque flacon de poudre contient 0,25 mg de trabectédine.

Un ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Chaque flacon de poudre contient 1 mg de trabectédine.

Un ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trabectedin EVER Pharma est indiqué chez les 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. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.

Trabectedin EVER Pharma en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Trabectedin EVER Pharma doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation de chimiothérapies. Ce médicament ne doit être utilisé que par des oncologues qualifiés ou d'autres professionnels de santé spécialisés dans l'administration des produits cytotoxiques.

Posologie

La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous, est de 1,5 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les trois semaines.

La dose recommandée de Trabectedin EVER Pharma pour le traitement du cancer des ovaires, est de 1,1 mg/m² de surface corporelle, toutes les trois semaines, 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 [RCP] de la DLP pour des recommandations spécifiques relatives à l'administration).

Tous les patients doivent recevoir des corticostéroïdes par voie intraveineuse (par exemple 20 mg de dexaméthasone) 30 minutes avant l'administration de DLP (cas de thérapie combinée) ou de Trabectedin EVER Pharma (en monothérapie) pour la prévention antiémétique, mais également parce que ce traitement semble avoir des effets hépatoprotecteurs. D'autres antiémétiques seront au besoin administrés.

Le traitement par Trabectedin EVER Pharma ne peut être utilisé que si les critères suivants sont remplis :

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Taux de bilirubine $\leq$ limite supérieure de la normale (LSN)
- Phosphatases alcalines $\leq 2,5$ fois la LSN (envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5-nucléotidase ou de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT), si l'augmentation peut être d'origine osseuse)
- Albumine ≥ 25 g/l
- Alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (en cas de thérapie combinée)
- Créatine-phosphokinase (CPK) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl

Les mêmes critères doivent être remplis avant le retraitement. Dans le cas contraire, le traitement devra être différé pendant 3 semaines au maximum, jusqu'à ce que les critères soient remplis.

Les paramètres hématologiques, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK devront être à nouveau contrôlés une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs.

La même dose devra être utilisée à chaque cycle à condition qu'aucun phénomène toxique de grade 3-4 ne soit rencontré et que le patient remplisse les critères de retraitement.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Les patients doivent remplir les critères initiaux décrits ci-dessus avant le retraitement. La dose devra être réduite au niveau inférieur, en fonction du tableau 1 ci-dessous, pour les cycles ultérieurs si l'un des événements décrits ci-dessous survient à un moment quelconque entre les cycles :

- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
- Thrombopénie $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Augmentation du taux de bilirubine au-delà de la LSN et/ou du taux des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la LSN
- Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) à plus de 2,5 fois la LSN (en cas de monothérapie) ou $> 5 \times$ LSN (en cas de thérapie combinée), non corrigée le jour 21
- Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4 (par exemple nausées, vomissements, fatigue).

Une fois la dose réduite en raison de phénomènes toxiques, il est déconseillé de l'augmenter lors des cycles ultérieurs. Si l'un de ces phénomènes toxiques se reproduit lors des cycles ultérieurs chez un patient qui tire un bienfait clinique du traitement, la dose peut être encore réduite (voir ci-dessous). Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être administrés en cas de toxicité hématologique selon les pratiques standards locales.

Tableau 1 Tableau d'adaptation posologique de trabectédine (en traitement unique du sarcome des tissus mous (STS) ou en association pour le traitement du cancer des ovaires) et de la DLP

	Sarcome des tissus mous	Cancer des ovaires	
	trabectédine	trabectédine	DLP
Dose initiale	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Première réduction	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Deuxième réduction	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Voir le RCP de la DLP pour des informations plus détaillées sur les adaptations posologiques de la DLP.

Dans le cas où des réductions supplémentaires de dose seraient nécessaires, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Durée du traitement

Le nombre de cycles administrés n'était pas prédéfini dans les essais cliniques. Le traitement a été poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé. La trabectédine a été administrée pendant 6 cycles ou plus à 29,5 % et 52 % des patients traités respectivement en monothérapie ou en thérapie combinée, selon la dose et le schéma proposé. Les schémas en monothérapie et en thérapie combinée ont été respectivement utilisés pendant une durée maximale de 38 et 21 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples.

Population pédiatrique

Trabectedin EVER Pharma ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'un sarcome pédiatrique en raison de problèmes d'efficacité (voir rubrique 5.1 pour les résultats de l'étude sur les sarcomes pédiatriques).

Sujets âgés

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée chez les personnes âgées. Globalement, 20 % des 1164 patients pris en compte dans l'analyse intégrée de tolérance des études cliniques en monothérapie, avaient plus de 65 ans. Sur les 333 patientes atteintes d'un cancer des ovaires et ayant reçu de la trabectédine en association à la DLP, 24 % avaient plus de 65 ans et plus et 6 % avaient plus de 75 ans. Aucun effet secondaire notable n'a été spécifiquement constaté dans cette population de patients. Il semble que l'âge n'affecte ni la clairance plasmatique ni le volume de distribution de la trabectédine. L'âge du patient ne constitue donc pas à lui seul un motif d'ajustement systématique de la dose.

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'être particulièrement prudent et il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients insuffisants hépatiques, l'exposition systémique à la trabectédine pouvant être augmentée ainsi que le risque de toxicité hépatique. Les patients présentant à l'inclusion un taux sérique élevé de bilirubine ne doivent pas être traités par Trabectedin EVER Pharma. Les tests fonctionnels hépatiques doivent s'effectuer sous surveillance tout au long du traitement par Trabectedin EVER Pharma car un ajustement de la dose peut être indiqué (voir tableau 1 et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a inclus de patients souffrant d'insuffisance rénale (avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min pour la monothérapie, et < 60 ml/min pour la thérapie combinée) ; en conséquence, il ne faut pas utiliser Trabectedin EVER Pharma chez cette population de patients (voir rubrique 4.4).

Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de la trabectédine (voir rubrique 5.2), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Mode d'administration

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par voie intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la trabectédine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Infection concomitante grave ou non contrôlée
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Association au vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Avant le début du traitement par Trabectedin EVER Pharma, les patients doivent remplir des critères spécifiques concernant la fonction hépatique. L'exposition systémique à la trabectédine est, en moyenne, approximativement doublée (voir rubrique 5.2) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le risque de toxicité peut donc être aggravé. Les patients souffrant d'atteintes hépatiques, telle une hépatite chronique, devront être étroitement surveillés. La dose devra être au besoin ajustée. Les patients dont le taux sérique de bilirubine est augmenté ne doivent pas être traités par la trabectédine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La clairance de la créatinine doit être contrôlée avant et pendant le traitement. Les schémas thérapeutiques en monothérapie et en thérapie combinée avec Trabectedin EVER Pharma ne doivent pas être administrés si la clairance de la créatinine est respectivement inférieure à 30 ml/min et à 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment signalées chez les patients traités par Trabectedin EVER Pharma. Une numération-formule sanguine incluant une numération plaquettaire doit être initialement réalisée, puis une fois par semaine pendant les deux premiers cycles, et enfin une fois entre les cycles (voir rubrique 4.2). Si une fièvre apparaît, il faut rapidement consulter un médecin. Un traitement symptomatique intensif devra alors être immédiatement entrepris.

Trabectedin EVER Pharma ne doit pas être administré à des patients dont les valeurs initiales du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont respectivement inférieures à 1 500 cellules/mm³ et 100 000 cellules/mm³. Une diminution de la posologie est recommandée en cas de neutropénie sévère

(NAN < 500 cellules/mm³) qui dure plus de 5 jours ou qui est associée à une fièvre ou une infection (voir rubrique 4.2).

Nausées et vomissements

Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie antiémétique par corticostéroïdes (par exemple la dexaméthasone) (voir rubrique 4.2).

Rhabdomyolyse et augmentations sévères du taux de CPK (> 5 fois la LSN)

La trabectédine ne doit pas être administrée chez les patients ayant un taux de CPK supérieur à 2,5 fois la LSN (voir rubrique 4.2). Des cas de rhabdomyolyse s'accompagnant généralement d'une myélotoxicité, de perturbations graves de la fonction hépatique et/ou d'une insuffisance rénale ou d'une défaillance multiviscérale ont été peu fréquemment signalés. Le taux de CPK doit donc être étroitement surveillé chaque fois qu'un patient présente l'un de ces phénomènes toxiques ou encore une faiblesse ou des douleurs musculaires. Si une rhabdomyolyse apparaît, des mesures symptomatiques telles qu'hydratation par voie parentérale, alcalinisation des urines et dialyse, devront être mises en œuvre. Le traitement par Trabectedin EVER Pharma devra être suspendu jusqu'à la récupération complète du patient.

Il faut être prudent lors de l'administration simultanée de trabectédine et de médicaments susceptibles de provoquer une rhabdomyolyse (par exemple les statines) car le risque de rhabdomyolyse peut s'aggraver.

Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

Des augmentations aiguës et réversibles des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ont été signalées chez la plupart des patients. Trabectedin EVER Pharma ne doit pas être utilisé chez les patients dont le taux de bilirubine est augmenté. Les augmentations des taux d'ASAT, d'ALAT et de phosphatases alcalines entre les cycles peuvent exiger un ajustement de la dose (voir rubrique 4.2).

Réactions au site d'injection

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubrique 4.2). Une réaction potentiellement sévère au site d'injection pourra être observée si la trabectédine est administrée dans une veine périphérique.

Une extravasation de trabectédine peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de trabectédine. Cette extravasation doit être prise en charge selon les pratiques locales en vigueur.

Réactions allergiques

Durant la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité évoluant très rarement vers une issue fatale, ont été signalées en rapport avec l'administration de trabectédine en monothérapie ou en thérapie combinée avec la DLP (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Dysfonctionnement cardiaque

Il est recommandé de surveiller les événements indésirables de type cardiaque ou les troubles de la fonction myocardique chez les patients.

Une évaluation cardiaque approfondie doit être réalisée avec détermination de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par échocardiogramme ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant l'instauration de la trabectédine, puis tous les 2 ou 3 mois jusqu'à l'arrêt de la trabectédine.

Les patients dont la FEVG est inférieure à la limite normale basse (FEVG < LNB), présentant une dose cumulée antérieure d'anthracyclines > 300 mg/m², âgés de plus de 65 ans ou présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire (en particulier ceux qui sont sous traitement cardiaque) peuvent présenter un risque accru de trouble cardiaque en cas de traitement avec la trabectédine en monothérapie ou en association avec la doxorubicine.

Pour les patients ayant des événements indésirables cardiaques de grade 3 ou 4 indicateurs d'une cardiomyopathie ou pour les patients ayant une FEVG passant au-dessous de la LNB (évaluée soit par la diminution absolue de la FEVG ≥ 15 %, soit par la diminution absolue ≥ 5 % de la LNB), la trabectédine doit être arrêtée.

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés avec la trabectédine (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale). Dans le cas où des symptômes évocateurs d'un SFC apparaîtraient, par exemple un œdème inexplicable avec ou sans hypotension, le médecin doit vérifier le taux d'albumine sérique. Une chute rapide du taux d'albumine sérique peut indiquer un SFC. Une fois le diagnostic de SFC confirmé, après avoir exclu les autres causes possibles, le médecin doit interrompre la trabectédine et démarrer le traitement du SFC selon les recommandations en vigueur (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Autres

L'administration concomitante de trabectédine et d'inhibiteurs puissants de l'iso-enzyme CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si cela est impossible, les effets toxiques devront être étroitement surveillés et une réduction de la dose de trabectédine devra être envisagée.

Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de trabectédine et de médicaments hépatotoxiques, car le risque d'hépatotoxicité peut s'aggraver.

L'utilisation simultanée de trabectédine et de phénytoïne peut réduire la résorption de la phénytoïne, conduisant à une exacerbation des convulsions. Il est déconseillé d'utiliser en même temps de la trabectédine et de la phénytoïne ou des vaccins vivants atténués ; la vaccination concomitante contre la fièvre jaune est formellement contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prise d'alcool est à éviter pendant le traitement par la trabectédine (voir rubrique 4.5).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Elles doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3).

