

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

*sunitinib***SUTENT 12,5 mg, gélule**

B/28 (CIP : 34009 382 102 2 4)

SUTENT 25 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 382 103 9 2)

SUTENT 50 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 382 104 5 3)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L01XE04 (inhibiteur de protéines kinases)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Traitement des tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance ;- traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte ;- traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19/07/2006 (procédure centralisée) ; Rectificatifs : 26/02/2015, 21/03/2013, 17/01/2013, 15/11/2012, 16/03/2012 et 09/01/2012 (cf. tableau face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux services et spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE04 sunitinib

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17/09/2008 (JO du 17/09/2008).

Dans ses avis du 20/09/2006, du 23/05/2007 et du 21/09/2011 la Commission a considéré que le SMR de SUTENT était :

- important dans :
 - o le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance ;
 - o le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC);
- modéré dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« *Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) :*

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Cancer du rein métastatique (MRCC) :

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC) chez l'adulte.

Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET) :

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

L'expérience du traitement par Sutent en première ligne est limitée (cf Pharmacodynamie). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

4.1.1 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Dans cette indication, le laboratoire a versé au dossier :

- l'analyse finale en ouvert d'une étude de phase III randomisée comparative versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du sunitinib chez des patients atteints d'une GIST préalablement traitée par imatinib¹. Les résultats inhérents à l'analyse intermédiaire² avant la levée de l'aveugle ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 20/09/2006 ;
- une étude clinique non comparative dont l'objectif était de collecter des données d'efficacité et de tolérance chez des patients atteints d'une GIST et traités par sunitinib³.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Cancer du rein métastatique (MRCC)

Dans cette indication, le laboratoire a versé au dossier :

- une étude clinique non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib chez 4564 patients atteints d'un cancer rénal métastatique^{4 5} ;
- une étude clinique dont l'objectif a été de démontrer la non infériorité du pazopanib versus sunitinib chez des patients atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique⁶. Cette étude a déjà été analysée par la Commission dans l'avis d'inscription de la spécialité VOTRIENT du 26/08/2013 ;
- l'analyse finale en ouvert d'une étude de phase III randomisée comparative dont l'objectif a été de démontrer la supériorité du sunitinib versus interféron alfa chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique non traités au préalable⁷. Les résultats inhérents à l'analyse intermédiaire⁸ avant la levée de l'aveugle prévue au protocole ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 23/05/2007.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

¹ Demetri GD et al. Complete longitudinal analyses of randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. Clin Cancer Res 2012; 18: 3170-79

² Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. 2006; Lancet 368: 1329-38.

³ Reichardt P et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. Cancer 2015; 121: 1405-13

⁴ Gore ME et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol. 2009; 10: 757-63

⁵ Gore ME et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2015; 113: 12-19

⁶ Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2013; 369:722-31

⁷ Motzer RJ et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3584-90.

⁸ Motzer et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-24.

4.1.3 Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans cette indication.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2011 au 30/04/2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications du RCP concernant notamment les rubriques « effets indésirables » et « mises et garde et précautions d'emploi » ont été réalisées (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), SUTENT a fait l'objet de 2 281 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les tumeurs stromales gastro-intestinales^{9 10}, le cancer du rein localement avancé ou métastatique^{11 12 13 14} et les tumeurs neuroendocrines du pancréas¹⁵ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 20/09/2006, 23/05/2007 et 20/09/2011, la place de SUTENT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁹ The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Supplement 3): iii21–iii26.

¹⁰ Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Mise à jour du 25/07/2015.

¹¹ Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Supplement 3): iii49–iii56

¹² Patard JJ et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Prog Urol* 2013; 23: S177-S204

¹³ Ljungberg B et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European association of Urology. Mise à jour mars 2015

¹⁴ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer Version 3.2015.

¹⁵ Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs neuroendocrines digestives. Mise à jour du 0/06/2014

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédent du 20/09/2006, 23/05/2007 et du 21/09/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

- ▶ Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses rares pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids des tumeurs gastro-intestinales sur la santé publique est faible, du fait des faibles effectifs de la population touchée.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant à la fois dans le cadre de la lutte contre cancer et dans le plan national maladies rares. L'intérêt d'une réponse à ce besoin est d'autant plus important qu'il n'existe actuellement aucun traitement efficace en cas d'échec ou d'intolérance au mésylate d'imatinib. Au vu des résultats des études cliniques il est attendu un impact positif modéré de SUTENT sur la morbi-mortalité. La transposabilité des données expérimentales est acceptable. SUTENT apporte une réponse partielle au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu un impact faible de SUTENT sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUTENT reste important dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib.

5.1.2 Cancer du rein métastatique (MRCC)

- ▶ Le carcinome rénal est le plus fréquent des cancers rénaux, il peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids du carcinome rénal avancé sur la santé publique est modéré compte tenu du nombre restreint de patients concernés dans cette indication.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des résultats des études cliniques, il est attendu un impact positif modéré de SUTENT en termes de réduction de la morbi-mortalité et de la qualité de vie des patients atteints de ce type de tumeurs. La transposabilité des données expérimentales est acceptable. L'impact populationnel attendu en pratique clinique peut être estimé comme faible. SUTENT est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un impact faible de SUTENT sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUTENT reste important dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.

5.1.3 Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)

► Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des affections pouvant engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe peu d'alternative thérapeutique.

► Traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention.

► Intérêt de santé publique :

Malgré leur sévérité, le poids des tumeurs neuroendocrines du pancréas sur la santé est faible compte tenu des faibles effectifs de la population touchée.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancers et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, plan cancer 2009-2013, plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de l'étude clinique, l'impact de SUTENT en termes de réduction de la morbi-mortalité ne peut être apprécié. La transposabilité des données à la pratique clinique courante n'est pas assurée. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La réponse supplémentaire de SUTENT au besoin de santé publique identifiée ne peut être présumée.