Les hommes fertiles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour plus d'informations sur les mises en garde et précautions d'emploi.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres substances sur la trabectédine

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La trabectédine est essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, les concentrations de la trabectédine dans le plasma sont susceptibles d'être augmentées chez les patients recevant une co-administration de médicaments qui inhibent puissamment l'activité de cette isoenzyme. De même, la co-administration de trabectédine et d'inducteurs puissants de CYP3A4 peut augmenter la clairance métabolique de la trabectédine. Deux études de phase 1 d'interaction médicamenteuse *in vivo* ont confirmé une tendance vers une augmentation et une diminution de l'exposition de la trabectédine lors d'une administration avec le kétoconazole et la rifampicine, respectivement.

Lorsque le kétoconazole a été co-administré avec la trabectédine, l'exposition plasmatique de la trabectédine a été augmentée d'environ 21 % pour la $C_{\max}$ et de 66 % pour l'ASC, mais aucun nouveau problème de tolérance n'a été identifié. Une surveillance étroite des effets toxiques est nécessaire chez les patients traités par la trabectédine en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole oral, le fluconazole, le ritonavir, la clarithromycine ou l'aprépitant) et ces associations doivent être évitées si possible. Si de telles associations sont nécessaires, des ajustements de doses appropriées devront être appliqués dans l'éventualité de toxicités (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Lorsque la rifampicine a été co-administrée avec la trabectédine, l'exposition plasmatique de la trabectédine a été réduite d'environ 22 % pour la $C_{\max}$ et de 31 % pour l'ASC. Par conséquent, l'utilisation concomitante de trabectédine avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le phénobarbital, le millepertuis) doit être évitée si possible (voir rubrique 4.4).

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par la trabectédine en raison de l'hépatotoxicité du médicament (voir rubrique 4.4).

Les données précliniques montrent que la trabectédine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, par exemple ciclosporine et vérapamil, risque de perturber la distribution de la trabectédine et/ou son élimination. La pertinence clinique de cette interaction, par exemple toxicité sur le système nerveux central (SNC), n'est pas établie. Il faut être prudent dans ces situations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes concernant l'utilisation chez la femme enceinte. Toutefois, compte tenu du mécanisme d'action connu du médicament, l'administration de trabectédine à une femme enceinte peut provoquer de graves anomalies congénitales. La trabectédine a passé la barrière placentaire lors de son administration à des rates gravides. La trabectédine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3) et assurer une surveillance étroite. Si la trabectédine est utilisée en fin de grossesse, les effets indésirables potentiels devront être étroitement surveillés chez le nouveau-né.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Elles doivent avertir immédiatement le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3).

Si une grossesse survient pendant le traitement, l'éventualité d'une consultation génétique doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si la trabectédine est excrétée dans le lait maternel. L'excrétion de la trabectédine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant le traitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les hommes fertiles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

La trabectédine peut avoir des effets génotoxiques. Avant traitement, il y a lieu de se renseigner sur les possibilités de conservation des ovules ou du sperme car le traitement par Trabectedin EVER Pharma peut provoquer une stérilité irréversible.

Une consultation génétique est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, une fatigue et/ou une asthénie ont été signalées chez des patients traités par la trabectédine. Les patients qui éprouvent de tels effets indésirables pendant le traitement ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Des réactions indésirables de divers degrés sont prévisibles chez la plupart des patients traités par trabectédine (91 % en monothérapie et 99,4 % en thérapie combinée). Des effets indésirables graves de grade 3 ou 4 sont prévisibles chez moins d'un tiers des patients (10 % en monothérapie et 25 % en thérapie combinée). Les effets indésirables les plus fréquents, indépendamment de leur degré de sévérité, étaient la neutropénie, les nausées, les vomissements, l'augmentation des taux d'ASAT/ALAT, l'anémie, la fatigue, la thrombopénie, l'anorexie et la diarrhée.

Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 1,9 % et 0,6 % des patients traités respectivement en monothérapie et en thérapie combinée. Ces décès résultaient souvent d'un ensemble d'anomalies, incluant pancytopenie, neutropénie fébrile, parfois accompagnée d'une septicémie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale et rhabdomyolyse.

Tableau résumant les effets indésirables

Le profil de tolérance de la trabectédine décrit ci-après a été établi sur la base des effets indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques, d'études de sécurité post-autorisation et de déclarations spontanées.

Le tableau ci-dessous indique les effets indésirables signalés chez des patients atteints de sarcome des tissus mous et de cancer des ovaires, traités par la trabectédine selon le schéma thérapeutique recommandé pour chaque indication. Les fréquences ont été établies sur la base des effets indésirables et des paramètres biologiques.

Les effets indésirables sont classés selon la classe de système d'organes et selon la fréquence. La classification de la fréquence des effets indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection neutropénique	Septicémie	Choc septique	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Thrombopénie Anémie Leucopénie	Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Déshydratation Hypokaliémie		
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Dysgueusie Neuropathie périphérique sensitive Syncope*		
Affections cardiaques		Palpitations* Dysfonction ventriculaire gauche*		
Affections vasculaires		Hypotension Bouffée congestive	Syndrome de fuite capillaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire*	Cedème pulmonaire	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Nausée Vomissements Constipation Diarrhée Stomatite	Dyspepsie		
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Bilirubine sanguine augmentée	Gamma-glutamyl-transférase augmentée		Insuffisance hépatique
Affections de la	Érythrodysesthés	Éruption cutanée		

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
peau et du tissu sous-cutané	ie palmo-plantaire*	Alopécie Hyperpigmentation cutanée*		
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Arthralgie Myalgie	Rhabdomyolyse	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Œdème Inflammation muqueuse*	Réactions au site d'injection	Extravasation Nécrose des tissus mous	
Investigations	Créatinine sanguine augmentée Albumine sanguine diminuée	Poids diminué		

* Effets indésirables du médicament uniquement pour les patientes atteintes d'un cancer ovarien, y compris les données de l'étude ET743-OVA 301, une étude randomisée de phase 3 portant sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines, soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines ; et les données de l'étude ET743-OVC-3006 qui a recruté 576 patientes ayant reçu soit de la DLP (30 mg/m²) suivie de trabectédine (1,1 mg/m²) toutes les 3 semaines, soit de la DLP seule (50 mg/m²) toutes les 4 semaines.

Dans le groupe traité par la trabectédine + DLP dans l'étude ET743-OVA-301, les patientes non caucasiennes (principalement asiatiques) présentaient une fréquence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 et d'effets indésirables graves plus élevée que les patientes caucasiennes (respectivement 96 % *versus* 87 % et 44 % *versus* 23 % tous grades confondus). Les principales différences observées concernaient la neutropénie (93 % *versus* 66 %), l'anémie (37 % *versus* 14 %) et la thrombopénie (41 % *versus* 19 %). Toutefois, les nombres de complications cliniques liées à une toxicité hématologique telles que les infections ou saignements graves, ou les complications fatales ou entraînant l'arrêt du traitement, étaient similaires dans les deux sous-groupes.

Description des effets indésirables sélectionnés

Effets indésirables les plus fréquents

Affections hématologiques et du système lymphatique

Neutropénie :

La neutropénie a représenté la toxicité hématologique la plus fréquente. L'évolution de la neutropénie était prévisible (apparition et disparition rapides) et la neutropénie ne s'accompagnait que rarement d'une fièvre ou d'une infection. Les taux les plus bas de neutrophiles ont été constatés à 15 jours en médiane et sont revenus à la normale en une semaine. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré qu'une neutropénie de grade 3 et 4 survenait lors d'environ respectivement 19 % et 8 % des cycles. Dans cette population, une neutropénie fébrile a été enregistrée chez 2 % des patients et lors de moins de 1 % des cycles.

Thrombopénie :

Des phénomènes hémorragiques liés à une thrombopénie ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités en monothérapie. L'analyse par cycle réalisée chez ces patients a montré qu'une thrombopénie de grade 3 et 4 survenait respectivement lors d'environ 3 % et moins de 1 % des cycles.

Anémie :

Une anémie est apparue chez 93 % et 94 % des patients respectivement traités en monothérapie et en thérapie combinée ; respectivement 46 % et 35 % des patients étant déjà anémiés initialement. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré une anémie de grade 3 et 4 lors d'environ 3 % et 1 % des cycles, respectivement.

Affections hépatobiliaires

Augmentation des taux d'ASAT/ALAT :

Le pic est apparu après un délai médian de 5 jours pour l'ASAT comme pour l'ALAT. La plupart des anomalies sont revenues au grade 1 ou ont disparu au jour 14-15 (voir rubrique 4.4). L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade 3 lors de respectivement 12 % et 20 % des cycles. Des augmentations de grade 4 des taux d'ASAT et d'ALAT ont été observées lors de respectivement 1 % et 2 % des cycles. Le plus souvent, les augmentations des transaminases se sont améliorées (c'est-à-dire retour au grade 1 ou aux valeurs enregistrées avant le traitement) dans un délai de 15 jours et les délais de récupération n'ont dépassé 25 jours que dans moins de 2 % des cycles. L'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT n'était pas cumulative mais avait au contraire tendance à s'atténuer au fil du temps.

Hyperbilirubinémie :

Le taux de bilirubine a atteint son maximum au bout d'environ une semaine et s'est corrigé environ deux semaines après l'apparition de l'hyperbilirubinémie.

Des résultats de tests fonctionnels hépatiques prédictifs d'une toxicité sévère (satisfaisant les critères de la règle de Hy Zimmerman) et des manifestations cliniques de toxicité hépatique grave ont été peu fréquents, avec une incidence des divers signes et symptômes (notamment ictère, hépatomégalie ou douleur hépatique) inférieure à 1 %. Moins de 1 % des patients des deux schémas thérapeutiques sont décédés dans un tableau de toxicité hépatique.

Autres effets indésirables

Insuffisance hépatique : de rares cas d'insuffisance hépatique (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale) ont été signalés chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves et traités par la trabectédine, à la fois dans des essais cliniques et durant la commercialisation. Parmi les facteurs de risque potentiels observés dans ces cas et ayant pu contribuer à l'augmentation de la toxicité de la trabectédine figurent un régime posologique non conforme aux directives recommandées, une interaction potentielle avec le CYP3A4 en raison de la présence de plusieurs substrats concurrents du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de CYP3A4, ou l'absence de prophylaxie par la dexaméthasone.

Syndrome de fuite capillaire (SFC) : Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés avec la trabectédine (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage en trabectédine sont mal connus. Les principaux phénomènes toxiques prévisibles concernent l'appareil gastro-intestinal, la moelle osseuse (myélosuppression) et le foie (toxicité hépatique). Pour l'instant, il n'existe pas d'antidote spécifique de la trabectédine. En cas de surdosage, il faut étroitement surveiller le patient et, au besoin, mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, autres plantes alcaloïdes et produits naturels ; code ATC : L01CX01.

Mécanisme d'action

La trabectédine se lie au petit sillon de l'acide désoxyribonucléique (ADN) inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire.

Effets pharmacodynamiques

Il est établi que la trabectédine exerce des effets antiprolifératifs *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de diverses lignées cellulaires tumorales humaines et tumeurs expérimentales, notamment des tumeurs malignes telles que sarcome, cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire et mélanome.

Investigations sur l'électrocardiogramme (ECG)

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, la trabectédine n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients ayant des tumeurs malignes solides avancées.