En conséquence, l'impact de SUTENT sur la santé publique n'est pas quantifiable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUTENT reste modéré dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Version du 12/08/2011	Version actuellement en vigueur
<p>4.2 Posologie et mode d'administration [...] Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement de la dose initiale du sunitinib n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh). Le sunitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de classe C de Child-Pugh (voir rubrique 5.2). [...]</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration [...] Altération de la fonction hépatique</p> <p>Aucun ajustement de la dose initiale du sunitinib n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh). Le sunitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de classe C de Child-Pugh (voir rubrique 5.2) et par conséquent son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne peut pas être recommandée. [...]</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Des douleurs ou irritations de la bouche ont été rapportées chez environ 14 % des patients. Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, ils ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.</p> <p><u>Hémorragies et saignements tumoraux</u> Les événements hémorragiques, dont certains ont été d'issue fatale, rapportés après la mise sur le marché sont des hémorragies gastro-intestinales, respiratoires, tumorales, du tractus urinaire et cérébrale. Dans les essais cliniques, des hémorragies tumorales liées au traitement sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Les réactions rapportées ci-dessus n'étaient pas cumulatives, elles ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des cas de pyoderma gangrenosum, généralement réversibles après l'interruption du traitement, ont été rapportés. Des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés, notamment des cas d'érythème polymorphe (EP) et des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains ont été d'issue fatale. En présence de signes ou de symptômes de SSJ, de NET ou d'EP (p. ex. rash cutané évolutif souvent accompagné d'ampoules ou de lésions des muqueuses), le traitement par sunitinib doit être interrompu. Si le diagnostic de SSJ ou de NET est confirmé, le traitement ne doit pas être réintroduit. Dans certains cas de suspicion d'EP, la réintroduction du sunitinib à dose plus faible après la disparition de la réaction a été bien tolérée ; certains de ces patients ont également reçu un traitement concomitant par corticostéroïdes ou antihistaminiques.</p> <p><u>Hémorragies et saignements tumoraux</u> Les événements hémorragiques, dont certains ont été d'issue fatale, rapportés après la mise sur le marché sont des hémorragies gastro-intestinales, respiratoires, du tractus urinaire et cérébrale.</p>

pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le pronostic vital. Des hémorragies pulmonaires mortelles sont survenues chez 2 patients (1,8 %) recevant du SUTENT au cours d'un essai clinique de phase II portant sur des patients atteints de cancers du poumon métastatiques non à petites cellules (CPNPC). Les deux patients présentaient un carcinome épidermoïde. L'utilisation de SUTENT n'est pas autorisée chez les patients atteints de CPNPC.

[...]

~~Onze patients (3,1 %) recevant du malade de sunitinib et 1 (0,3 %) des patients recevant l'IFN- α ont présenté des épisodes hémorragiques de grade 3 ou supérieur liés au traitement.~~

~~Parmi les patients atteints de MRCC recevant du malade de sunitinib après l'échec d'un traitement à base de cytokine, 26% ont présenté des épisodes hémorragiques.~~

~~Au cours de l'étude de phase III portant sur des patients atteints de pNET, des épisodes hémorragiques (hors épistaxis), sont survenus chez 19% des patients traités par le sunitinib comparativement à 4% des patients ayant reçu un placebo.~~

~~Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine et un examen physique.~~

~~L'épistaxis a été l'effet indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Certains de ces épistaxis ont été sévères, mais ont très rarement évolué vers le décès.~~

Affections gastro-intestinales

~~Nausée, diarrhée, stomatite, dyspepsie et vomissement ont été les effets~~

[...]

Dix-sept patients (4,5 %) recevant du sunitinib et 5 (1,7 %) des patients recevant l'IFN- α ont présenté des épisodes hémorragiques de grade supérieur ou égal à 3.

Parmi les patients atteints de MRCC recevant du sunitinib après l'échec d'un traitement à base de cytokine, 26 % ont présenté des épisodes hémorragiques.

Au cours de l'étude de phase III portant sur des patients atteints de pNET, des épisodes hémorragiques (hors épistaxis), sont survenus chez 21,7 % des patients traités par le sunitinib comparativement à 9,85 % des patients ayant reçu un placebo.

Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine et un examen physique.

L'épistaxis a été l'effet indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Certains de ces épistaxis ont été sévères, mais très rarement fatals.

Des cas d'hémorragies tumorales, parfois associés à des nécroses tumorales, ont été rapportés ; certains de ces événements hémorragiques ont été fatals.

Dans les essais cliniques, des hémorragies tumorales sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le pronostic vital. Des cas d'hémorragie pulmonaire, dont certaines d'issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par sunitinib pour MRCC, GIST et cancer du poumon. L'utilisation de SUTENT n'est pas autorisée chez les patients atteints de cancer du poumon.

Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations des cellules sanguines complètes (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

Affections gastro-intestinales

Diarrhée, nausée/vomissement, douleur abdominale, dyspepsie et

indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8).

La prise en charge symptomatique des effets indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par des médicaments aux propriétés anti-émétiques ou anti-diarrhéiques.

Des complications gastro-intestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues ~~dans de rares cas~~ chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec sunitinib. Une hémorragie gastro-intestinale d'issue fatale liée au traitement a été rapportée chez **0,5 %** des patients recevant le placebo au cours de l'étude GIST de phase III.

Hypertension

Une hypertension liée au traitement a été rapportée chez environ 16 % des patients atteints de tumeurs solides. Les doses de sunitinib ont été réduites ou son administration temporairement suspendue chez environ 2,7 % des patients qui présentèrent une hypertension. Le sunitinib n'a été définitivement arrêté chez aucun de ces patients. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % des patients présentant des tumeurs solides. Une hypertension liée au traitement a été rapportée chez environ ~~30 %~~ des patients atteints de MRCC non prétraités qui recevaient le malate de sunitinib et chez ~~6 %~~ de ceux qui recevaient l'IFN- α . Une hypertension sévère est survenue chez 12 % des patients non prétraités recevant le malate de sunitinib et chez ~~6 %~~ des patients recevant l'IFN- α . Une hypertension ~~liée au traitement~~ a été rapportée chez **23%** des patients traités par le sunitinib dans l'étude de phase III pNET, comparativement à 4% des patients ayant reçu le placebo. [...]

Affections cardiaques

Les événements cardiovasculaires, incluant insuffisance cardiaque, cardiomyopathie et ~~anomalies myocardiques~~ , dont certains ont été d'issue fatale, ont été rapportés ~~après la mise sur le marché~~ .

Ces données suggèrent une augmentation du risque de cardiomyopathie avec le sunitinib. A l'exception des effets spécifiques du médicament, aucun facteur de risque spécifique supplémentaire de survenue des cardiomyopathies induites par le sunitinib n'a été identifié chez les patients traités.

[...]

stomatite/douleur buccale ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés; **des cas d'oesophagite ont également été rapportés** (voir rubrique 4.8).

La prise en charge symptomatique des effets indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par des médicaments aux propriétés anti-émétiques, anti-diarrhéiques **ou anti-acides**.

Des complications gastro-intestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec sunitinib. Une hémorragie gastro-intestinale d'issue fatale a été rapportée chez **0,98 %** des patients recevant le placebo au cours de l'étude GIST de phase III.

Hypertension

L'hypertension a été un effet indésirable très fréquemment rapporté lors des essais cliniques. Les doses de sunitinib ont été réduites ou son administration temporairement suspendue chez environ 2,7 % des patients qui présentèrent une hypertension. Le sunitinib n'a été définitivement arrêté chez aucun de ces patients. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % des patients présentant des tumeurs solides. Une hypertension a été rapportée chez environ **33,9 %** des patients atteints de MRCC non prétraités qui recevaient le malate de sunitinib et chez **3,6 %** de ceux qui recevaient l'IFN- α . Une hypertension sévère est survenue chez 12 % des patients non prétraités recevant le malate de sunitinib et chez **< 1 %** des patients recevant l'IFN- α . Une hypertension a été rapportée chez **26,5 %** des patients traités par le sunitinib dans l'étude de phase III pNET, comparativement à **4,9 %** des patients ayant reçu le placebo. [...]