Efficacité et sécurité clinique

Les données relatives à l'efficacité et à la tolérance de la trabectédine dans le sarcome des tissus mous sont issues d'un essai randomisé ayant inclus des patients souffrant de liposarcome ou de léiomyosarcome localement évolué ou métastaté et dont la maladie avait progressé ou rechuté après traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide. Dans cet essai, la trabectédine a été administrée à raison de 1,5 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines, ou à raison de 0,58 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire de 3 heures pendant 3 semaines d'un cycle de 4 semaines. L'analyse finale du délai de progression (TTP), analyse spécifiée par le protocole, a montré une réduction de 26,6 % du risque relatif de progression chez les patients traités par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines [Risque Relatif/Hazard Ratio (HR) = 0,734 ; intervalle de confiance (IC) : 0,554-0,974]. Les valeurs médianes du délai de progression étaient de 3,7 mois (IC : 2,1-5,4 mois) dans le groupe traité par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines et de 2,3 mois (IC : 2,0-3,5 mois) dans l'autre groupe (p = 0,0302). Aucune différence significative n'a été constatée du point de vue de la survie globale. Sous traitement par une perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines, la médiane de la survie globale a été de 13,9 mois (IC : 12,5-18,6) et 60,2 % des patients étaient en vie au bout d'un an (IC : 52,0-68,5 %).

D'autres données relatives à l'efficacité proviennent de 3 essais de phase II menés sans traitement de référence, sur des populations similaires traitées selon le même schéma. Ces essais ont porté sur un effectif global de 100 patients souffrant de liposarcome et de léiomyosarcome et 83 patients atteints d'autres types de sarcome.

Les résultats d'un programme d'accès élargi aux patients souffrant de STM (étude ET743-SAR- 3002) montrent que, parmi les 903 sujets évalués pour la SG, le temps de survie moyen a été de 11,9 mois (IC 95 % : 11,2 ; 13,8). La survie médiane par type histologique de tumeur a été de 16,2 mois (IC 95 % : 14,1 ; 19,5) pour les sujets atteints de léiomyosarcomes et de liposarcomes et de 8,4 mois (IC 95 % : 7,1 ; 10,7) pour les sujets présentant d'autres types de sarcomes. La survie médiane pour les sujets souffrant d'un liposarcome a été de 18,1 mois (IC 95 % : 15,0 ; 26,4) et pour les sujets souffrant d'un léiomyosarcome de 16,2 mois (IC 95 % : 11,7 ; 24,3).

D'autres données relatives à l'efficacité proviennent d'une étude contrôlée et randomisée de phase III évaluant la trabectédine *versus* la dacarbazine (étude ET743-SAR-3007), chez des patients traités pour un liposarcome ou un léiomyosarcome non résecable ou métastatique qui ont préalablement reçu un traitement à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou bien un traitement à base d'anthracyclines et une chimiothérapie cytotoxique complémentaire. Les patients du groupe recevant la trabectédine se sont vu administrer de la dexaméthasone 20 mg en intraveineuse avant chaque perfusion de trabectédine. En tout, 384 patients ont été randomisés dans le groupe recevant la trabectédine [1,5 mg/m² une fois toutes les 3 semaines (perfusion de 24 h toutes les 3 semaines) et 193 patients ont été randomisés dans le groupe recevant la dacarbazine (1 g/m² une fois toutes les 3 semaines). L'âge médian des patients était de 56 ans (fourchette : de 17 à 81 ans). 30 % étaient des hommes, parmi lesquels 77 % de type caucasien, 12 % de type afro-américain et 4 % de type asiatique. Les patients dans les groupes recevant la trabectédine et la dacarbazine ont respectivement reçu une médiane de 4 cycles et de 2 cycles. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la SG qui incluait 381 décès (soit 66 % de tous les patients randomisés) : 258 décès (soit 67,2 %) constatés dans le groupe recevant la trabectédine et 123 décès (soit 63,7 %) constatés dans le groupe recevant la dacarbazine (HR = 0,927 [IC 95 % : 0,748, 1,150 ; p = 0,4920]). L'analyse finale n'a montré aucune différence significative avec un suivi médian de la survie de 21,2 mois qui a donné une médiane de 13,7 mois (IC 95 % : 12,2 ; 16,0) pour le groupe recevant la trabectédine et une médiane de 13,1 mois [IC 95 % : 9,1 ; 16,2] pour le groupe recevant la dacarbazine. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont résumés dans le tableau ci-après :

Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ET743-SAR-3007

Critères d'évaluation / population de l'étude	Trabectédine	Dacarbazine	Risque relatif	Valeur de p
Critère d'évaluation principal	n = 384	n = 193		
Survie globale, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Critères d'évaluation secondaires	n = 345	n = 173		
SSP (en mois; IC 95 %)	4,2	1,5	0,55 (0,44 ; 0,70)	<0,0001
TRG, n (%) ; Risque relatif (IC 95 %)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72 ; 3,2)	0,33
DOR (en mois; IC 95 %)	6,5	4,2	0,47 (0,17 ; 1,32)	0,14
TBC, n (%) ; Risque relatif (IC 95 %)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45 ; 3,7)	<0,0002