Affections cardiaques

Des événements cardiovasculaires, incluant insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, **ischémie myocardique et infarctus du myocarde**, dont certains ont été d'issue fatale, ont été rapportés **chez les patients traités par sunitinib**.

Ces données suggèrent une augmentation du risque de cardiomyopathie avec le sunitinib. A l'exception des effets spécifiques du médicament, aucun facteur de risque spécifique supplémentaire de survenue des cardiomyopathies induites par le sunitinib n'a été identifié chez les patients traités.

Utiliser sunitinib avec précaution chez les patients à risque ou ayant des antécédents de ces événements.

[...]

Chez les patients atteints de GIST, des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » liés au traitement ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par SUTENT et 1 % des patients recevant un placebo.

[...]

Effets thromboemboliques veineux

[...]

Dans l'étude de phase III pNET, aucun événement thromboembolique veineux lié au traitement n'a été rapporté chez les patients traités par le sunitinib, et une TVP de grade 2 a été rapportée pour un patient sous placebo.

[...]

Effets respiratoires

[...]

Chez les patients qui ont reçu SUTENT dans les études d'enregistrement de phase III, des événements pulmonaires liés au traitement (i.e. dyspnée, épanchement pleural, embolie pulmonaire ou œdème pulmonaire) ont été rapportés chez environ 5 % des patients atteints de GIST, chez environ 44 % des patients atteints de MRCC et chez 7,2 % des patients atteints de pNET.

Environ 8 % des patients ayant des tumeurs solides, y compris GIST et MRCC, qui ont reçu SUTENT dans les essais cliniques ont présenté des événements pulmonaires liés au traitement.

Des cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez environ 4,3 % des patients atteints des GIST et chez environ 0,8 % des patients atteints de MRCC, qui ont

Chez les patients atteints de GIST, des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » ont été rapportés chez 1,2 % des patients traités par sunitinib et 1 % des patients recevant un placebo.

[...]

Effets thromboemboliques veineux

[...]

Une embolie pulmonaire a été observée chez un patient atteint de MRCC dans l'étude sunitinib après échec d'un traitement à base de cytokine et ayant nécessité une interruption de traitement.

[...]

Dans l'étude de phase III pNET, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 1 patient (1,2 %) du groupe sunitinib et 5 patients (6,1 %) du groupe placebo. Deux des patients sous placebo présentaient une TVP, une de grade 2 et une de grade 3.

[...]

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de MAT, y compris de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique urémique (SHU), pouvant entraîner une insuffisance rénale ou le décès, ont été rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché avec sunitinib utilisé en monothérapie et en association avec du bévacizumab. Le diagnostic de MAT doit être considéré en cas de survenue d'une anémie hémolytique, d'une thrombocytopénie, d'une fatigue, de manifestations neurologiques fluctuantes, d'une insuffisance rénale et d'une fièvre. Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement doit être aussitôt instauré. Une régression des effets de la MAT a été observée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Effets respiratoires

[...]

Chez les patients qui ont reçu sunitinib dans les études d'enregistrement de phase III, des événements pulmonaires (i.e. dyspnée, épanchement pleural, embolie pulmonaire ou œdème pulmonaire) ont été rapportés chez environ 17,8 % des patients atteints de GIST, chez environ 26,7 % des patients atteints de MRCC et chez 12 % des patients atteints de pNET.

Environ 22,2 % des patients ayant des tumeurs solides, y compris GIST et MRCC, qui ont reçu du sunitinib dans les essais cliniques ont présenté des événements pulmonaires.

Des cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez environ 3,1 % des patients atteints des GIST et chez environ 1,2 % des patients atteints de MRCC, qui ont

reçu Sutent dans les études de phase III (voir rubrique 4.4 – Effets thromboemboliques veineux). Aucune embolie pulmonaire liée au traitement n'a été rapportée chez les patients atteints de pNET et ayant reçu le sunitinib dans l'étude de phase III. Des cas rares avec issue fatale ont été observés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

Dysfonction thyroïdienne

[...]

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) traités par SUTENT inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine ; chez 61 patients (16 %) recevant SUTENT et chez 3 patients (<1 %) recevant l'IFN- α dans l'étude portant sur des patients atteints de MRCC non prétraités.

[...]

~~Une hypothyroïdie apparue sous traitement par SUTENT a également été rapportée chez 8 patients (4 %) atteints de GIST versus 1 (1 %) sous placebo. Dans l'étude de phase III pNET, une hypothyroïdie liée au traitement a été rapportée chez 5 patients (6%) traités par le sunitinib, et chez un patient (1%) sous placebo.~~

~~De rares cas d'hyperthyroïdie, parfois suivie d'une hypothyroïdie, ont été~~

reçu SUTENT dans les études de phase III (voir rubrique 4.4 – Effets thromboemboliques veineux). Aucune embolie pulmonaire n'a été rapportée chez les patients atteints de pNET et ayant reçu le sunitinib dans l'étude de phase III. Des cas rares avec issue fatale ont été observés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

Dysfonction thyroïdienne

[...]

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) traités par sunitinib inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine ; chez 61 patients (16 %) recevant sunitinib et chez 3 patients (<1 %) recevant l'IFN- α dans l'étude portant sur des patients atteints de MRCC non prétraités.

[...]

Une hypothyroïdie acquise a été rapportée chez 6,2 % des patients atteints de GIST sous sunitinib versus 1 % sous placebo. Dans l'étude de phase III pNET, une hypothyroïdie a été rapportée chez 6 patients (7,2 %) traités par le sunitinib, et chez un patient (1,2 %) sous placebo.

Une surveillance prospective de la fonction thyroïdienne a été réalisée dans deux études menées chez des patients atteints d'un cancer du sein. SUTENT n'est pas indiqué chez les patients atteints d'un cancer du sein. Dans l'une des études, une hypothyroïdie a été rapportée chez 15 patients (13,6 %) traités par sunitinib et chez 3 patients (2,9 %) recevant un traitement médical standard. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 1 patient (0,9 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients recevant un traitement médical standard. Aucun cas d'hyperthyroïdie n'a été observé chez les patients traités par sunitinib et 1 patient (1,0 %) recevant un traitement médical standard a présenté une hyperthyroïdie. Dans l'autre étude, une hypothyroïdie a été rapportée chez 31 patients (13 %) traités par sunitinib et 2 patients (0,8 %) traités par capécitabine. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 12 patients (5,0 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 4 patients (1,7 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une diminution du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 3 patients (1,3 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une augmentation du taux de T4 a été rapportée chez 2 patients (0,8 %) traités par sunitinib et chez 1 patient (0,4 %) traité par capécitabine. Une augmentation du taux de T3 a été rapportée chez 1 patient (0,8 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Tous les événements relatifs à la fonction thyroïdienne rapportés étaient de grade 1 ou 2.

Des cas d'hyperthyroïdie, parfois suivie d'une hypothyroïdie, et des cas de

<p>rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. [...]</p>	<p>thyroïdite ont été rapportés peu fréquemment dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. [...] Affections hépatobiliaires Le traitement par sunitinib peut être associé à une cholécystite, y compris cholécystite alithiasique et cholécystite emphysémateuse. Dans les études cliniques d'enregistrement, l'incidence des cholécystites était de 0,5 %. Des cas de cholécystites ont été rapportés depuis la mise sur le marché. [...] Syndrome de lyse tumorale (SLT) Des cas de SLT, certains fatals, ont été rarement observés au cours des essais cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché chez les patients traités par sunitinib. Les facteurs de risque de SLT incluent : un volume tumoral élevé, une insuffisance rénale chronique pré-existante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et être traités tel que cliniquement indiqué, et une hydratation en prophylaxie doit être envisagée. [...]</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Anticoagulants De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par sunitinib (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations formule sanguine (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques. [...]</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les principaux effets indésirables graves rapportés et associés à SUTENT chez des patients présentant des tumeurs solides ont été : embolie pulmonaire (1 %), thrombocytopénie (1 %), hémorragie intra-tumorale (0,9 %), neutropénie fébrile (0,4 %) et hypertension artérielle (0,4%). Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 20 % des patients) et de tout grade ont notamment été : fatigue ; troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements ; modification de la couleur de la peau ; dysgueusie et anorexie. Fatigue, hypertension et neutropénie ont été les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents, et l'élévation de la concentration de lipase l'effet indésirable de grade 4 le plus fréquent chez les patients présentant</p>	<p>4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus graves associés au sunitinib, dont certains d'issue fatale, sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la perforation gastrointestinale et les hémorragies (par exemple, hémorragie des voies respiratoires, gastrointestinale, tumorale, des voies urinaires ou cérébrale). Les effets indésirables les plus fréquents de tout grade (survenus chez des patients au cours des essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) ont inclus la diminution de l'appétit, les troubles du goût, l'hypertension, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements), la décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du</p>

des tumeurs solides. Une hépatite et une insuffisance hépatique sont survenues chez moins de 1% des patients, et un allongement de l'intervalle QT chez moins de 0,1% des patients (voir rubrique 4.4).

Les événements d'issue fatale autres que ceux qui sont énumérés dans la rubrique 4.4 ci-dessus ou dans la rubrique 4.8 ci-dessous, considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multi-viscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, rhabdomyolyse, accident vasculaire cérébral, déshydratation, insuffisance surrénalienne, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, épanchement pleural, pneumothorax, choc et mort subite.

Les effets indésirables rapportés chez plus de 2 % des patients atteints de GIST et de MRCC et chez plus de 5% des patients atteints de pNET dans l'étude de phase III sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables liés au traitement par SUTENT rapportés dans les études portant sur des patients atteints de GIST :

Système organe-classe	Fréquence	Effets indésirables	Tout grade n (%)	Grade-3 n (%)	Grade-4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	86 (19.5%)	24 (5.5%)	3 (0.7%)
	Très fréquent	Neutropénie	81 (18.4%)	39 (8.9%)	5 (1.1%)
	Très fréquent	Thrombocytopénie	67 (15.2%)	19 (4.3%)	6 (1.4%)
	Fréquent	Leucopénie	26 (5.9%)	9 (2.0%)	1 (0.2%)
	Fréquent	Lymphopénie	10 (2.3%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Affections endocriniennes	Très fréquent	Hypothyroïdie	59 (13.4%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit ^a	117 (26.6%)	8 (1.8%)	0 (0.0%)
Affections	Fréquent	Insomnie	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)

traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématologiques (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le médicament.

Les événements d'issue fatale autres que ceux qui sont énumérés dans la rubrique 4.4 ci-dessus ou dans la rubrique 4.8 ci-dessous, considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multi-viscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, insuffisance surrénalienne, pneumothorax, choc et mort subite.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de GIST, MRCC et pNET dans les données fusionnées de 7115 patients sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques après la commercialisation sont également inclus.

Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Infektions et infestations		Infektions virales ^a Infektions respiratoires ^{b,*} Abscess ^{c,*} Infektions fongiques ^d Infektions des voies urinaires Infektions cutanées ^e Sepsis ^{f,i}	Fasciite nécrosante* Infektions bactériennes ^g	
Affection hématologique et du système lymphatique	Neutropénie Thrombocytopénie Anémie Leucopénie	Lymphopénie	Pancytopenie	Microangiopathie thrombotique ^{h,i}

psychiatriques			(3.2%)			
Affections du système nerveux	Très fréquent	Troubles du goût ^b	105 (23.9%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Céphalées	76 (17.3%)	5 (1.1%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Paresthésies	27 (6.1%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Sensation vertigineuse	18 (4.1%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Neuropathie périphérique	11 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Hypoesthésie	10 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	104 (23.0%)	43 (9.8%)	0 (0.0%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Epistaxie	28 (6.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Dyspnée	16 (3.6%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Chromaturie	18 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	187 (42.5%)	24 (5.5%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Nausée	164 (36.6%)	15 (3.4%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Stomatite	90 (20.5%)	7 (1.6%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Vomissements	98 (22.2%)	7 (1.6%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Dyspepsie	80 (18.2%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Douleur abdominale ^e / distention	77 (17.5%)	15 (3.4%)	2 (0.5%)	
	Très fréquent	Flatulence	46 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Très fréquent	Douleur buccale	44 (10.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Glossodynie	37 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Fréquent	Constipation	37 (8.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	
Affections du système immunitaire						
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie			Hypersensibilité	Angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^f		Déshydratation Hypoglycémie		Syndrome de lyse tumorale*
Affections psychiatriques		Insomnie		Dépression		
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse Céphalées Troubles du goût ^f		Neuropathie périphérique Paresthésie Hypoesthésie Hyperesthésie	Hémorragie cérébrale Accident vasculaire cérébral Accident ischémique transitoire	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections oculaires				Œdème périorbitaire Œdème des paupières Augmentation des sécrétions lacrymales		
Affections cardiaques				Ischémie myocardique ^k Fraction d'éjection ventriculaire diminuée ^l	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde ^m Insuffisance cardiaque Cardiomyopathie Épanchement péricardique Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Insuffisance ventriculaire gauche Torsade de pointes