Des données complémentaires sur l'efficacité sont disponibles, basées sur une étude randomisée, ouverte, multicentrique de phase II [JapicCTI-121850], menée chez des patients japonais atteints de sarcomes avec translocations spécifiques (TRS), les plus courants étant le liposarcome myxoïde à cellules rondes (n=24), le sarcome synovial (n=18), le chondrosarcome méenchymateux (n=6) et le sarcome d'Ewing extra-osseux/Tumeur Neuroectodermique Primitive (TNEP), le sarcome alvéolaire des tissus mous, le rhabdomyosarcome alvéolaire et le sarcome à cellules claires (n=5 chacun). L'étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de la trabectédine par rapport aux meilleurs soins de support (MSS) comme thérapie de deuxième-ligne ou plus pour les patients atteints de TRS avancés résistants ou intolérants au protocole standard de chimiothérapie. La dose de trabectédine de 1,2 mg/m² recommandée pour les patients japonais [1,2 mg/m² toutes les 3 semaines (q3wk 24-h)] a été administrée. 76 patients japonais au total ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 73 ont été inclus dans l'analyse finale. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), qui a affiché une amélioration statistiquement significative en faveur de la trabectédine par rapport au MSS [HR = 0,07 ; 95 % IC : 0,03-0,16 ; p<0,0001], avec une SSP médiane de 5,6 mois [95 % IC : 4,1-7,5] dans le groupe de la trabectédine et de 0,9 mois [95 % IC : 0,7-1,0] dans le groupe des MSS. Les critères d'évaluations secondaires incluaient l'analyse des taux de réponse selon les critères RECIST et de CHOI. En appliquant les critères RECIST, le taux de réponse objective (TRO) chez les patients traités avec la trabectédine était de 3 (8,1 % ; 95 % IC : 1,7-21,9 %) et il était de 0 (0 % ; 95 % IC : 0,0-9,7 %) chez les patients traités avec les meilleurs soins de soutien, tandis que le taux de bénéfice clinique (TBC) était de 24 (64,9 % ; 95 % IC : 47,5-79,9 %) et de 0 (0 % ; 95 % IC : 0,0-9,7 %), respectivement. En appliquant le critère CHOI, le TRO chez les patients traités avec la trabectédine était de 4 (10,8 % ; 95 % IC : 3,0-25,4 %) et il était de 0 (0 % ; 95 % IC : 0,0-9,7 %) chez les patients traités avec les meilleurs soins de support, tandis que le TBC était de 7 (18,9 % ; 95 % IC : 8,0-35,2 %) et de 0 (0 % ; 95 % IC : 0,0-9,7 %), respectivement.

L'efficacité de l'association trabectédine/DLP dans la récurrence du cancer des ovaires s'appuie sur l'étude ET743-OVA-301, une étude de phase 3, randomisée, sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines. L'analyse primaire de la survie sans progression (SSP) a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante. Le groupe de traitement avec l'association a obtenu une diminution de 21 % du risque de progression de la maladie par rapport au groupe de traitement par DLP seule (HR = 0,79 ; IC : 0,65-0,96 ; p = 0,0190). Les analyses secondaires de la SSP et le taux de réponse ont également montré un bénéfice dans le groupe de traitement associé. Les résultats des analyses principales de l'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Analyses d'efficacité de l'étude ET743-OVA-301

	Trabectédine + DLP	DLP	Risque relatif	Valeur de p
Survie sans progression				
Évaluation radiologique indépendante, maladie évaluable*	n = 328	n = 317		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Taux de SSP à 12 mois (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Évaluation oncologique indépendante, ensemble des patientes randomisées	n = 336	n = 335		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a

Survie globale (analyse finale – n = 522 événements)				
Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Survie globale dans la population sensible au platine (analyse finale, n = 316 événements)				
	n = 218	n = 212		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Taux de réponse global (TRG)				
Évaluation radiologique indépendante, ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
TRG (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Analyse principale de l'efficacité

^a Test du log rank

^b Test de Fisher

Sur la base d'une évaluation réalisée par des oncologues indépendants, les patientes ayant un intervalle sans traitement à base de platine (ISP) < 6 mois (35 % dans le groupe trabectédine + DLP et 37 % dans le groupe DLP), présentaient des SSP similaires, les deux groupes ayant une SSP médiane de 3,7 mois (HR = 0,89 ; IC : 0,67-1,20). Chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (65 % dans le groupe trabectédine + DLP et 63 % dans le groupe DLP), la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe trabectédine + DLP par rapport à 7,2 mois dans le groupe DLP seule (HR = 0,66 ; IC : 0,52-0,85).

Lors de l'analyse finale, l'effet de l'association trabectédine + DLP comparé à la DLP seule sur la survie globale a été plus marqué chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (population sensible au platine 27,0 *versus* 24,1 mois, HR = 0,83 ; IC : 0,67-1,04) que chez celles dont l'ISP était < 6 mois (population résistante au platine : 14,2 *versus* 12,4 mois, HR = 0,92, IC : 0,70-1,21).

Le bénéfice en survie globale de l'association trabectédine + DLP n'était pas dû aux traitements ultérieurs, qui étaient bien équilibrés entre les deux bras de l'étude.

Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, l'effet du traitement sur la survie globale a été statistiquement en faveur de l'association trabectédine + DLP comparé à la DLP seule [Ensemble des patientes randomisées : p = 0,0285 ; population sensible au platine : p = 0,0319].

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes de traitement lors des évaluations globales de qualité de vie.

La combinaison trabectédine + DLP dans le cancer des ovaires récidivant a été évaluée dans l'étude ET743-OVC-3006, une étude de phase 3 dans laquelle des femmes atteintes d'un cancer des ovaires après l'échec d'un deuxième régime à base de platine ont été randomisées au trabectédine (1,1 mg/m²) et au DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines ou au DLP (50 mg/m²) seul toutes les 4 semaines. Les participantes à l'étude devaient être sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) après leur premier traitement à base de platine et afficher une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de seconde ligne à base de platine (sans restrictions ISP), ce qui signifie que ces patientes pouvaient être sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) ou résistantes au platine (PFI < 6 mois) après leur deuxième chimiothérapie à base de platine. Une analyse post hoc a révélé que 42 % des personnes inscrites étaient résistantes au platine (ISP < 6 mois) après leur chimiothérapie à base de platine.

Le critère principal de l'étude ET743-OVC-3006 était la SG, et les critères secondaires étaient la SSP et le TRO. L'étude a été dimensionnée afin d'enrôler environ 670 patientes pour observer 514 décès et détecter un RR de 0,78 pour une SG de 80 %, avec un niveau de signification bilatérale de 0,05 réparti sur deux analyses prévues de la SG, une analyse intermédiaire (60 % ou 308/514 décès) et une analyse finale (514 décès). Deux analyses de futilité préliminaires non prévues ont été réalisées à la demande du Comité indépendant de contrôle des données (CICD). Après la deuxième analyse de futilité réalisée à 45 % des événements prévus (232/514 décès), le CICD a recommandé l'arrêt de l'étude à cause de la (1) futilité de l'analyse primaire de la SG et du (2) risque excessif basé sur le déséquilibre des événements indésirables défavorables au trabectédine + "DLP. À la fin anticipée de l'étude, 9 % (52/572 traitées) des sujets ont arrêté le traitement, 45 % (260/576 randomisées) ont arrêté le suivi, et 54 % (310/576 randomisées) ont été censurés à partir de l'évaluation de la SG, empêchant des estimations fiables des critères de SSP et de SG.

Aucune donnée ne permet de comparer trabectédine + DLP à un régime à base de platine chez les patientes sensibles au platine.

Population pédiatrique

Un total de 50 patients pédiatriques atteints d'un rhabdomyosarcome, d'un sarcome d'Ewing ou d'un sarcome des tissus mous hors rhabdomyosarcome (NRSTS) ont été inclus dans l'étude de phase I-II SAR-2005. Huit patients ont été traités à la posologie de 1,3 mg/m² et 42 patients à la posologie de 1,5 mg/m². La trabectédine a été administrée en perfusion intraveineuse de 24 heures tous les 21 jours. Quarante patients ont pu être entièrement évalués en termes de réponse au traitement. Une réponse partielle (RP) centralement confirmée a été observée. RR global : 2,5 %, IC 95 % (0,1 %-13,2 %). La RP correspondait à un patient atteint d'un rhabdomyosarcome alvéolaire. La durée de la réponse a été de 6,5 mois. Aucune réponse n'a été observée pour les sarcomes d'Ewing et les NRSTS [RR : 0 %, IC 95 % (0 %-30,9 %)]. Une stabilisation de la maladie a été constatée chez trois patients (un atteint d'un rhabdomyosarcome après 15 cycles, un atteint d'un fibrosarcome après 2 cycles, et un atteint d'un sarcome d'Ewing après 4 cycles).

Des effets indésirables, notamment une élévation réversible des enzymes hépatiques et des événements hématologiques, ont été observés. De plus, fièvre, infection, déshydratation et thrombose/embolie ont également été signalés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après l'administration intraveineuse sous la forme d'une perfusion à débit constant, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose, jusqu'à 1,8 mg/m² inclus. Le profil pharmacocinétique de la trabectédine est conforme à un modèle de distribution à compartiments multiples.

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la trabectédine est important, en accord avec sa large distribution tissulaire et son taux de liaison aux protéines élevé (94 à 98 % de la trabectédine contenue dans le plasma sont liés aux protéines). Chez l'homme, le volume de distribution de la trabectédine à l'état d'équilibre dépasse 5 000 l.

Biotransformation

L'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale responsable du métabolisme oxydatif de la trabectédine aux concentrations atteintes en clinique. D'autres enzymes du système du cytochrome P450 peuvent contribuer au métabolisme. La trabectédine ne provoque ni induction ni inhibition des iso-enzymes majeures du système du cytochrome P450.

Élimination

Chez l'homme, l'élimination rénale de la trabectédine inchangée est faible (moins de 1 %). La demi-vie terminale est longue (durée de la phase d'élimination terminale dans la population : 180 heures). Après l'administration d'une dose de trabectédine radiomarquée chez des patients cancéreux, la récupération fécale moyenne (ET) de la radioactivité totale est de 58 % (17 %) et la récupération urinaire moyenne (ET) de 5,8 % (1,73 %). D'après l'estimation de la clairance plasmatique de la trabectédine (30,9 l/h) et du rapport sang/plasma (0,89) dans la population, la clairance de la trabectédine dans le sang complet est d'environ 35 l/h, valeur proche de la moitié du débit sanguin hépatique humain. Le rapport d'extraction de la trabectédine peut donc être considéré comme modéré. D'après l'estimation de population, la variabilité interindividuelle de la clairance plasmatique de la trabectédine est de 49 % et la variabilité intra-individuelle de 28 %.

Une analyse pharmacocinétique de population montre que lors d'une administration en association avec la DLP, la clairance plasmatique de la trabectédine diminue de 31 % ; la pharmacocinétique plasmatique de la DLP n'étant pas affectée par l'administration concomitante de trabectédine.

Populations particulières de patients

Une analyse pharmacocinétique de population montre que ni l'âge (entre 19 et 83 ans) ni le sexe, le poids corporel total (fourchette de 36 à 148 kg) ou la surface corporelle totale (fourchette de 0,9 à 2,8 m²) n'affectent la clairance plasmatique de la trabectédine. Une analyse pharmacocinétique de la population a montré que les concentrations plasmatiques de trabectédine observées chez la population japonaise avec la dose de 1,2 mg/m² étaient équivalentes à celles obtenues chez la population occidentale non japonaise avec 1,5 mg/m².

Insuffisance rénale

Chez les patients inclus dans les études cliniques, la fonction rénale n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques du médicament, quand la clairance de la créatinine était $\geq 30,3$ ml/min. Il n'existe pas de données concernant des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30,3 ml/min. Après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-trabectédine, le pourcentage de la radioactivité totale retrouvé dans les urines est faible (moins de 9 % chez l'ensemble des patients étudiés), ce qui permet de conclure qu'une insuffisance rénale n'a que peu d'influence sur l'élimination de la trabectédine ou de ses métabolites.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la trabectédine a été évalué auprès de 15 patients cancéreux à des doses allant de 0,58 à 1,3 mg/m² administrées en perfusion de 3 heures. La moyenne géométrique de l'exposition à la trabectédine normalisée à la dose (AUC) a augmenté de 97 % (IC 90 % : 20 %, 222 %) chez 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (taux sérique de bilirubine accru de 1,5 à 3 x ULN et élévation des aminotransférases (AST ou ALT) < 8 x ULN) après avoir administré une seule dose de trabectédine de 0,58 mg/m² (n=3) ou de 0,9 mg/m² (n=3) par rapport aux 9 patients ayant une fonction hépatique normale après administration d'une seule dose de trabectédine de 1,3 mg/m² (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques indiquent que la trabectédine n'a que des effets limités sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire ou le système nerveux central, à des expositions inférieures aux AUC atteintes en clinique.