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Sécheresse de la bouche	34 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose veineuse profonde Bouffée de chaleur Bouffée vasomotrice	Hémorragie tumorale	
	Fréquent	Reflux gastro-oesophagien	12 (2.7%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Aphte buccal	11 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Gêne buccale	11 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Très fréquent	Coloration jaune de la peau/Modification de la couleur de la peau	146 (33.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Epistaxis Toux	Embolie pulmonaire Épanchement pleural Hémoptysie Dyspnée d'effort Douleur oropharyngée ⁿ Congestion nasale Sécheresse nasale	Hémorragie pulmonaire Insuffisance respiratoire ^r	
	Très fréquent	Erythrodysesthésie palmaire	106 (24.1%)	27 (6.1%)	0 (0.0%)					
	Très fréquent	Rash	64 (14.5%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)					
	Très fréquent	Modification de la couleur des cheveux	67 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	Affections gastro-intestinales	Stomatite ^o Douleur abdominale ^p Vomissements Diarrhée Dyspepsie Nausée Constipation	Reflux gastro-oesophagien Dysphagie Hémorragie gastro-intestinale Œsophagite Distension abdominale Gêne abdominale Hémorragie rectale Saignement gingival Ulcération buccale Proctalgie Chéilite Hémorroïdes Glossodynie Douleur buccale Sécheresse de la bouche Flatulence Gêne buccale Éructation	Perforation gastro-intestinale ^q Pancréatite Fistule anale	
	Fréquent	Sécheresse de la peau	41 (9.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Alopécie	33 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Dermatite	29 (6.6%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Œdème péri-orbital	20 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Réaction cutanée	20 (4.5%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Erythème	18 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Eczéma	16 (3.6%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Prurit	16 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Hyperpigmentation de la peau	15 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Exfoliation cutanée	12 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Ampoule	10	1 (0.2%)	0 (0.0%)					

	Fréquent	Lésion cutanée	10 (2.3%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Décoloration de la peau ^s Syndrome d'érythrodyse palmoplantaire Rash ^t Modification de la couleur des cheveux Sécheresse de la peau	Exfoliation cutanée Réaction cutanée ^u Eczéma Ampoules Érythème Alopécie Acné Prurit Hyperpigmentation de la peau Lésion cutanée Hyperkératose Dermatite Altération des ongles ^v		Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Pyoderma gangrenosum Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques, et systémiques	Très fréquent	Douleurs des extrémités / des membres	54 (12.3%)	5 (1.1%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Arthralgie	39 (8.9%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Myalgie	29 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Spasme musculaire	24 (4.8%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Dorsalgie	11 (2.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Faiblesse musculaire	10 (2.3%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/Asthénie	287 (65.2%)	64 (14.5%)	5 (1.1%)	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs des extrémités Arthralgie Mal de dos	Douleur musculo-squelettique Spasmes musculaires Myalgie Faiblesse musculaire	Ostéonécrose de la mâchoire Fistule	Rhabdomyolyse Myopathie
	Très fréquent	Inflammation des muqueuses	70 (15.9%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)					
	Très fréquent	Œdème ^a	59 (13.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Pyrexie	26 (5.9%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)					
Investigations	Fréquent	Baisse du taux d'hémoglobine	27 (6.1%)	6 (1.4%)	0 (0.0%)	Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale Insuffisance rénale aiguë Chromaturie Protéinurie	Hémorragie des voies urinaires	Syndrome néphrotique
	Fréquent	Diminution des globules blancs ^e	33 (7.5%)	15 (3.4%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Élévation de la créatinine-phosphokinase sérique	22 (5.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)					
	Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection	27 (6.1%)	5 (1.2%)	0 (0.0%)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses Fatigue ^w Œdème ^x Pyrexie	Douleur thoracique Douleur Syndrome pseudo-grippal Frissons	Trouble de la cicatrisation	
	Fréquent	Élévation de la lipase	35 (8.0%)	12 (2.7%)	7 (1.6%)					
	Fréquent	Baisse du nombre des plaquettes	25 (5.7%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)					
	Fréquent	Perte de poids	23 (5.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)					
	Fréquent	Élévation de	24	8 (1.8%)	0 (0.0%)					

		l'amylase	(4.8%)		
	Fréquent	Elevation de l'aspartate aminotransférase	18 (4.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
	Fréquent	Elevation de l'alanine aminotransférase	12 (2.7%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
		Tout effet indésirable	414 (94.1%)	204 (46.4%)	53 (12.0%)

Les termes suivants ont été combinés :

^a Anorexie et diminution de l'appétit

^b Dysgueusie, agueusie et troubles du goût

^c Douleurs abdominales et douleurs abdominales hautes

^d Œdème, œdème périphérique et œdème du visage

^e Diminution des globules blancs, diminution des neutrophiles et diminution des leucocytes

Tableau 2 - Effets indésirables liés au traitement par SUTENT rapportés dans les études portant sur des patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine et sur des patients atteints de MRCC non prétraités

Système organe-classe	Fréquence	Effets indésirables	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affection hématologique et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	89 (16.4%)	46 (8.5%)	5 (0.9%)
	Très fréquent	Thrombocytopénie	86 (15.8%)	37 (6.8%)	5 (0.9%)
	Très fréquent	Anémie	68 (12.5%)	21 (3.9%)	4 (0.7%)
	Très fréquent	Leucopénie	55 (10.1%)	20 (3.7%)	0 (0%)
	Fréquent	Lymphopénie	21 (3.9%)	12 (2.2%)	1 (0.2%)
Affections endocriniennes	Très fréquent	Hypothyroïdie	69 (12.7%)	7 (1.3%)	0 (0%)
	Très fréquent	Diminution de l'appétit ^a	205 (37.7%)	9 (1.7%)	0 (0%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	33 (6.1%)	7 (1.3%)	1 (0.2%)
	Fréquent	Insomnie	22 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression	15 (2.8%)	1 (0.2%)	0 (0%)
	Très fréquent	Troubles du goût ^b	254 (46.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées	82 (15.1%)	3 (0.6%)	0 (0%)
	Fréquent	Sensations vertigineuses	38 (7.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)

Investigations		Perte de poids Diminution des globules blancs Élévation de la lipase Diminution des plaquettes Diminution du taux d'hémoglobine Élévation de l'amylase ^y Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de la créatinine sérique Augmentation de la tension artérielle Élévation de l'uricémie	Élévation de la créatinine phosphokinase sérique Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)	
-----------------------	--	--	--	--

Les termes suivants ont été combinés :

^a Rhinopharyngite et herpès buccal

^b Bronchite, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie et infection des voies respiratoires

^c Abscès, abcès de membre, abcès anal, abcès gingival, abcès hépatique, abcès pancréatique, abcès

^d Candidose œsophagienne et candidose orale

^e Cellulite et infection cutanée

^f Sepsis et choc septique

^g Abscès abdominal, sepsis abdominal, diverticulite et ostéomyélite

^h Microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique urémique

ⁱ Diminution de l'appétit et anorexie

^j Dysgueusie, agueusie et trouble du goût

^k Syndrome coronaire aigu, angine de poitrine, angor instable, occlusion de l'artère coronaire, ischémie myocardique

^l Fraction d'éjection ventriculaire diminuée/anormale

^m Infarctus du myocarde aigu, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux

ⁿ Douleur oro-pharyngée et pharyngo-laryngée

	Fréquent	Neuropathie périphérique	35 (6.4%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Fréquent	Paresthésie	35 (6.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Hypoesthésie	20 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Hyperesthésie	18 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Affections oculaires	Fréquent	Augmentation des sécrétions lacrymales	39 (7.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Œdème des paupières	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	149 (27.4%)	56 (10.3%)	0 (0%)	
	Fréquent	Bouffée vasomotrice	17 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Bouffée de chaleur	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis	87 (16.0%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Fréquent	Dyspnée	45 (8.3%)	6 (1.1%)	0 (0%)	
	Fréquent	Douleur laryngo-pharyngée	26 (4.8%)	2 (0.4%)	0 (0%)	
	Fréquent	Toux	23 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Dysphonie	16 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Sécheresse nasale	14 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Epanchement pleural	12 (2.2%)	3 (0.6%)	0 (0%)	
	Fréquent	Congestion nasale	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Fréquent	Dyspnée d'effort	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	326 (59.9%)	39 (7.2%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Nausée	290 (53.3%)	19 (3.5%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Stomatite/stomatite aphteuse	192 (35.3%)	14 (2.6%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Dyspepsie	189 (34.7%)	8 (1.5%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Vomissements	180 (33.1%)	17 (3.1%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Douleur abdominale / distension	99 (18.2%)	9 (1.7%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Constipation	83 (15.3%)	1 (0.2%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Glossodynie	63 (11.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Très fréquent	Douleur buccale	62 (11.4%)	2 (0.4%)	0 (0%)	

o Stomatite et stomatite aphteuse
p Douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute
q Perforation gastro-intestinale et perforation intestinale
r Cholécystite et cholécystite alithiasique
s Coloration jaune de la peau, décoloration de la peau et troubles de la pigmentation
t Dermate psoriasiforme, rash avec exfoliation, rash, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, rash généralisé, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et rash prurigineux
u Réaction cutanée et trouble de la peau
v Altération des ongles et modification de la couleur des ongles
w Fatigue et asthénie
x Œdème, œdème périphérique et œdème du visage
y Amylase et élévation de l'amylase
* Dont évènements d'issue fatale

Description des effets indésirables sélectionnés :

Infections et infestations : Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Des cas de fasciite nécrosante, y compris du périnée, parfois d'issue fatale, ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique : Des cas de microangiopathie thrombotique, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire : Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes.

Affections du système nerveux : De rares cas, dont certains d'issue fatale, de patients présentant des crises convulsives et des signes radiologiques de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Une incidence plus élevée des évènements d'hypoglycémie a été rapportée chez les patients atteints de pNET comparativement aux patients atteints de MRCC et GIST. Néanmoins, la plupart de ces effets indésirables, observés dans les études cliniques, n'ont pas été considérés reliés au traitement expérimental.

Affections hépatobiliaires : des troubles de la fonction hépatique ont été

	Très fréquent	Flatulence	60 (11.0%)	0 (0%)	0 (0%)	rapportés et peuvent inclure des anomalies des tests de la fonction hépatique, des hépatites ou des insuffisances hépatiques.	
	Très fréquent	Sécheresse de la bouche	56 (10.3%)	0 (0%)	0 (0%)		<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> : des cas de pyoderma gangrenosum, généralement réversibles après l'interruption du traitement, ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).
	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien	50 (9.2%)	2 (0.4%)	0 (0%)		
	Fréquent	Dysphagie	20 (3.7%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)		
	Fréquent	Chéilite	19 (3.5%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Saignement gingival	18 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Fréquent	Hémorroïdes	18 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Fréquent	Proctalgie	17 (3.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Aphte buccal	16 (2.9%)	0 (0%)	1 (0.2%)		
	Fréquent	Hémorragie rectale	13 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Fréquent	Gêne gastrique	12 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Fréquent	Eructation	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Coloration jaune de la peau/ Modification de la couleur de la peau/ Troubles de la pigmentation	153 (28.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Très fréquent	Erythrodysesthésie palmo-plantaire	139 (25.6%)	44 (8.1%)	0 (0%)		
	Très fréquent	Rash	122 (22.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)		
	Très fréquent	Sécheresse de la peau	108 (19.9%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Très fréquent	Modification de la couleur des cheveux	103 (18.9%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Très fréquent	Alopécie	64 (11.8%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Très fréquent	Erythème	58 (10.7%)	2 (0.4%)	0 (0%)		
	Fréquent	Dermatite exfoliative	47 (8.6%)	4 (0.7%)	0 (0%)		
	Fréquent	Réaction cutanée/ troubles cutanés	42 (7.7%)	6 (1.1%)	0 (0%)		
	Fréquent	Prurit	40 (7.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Cédème périorbital	31 (5.7%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Lésion cutanée	27 (5.0%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Dermatite	26 (4.8%)	4 (0.7%)	0 (0%)		
	Fréquent	Altération des ongles / modification de la couleur	25 (4.6%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Fréquent	Ampoule	23 (4.2%)	1 (0.2%)	0 (0%)		
	Fréquent	Hyperkératose	22 (4.0%)	4 (0.7%)	0 (0%)	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par SUTENT, la plupart étant apparues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux biphosphonates par voie intraveineuse et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.anism.sante.fr

	Fréquent	Acné	19 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Affections musculo-squelettiques, et systémiques	Très fréquent	Douleurs des extrémités	96 (17.6%)	6 (1.1%)	0 (0%)
	Fréquent	Arthralgie	51 (9.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)
	Fréquent	Myalgie	49 (9.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)
	Fréquent	Spasme musculaire	26 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fréquent	Dorsalgie	17 (3.1%)	2 (0.4%)	0 (0%)
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique	11 (2.0%)	2 (0.4%)	0 (0%)
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Chromaturie	17 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/asthénie	373 (68.6%)	93 (17.1%)	1 (0.2%)
	Très fréquent	Inflammation des muqueuses	134 (24.6%)	8 (1.5%)	0 (0%)
	Très fréquent	Oedème ^a	83 (15.3%)	4 (0.7%)	0 (0%)
	Fréquent	Fièvre	37 (6.8%)	3 (0.6%)	0 (0%)
	Fréquent	Frissons	34 (6.3%)	2 (0.4%)	0 (0%)
	Fréquent	Douleur	21 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fréquent	Douleur thoracique	13 (2.4%)	2 (0.4%)	0 (0%)
	Fréquent	Syndrome pseudo-grippal	11 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Investigations	Très fréquent	Fraction d'éjection diminuée/anormale	86 (15.8%)	16 (2.9%)	0 (0%)
	Très fréquent	Perte de poids	58 (10.7%)	1 (0.2%)	0 (0%)
	Fréquent	Diminution du nombre des plaquettes	41 (7.5%)	15 (2.8%)	2 (0.4%)
	Fréquent	Diminution des globules blancs ^e	37 (6.8%)	16 (2.9%)	0 (0%)
	Fréquent	Elévation de la lipase	36 (6.6%)	19 (3.5%)	11 (2.0%)
	Fréquent	Diminution de l'hémoglobine	25 (4.6%)	8 (1.5%)	0 (0%)
	Fréquent	Elévation de l'amylasémie	19 (3.5%)	11 (2.0%)	2 (0.4%)
	Fréquent	Elévation sanguine des créatines phosphokinases	19 (3.5%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)
	Fréquent	Elévation de l'aspartate aminotransférase	18 (3.3%)	7 (1.3%)	0 (0%)
	Fréquent	Elévation de la créatininémie	17 (3.1%)	3 (0.6%)	0 (0%)