Les effets de la trabectédine sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire ont été étudiés *in vivo* (chez des singes *Cynomolgus* anesthésiés). Les expérimentateurs ont opté pour une perfusion d'une

heure, afin d'atteindre des concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) comparables à celles observées en clinique. Les concentrations plasmatiques de trabectédine obtenues ont été de $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$), c'est-à-dire plus élevées que celles atteintes chez des patients après la perfusion de $1\ 500\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ pendant 24 heures ($C_{\max}$ de $1,8 \pm 1,1\ \text{ng}/\text{ml}$) et comparables à celles atteintes après l'administration de la même dose en perfusion de 3 heures ($C_{\max}$ de $10,8 \pm 3,7\ \text{ng}/\text{ml}$).

Les principaux effets toxiques de la trabectédine sont la myélosuppression et la toxicité hépatique. Les anomalies constatées étaient les suivantes : toxicité hématopoïétique (leucopénie sévère, anémie et déplétion lymphoïde et médullaire), augmentation des paramètres de la fonction hépatique, dégénérescence hépatocellulaire, nécrose de l'épithélium intestinal et réactions locales sévères au site d'injection. Des études de la toxicité de cycles répétés menées chez le singe ont montré des lésions toxiques rénales. Ces anomalies étaient secondaires à une réaction locale sévère au site d'administration ; il n'est donc pas certain que la trabectédine en soit responsable. Il faut néanmoins être prudent lors de l'interprétation de ces anomalies rénales et il est impossible d'exclure une néphrotoxicité du traitement.

La trabectédine est génotoxique aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Il n'existe pas d'études de cancérogénicité menées sur une longue durée.

Il n'existe pas d'études concernant les effets de la trabectédine sur la fertilité mais les études de la toxicité de doses répétées ont montré des anomalies histopathologiques limitées dans les gonades. Compte tenu de la nature du produit (cytotoxique et mutagène), un effet sur la reproduction est probable.

Le passage de la barrière placentaire par la trabectédine et l'exposition fœtale à cet agent ont été observés dans une étude conduite chez des rates gravides ayant reçu une seule injection intraveineuse de ^{14}C -trabectédine à la dose de $0,061\ \text{mg}/\text{kg}$. Les concentrations maximales de radioactivité dans les tissus fœtaux étaient semblables à celles observées dans le plasma ou le sang maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique (E330)

Arginine

Acide phosphorique, concentré (pour l'ajustement du pH) (E338)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

0.25 mg : 2 ans

1 mg : 3 ans

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à $25\ ^\circ\text{C}$.

Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, l'utilisateur est responsable des délais et modalités de conservation avant l'emploi du produit reconstitué, délais qui ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après dilution

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle revêtu de fluoropolymère, recouvert d'une capsule en aluminium, bleu clair contenant 0,25 mg de trabectédine.

Chaque boîte contient un flacon.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle revêtu de fluoropolymère, recouvert d'une capsule en aluminium, rose contenant 1 mg de trabectédine.

Chaque boîte contient un flacon.

Les flacons peuvent ou non être enveloppés dans une gaine protectrice.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Préparation de la perfusion intraveineuse

Trabectedin EVER Pharma doit être reconstitué et encore dilué avant la perfusion intraveineuse. Des techniques d'asepsie adaptées doivent être respectées pour préparer la solution pour perfusion (voir Instructions pour la reconstitution et pour la dilution).

En cas d'association avec la DLP, la ligne intraveineuse doit être adéquatement rincée avec une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) après administration de DLP et avant administration de trabectédine. L'utilisation de tout diluant autre qu'une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) pour ce rinçage peut entraîner une précipitation de la DLP (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des précautions particulières de manipulation).

Instructions pour la reconstitution

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Chaque flacon contenant 0,25 mg de trabectédine est reconstitué avec 5 ml d'eau pour préparations injectables. La solution obtenue a une concentration de 0,05 mg/ml et est réservée à un usage unique.

Utiliser une seringue pour injecter 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Le flacon doit être agité jusqu'à dissolution complète. Une fois reconstituée, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et ne contient pratiquement pas de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de trabectédine. Elle nécessite une dilution supplémentaire et est réservée à un usage unique.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Chaque flacon contenant 1 mg de trabectédine est reconstitué avec 20 ml d'eau pour préparations injectables. La solution obtenue a une concentration de 0,05 mg/ml et est réservée à un usage unique.

Utiliser une seringue pour injecter 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Le flacon doit être agité jusqu'à dissolution complète. Une fois reconstituée, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et ne contient pratiquement pas de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de trabectédine. Elle nécessite une dilution supplémentaire et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la dilution

La solution reconstituée doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %). Pour calculer le volume requis, procéder comme suit :

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} \times \text{dose individuelle (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Si l'administration doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central, prélever la quantité appropriée de solution reconstituée dans le flacon et l'ajouter à une poche de perfusion contenant au moins 50 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)], la concentration de trabectédine dans la solution à perfuser étant $\leq 0,030$ mg/ml.

S'il est impossible d'utiliser un abord veineux central et que l'on soit contraint de recourir à une veine périphérique, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 1 000 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)].

Avant d'administrer des solutions parentérales, il faut les examiner à la recherche de particules. La perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation.

Instructions pour la manipulation et l'élimination

Trabectedin EVER Pharma est un anticancéreux cytotoxique et doit donc être manipulé avec prudence, comme les autres produits potentiellement toxiques. Respecter les procédures adéquates pour la manipulation et l'élimination des produits cytotoxiques. Le personnel doit être dûment formé à l'emploi des techniques de reconstitution et de dilution du médicament et doit porter des vêtements

protecteurs, notamment masque, lunettes et gants pendant la reconstitution et la dilution. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

En cas de projection accidentelle sur la peau, les yeux ou les muqueuses, rincer immédiatement à grande eau.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Trabectedin EVER Pharma et les flacons en verre de type I, les poches et tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyéthylène (PE), les réservoirs en polyisoprène et les systèmes implantables d'accès vasculaire en titane.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de médicaments cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE661293 (0,25 mg)
BE661294 (1 mg)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 05/2026