	Fréquent	Augmentation de la tension artérielle	15 (2.8%)	2 (0.4%)	0 (0%)
	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase	14 (2.6%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)
		Tout effet indésirable	524 (96.3%)	297 (54.6%)	59 (10.8%)

Les termes suivants ont été combinés :

- a Anorexie et diminution de l'appétit
- b Dysgueusie, agueusie et troubles du goût
- e Douleurs abdominales et douleurs abdominales hautes
- d Œdème, œdème périphérique et œdème du visage
- e Diminution des globules blancs, diminution des neutrophiles et diminution des leucocytes

Tableau 3 – Effets indésirables liés au traitement par SUTENT rapportés dans l'étude de phase III portant sur des patients atteints de pNET

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	24 (28.9%)	6 (7.2%)	4 (4.8%)
	Très fréquent	Thrombocytopénie	14 (16.9%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
	Fréquent	Leucopénie	8 (9.6%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Troubles métaboliques et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie	17 (20.5%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Diminution de l'appétit	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie	16 (19.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Céphalées	10 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Sensations vertigineuses	5 (6.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Affections oculaires	Fréquent	Œdème des paupières	5 (6.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	19 (22.9%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)
Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis	16 (19.3%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Dyspnée	6 (7.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Affections	Très	Diarrhée	44 (53.0%)	4	0

gastro-intestinales	fréquent			(4.8%)	(0.0%)
	Très fréquent	Nausée	32 (38.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Vomissements	21 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Stomatite	18 (21.7%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Douleur abdominale	12 (14.5%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Dyspepsie	12 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Constipation	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Sécheresse de la bouche	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Douleur abdominale-haute	6 (7.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Stomatite aphteuse	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Flatulence	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Saignement gingival	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Modification de la couleur des cheveux	24 (28.9%)	1 (1.2%)
Très fréquent		Erythrodysesthésie palmo-plantaire	19 (22.9%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)
Très fréquent		Rash	13 (15.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Très fréquent		Sécheresse de la peau	11 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fréquent		Altération des ongles	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fréquent		Erythème	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fréquent		Coloration jaune de la peau	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fréquent		Alopécie	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur aux extrémités	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Fréquent	Arthralgie	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/Asthénie	46 (55.4%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)
	Très fréquent	Inflammation des muqueuses	13 (15.7%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	Très fréquent	Perte de poids	11 (13.3%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)

	Tout effet indésirable	81 (97.6%)	29 (34.9%)	7 (8.4%)
--	-------------------------------	------------	------------	----------

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché
 Les types d'effets suivants ont été rapportés après la mise sur le marché de SUTENT. Ce sont des cas notifiés de façon spontanée ainsi que des événements indésirables graves survenus dans les études en cours, les programmes d'accès étendus, les études de pharmacologie clinique et les études exploratoires dans des indications non approuvées.

Infections et infestations^a	
Peu fréquent* :	Infections (avec ou sans neutropénie associée)
Affections hématologiques et du système lymphatique^b	
Peu fréquent* :	Microangiopathie thrombotique
Affections du système immunitaire^c :	
Peu fréquent* :	Angio-œdème, réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes^d	
Peu fréquent* :	Hyperthyroïdie
Affections cardiaques :	
Peu fréquent :	Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire gauche
Rare :	Allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes
Peu fréquent* :	Cardiomyopathie, épanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent*	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent :	Pancréatite
Rare :	Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires^e :	
Peu fréquent :	Insuffisance hépatique
Peu fréquent* :	Hépatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques^f	
Peu fréquent* :	Myopathie et/ou rhabdomyolyse
Peu fréquent* :	Formation de fistule
Peu fréquent* :	Trouble de la cicatrisation des plaies
Peu fréquent* :	Ostéonécrose de la mâchoire
Affections du rein et des voies urinaires^g	
Peu fréquent* :	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, protéinurie, syndrome néphrotique
Affections pulmonaires^h	
Peu fréquent* :	Epanchement pleural
Peu fréquent* :	Embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire
Investigations :	
Fréquent :	Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)

* Fréquence des effets indésirables calculée selon la méthode des 3/X décrite dans les Recommandations sur le Résumé des Caractéristiques du Produit

(Guideline on Summary of Product Characteristics)

^a**Infections et infestations:** Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris pneumonie, ont été rapportés. Quelques cas ont été d'issue fatale.

^b**Affections hématologiques et du système lymphatique:** De rares cas de microangiopathie thrombotique ont été rapportés. L'arrêt temporaire de SUTENT est recommandé ; après résolution et à l'appréciation du médecin, le traitement pourra être repris.

^c**Affections du système immunitaire :** Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes.

^d**Affections endocriniennes:** De rares cas d'hyperthyroïdies, dont certaines suivies d'une hypothyroïdie, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché (voir également rubrique 4.4).

^e**Affections hépatobiliaires :** des troubles de la fonction hépatique ont été rapportés et peuvent inclure des anomalies des tests de la fonction hépatique, des hépatites ou des insuffisances hépatiques (voir également rubrique 4.4).

^f**Affections musculo-squelettiques et systémiques:** De rares cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, certains associés à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire devront être traités conformément à la pratique médicale courante.

Des cas de formation de fistule ont été rapportés, parfois associés à une nécrose et une régression tumorales, et dans certains cas à une issue fatale.

Des cas de trouble de la cicatrisation des plaies ont été rapportés au cours du traitement par le sunitinib.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par SUTENT, la plupart étant apparues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux biphosphonates par voie IV et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).

^g**Affections du rein et des voies urinaires:** Des cas d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance rénale aiguë, dont certains ont été d'issue fatale, ont été rapportés.

Des cas de protéinurie et de rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés. La poursuite du traitement par SUTENT chez les patients présentant une protéinurie modérée à sévère n'a pas été évaluée systématiquement. Le traitement par SUTENT doit être arrêté chez les patients qui présentent un syndrome néphrotique (voir également rubrique 4.4).

^h**Affections pulmonaires :** Des cas d'embolie pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

4.9 Surdosage

[...]

~~Quelques cas de surdosage ont été rapportés, ces cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib ou n'ont pas été associés à des effets indésirables.~~

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

~~Tableau 6 – Résultats d'efficacité de l'étude de phase III Pnet~~

Paramètres d'efficacité	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	HR (IC à 95%)	Valeur de p
[...]				
Survie globale [médiante, mois (IC de 95%)]	20,6 (20,6, NR)	NR (15,5, NR)	0,409 (0,187, 0,894)	0,0204 ^a
[...]				

~~Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de l'analyse. Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo. Une différence statistiquement significative en faveur du sunitinib par rapport au placebo a été observée sur le taux de réponse objective.~~

~~En cas de progression de la maladie, une levée d'aveugle était effectuée et les patients sous placebo ont eu la possibilité de prendre SUTENT en ouvert dans une étude d'extension séparée. En conséquence de l'arrêt prématuré de l'étude, une levée d'aveugle a été effectuée pour les patients restants dans celle-ci et ils ont eu la possibilité de prendre SUTENT en ouvert dans une étude d'extension. Un total de 59 patients du bras placebo ont reçu SUTENT dans une étude d'extension.~~

4.9 Surdosage

[...]

Des cas de surdosage ont été rapportés, certains cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Tableau 4 – Résultats d'efficacité de l'étude de phase III Pnet

Paramètres d'efficacité	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (IC à 95 %)	Valeur de p
[...]				
Survie globale [5 ans de suivi] [médiante, mois (IC à 95 %)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
[...]				

Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de l'arrêt de l'étude [20,6 mois (IC à 95 % ; 20,6 ; NR) pour le bras sunitinib par rapport au NR (IC à 95 % ; 15,5 ; NR) pour le bras placebo, hazard ratio : 0,409 (IC à 95 % : 0,187 ; 0,894), p = 0,0204]. Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.

En cas de progression de la maladie, une levée d'aveugle était effectuée et les patients sous placebo avaient la possibilité de prendre du sunitinib dans une étude d'extension séparée, en ouvert. En conséquence de l'arrêt prématuré de l'étude, une levée d'aveugle a été effectuée pour les patients restants dans celle-ci et ils ont eu la possibilité de prendre du sunitinib en ouvert dans une étude d'extension. Un total de 59 patients sur 85 (69,4 %) du bras placebo a eu un cross over par sunitinib en ouvert à la suite de la progression de la maladie ou de la levée de l'aveugle au moment de l'arrêt de l'étude. La survie globale, observée après 5 ans de suivi dans l'étude d'extension, a donné un hazard ratio de 0,730 (IC à 95 % ; 0,504 ; 1,057).

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

Carcinogénicité

~~Le potentiel de carcinogénicité du sunitinib a été évalué chez les souris transgéniques rasH2. Des carcinomes gastro-duodénaux, une élévation de l'incidence des hémangiosarcomes sous-jacents, et/ou une hyperplasie de la muqueuse gastrique ont été rapportés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour après une durée de traitement de 1 ou 6 mois ($\geq 7,3$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée journalière). Aucune modification de la prolifération n'a été observée chez les souris transgéniques rasH2 à la dose de 8 mg/kg/jour ($\geq 0,7$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée journalière). La pertinence des résultats de carcinogénicité observés chez la souris transgénique rasH2 pour l'homme après un traitement par le sunitinib sur une durée de 1 ou 6 mois n'est pas claire.~~

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

~~[...] Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques 18 fois supérieures à celles observées en clinique.~~

~~[...] Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses 3 fois supérieures à celles de la pratique clinique.~~

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

Carcinogénicité

Au cours d'une étude de recherche de dose menée pendant un mois par gavage oral (0, 10, 25, 75 ou 200 mg/kg/jour) en dosage journalier en continu chez des souris transgéniques rasH2, des carcinomes et des hyperplasies des glandes de Brunner du duodénum ont été observés à la dose testée la plus élevée (200 mg/kg/jour).

Une étude de carcinogénicité de 6 mois par gavage oral (0, 8, 25, 75 [réduit à 50] mg/kg/jour), en dosage journalier a été menée chez les souris transgéniques rasH2. Des carcinomes gastro-duodénaux, une élévation de l'incidence des hémangiosarcomes sous-jacents, et/ou une hyperplasie de la muqueuse gastrique ont été rapportés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour après une durée de traitement de 1 ou 6 mois ($\geq 7,3$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée journalière [DRJ]).

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat (0 ; 0,33 ; 1 ou 3 mg/kg/jour), l'administration de sunitinib par cycles de 28 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours a résulté en l'augmentation de l'incidence des phéochromocytomes et des hyperplasies de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour après > 1 an d'administration ($\geq 7,8$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ). Des carcinomes des glandes de Brunner sont apparus dans le duodénum à des doses ≥ 1 mg/kg/jour chez les femelles et à 3 mg/kg/jour chez les mâles, et des hyperplasies des cellules de la muqueuse étaient visibles dans la partie glandulaire de l'estomac à 3 mg/kg/jour chez les mâles, qui sont apparus à $\geq 0,9$, 7,8 et 7,8 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ, respectivement.

La pertinence chez l'homme des résultats de néoplasie observés chez la souris (transgénique rasH2) et des études de carcinogénicité chez le rat après un traitement par sunitinib n'est pas claire.

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

[...] Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques correspondant à 25 fois l'exposition systémique chez l'homme.

[...] Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses correspondant à 3 fois l'exposition systémique chez l'homme.

Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement fœtal consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du fœtus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques ~~6 fois supérieures à l'exposition clinique~~. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions ~~2,7 fois supérieures à l'exposition clinique~~.

Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement fœtal **à ≥ 5 mg/kg/jour**, consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du fœtus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques **correspondant à 5,5 fois l'exposition systémique chez l'homme**. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions **correspondant à 2,7 fois l'exposition systémique chez l'homme**.

Le sunitinib (0,3 ; 1,0 ; 3,0 mg/kg/jour) a été évalué dans une étude de développement pré- et post natal chez des rates gravides. Les gains de poids corporel maternel ont été diminués au cours de la gestation et de la lactation à des doses > 1 mg/kg/jour mais aucune toxicité de la reproduction maternelle n'a été observée jusqu'à 3 mg/kg/jour (exposition estimée à > 2,3 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ). Une diminution du poids corporel de la progéniture a été observée au cours des périodes pré-sevrage et post-sevrage à la dose de 3 mg/kg/jour. Aucune toxicité du développement n'a été observée à 1 mg/kg/jour (exposition environ $\geq 0,9$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ).