



RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DU SUNITINIB - MISE A JOUR 2016

Le sunitinib (Sutent®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase. Il inhibe le domaine intra cellulaire du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR). Le sunitinib est aussi un inhibiteur d'autres tyrosine kinases (c-KIT, PDGFR).

Son efficacité a été démontrée dans le traitement du cancer rénal avancé dans deux études phase II, et comparé avec l'interféron α dans une grande étude phase III.

Dans ces études, un taux de réponse important a pu être constaté, associé à de longues durées de survie sans progression.

Dans l'étude comparative avec l'interféron, le sunitinib a démontré un taux de réponse et une survie sans progression significativement augmentés par rapport à l'interféron. L'étude a également constaté un gain de survie avec un HR de 0.65, un 95% CI entre 0.45 et 0.96. L'étude n'a toutefois pas été significative pour l'analyse intérim initialement prévue.

Malgré l'absence de données précoces concernant un gain significatif au niveau de la survie globale à l'heure actuelle, le sunitinib présente ainsi une activité anti-tumorale sans précédent pour le cancer rénal, associé à une survie sans progression significativement prolongée (qui suggère un bénéfice au niveau de la survie).

En conclusion :

- Le sunitinib est indiqué dans le traitement du cancer rénal avancé.
- Il est également utilisé dans le traitement des tumeurs stromales gastro intestinales réfractaires à l'imatinib. [Level of evidence II, Grade for recommendation B]

MISE A JOUR DE JANVIER 2016

Début 2016, les indications de SUTENT se lisent comme suit :

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.



L'indication dans les pNET a été attribuée en 2011 sur base d'une étude pivot de phase III(4), randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo, ayant inclus 171 patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable avancée (maladie locale, localement avancée ou métastatique en progression documentée à l'imagerie (TDM, IRM ou scintigraphie à l'octreoscan) au cours des 12 mois précédant l'étude).

Dose journalière administrée : 37.5mg

Critère principal d'efficacité : Survie sans progression (délai entre la randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès toute cause).

Critères secondaires : entre autres survie globale, pourcentage de réponse, durée de réponse, qualité de vie, tolérance.

Résultats :

Sous sunitinib, on a observé une durée médiane de survie de 11.4 mois contre 5.5 mois dans le groupe placebo (HR=0.418). Le pourcentage de réponse sous sunitinib était de 9.3% contre 0% sous placebo.

Les résultats de cette étude sont à considérer avec beaucoup de circonspection, car ils sont entachés d'importantes faiblesses méthodologiques. Notamment, l'étude a été arrêtée prématurément (après 81 événements) par le comité de surveillance, alors que le nombre théorique minimal de 260 événements nécessaires pour l'analyse statistique était loin d'être atteint.

L'EMA a toutefois marqué son accord pour la nouvelle indication, vu que toutes les analyses de sensibilité appuient la supériorité du sunitinib, même si celle-ci semble être surestimée. De plus, il existe un besoin thérapeutique important dans cette pathologie. Le laboratoire est tenu de confirmer la balance bénéfice-risques par des études supplémentaires, notamment chez les patients non prétraités.

Les données de survie globale n'étaient pas mures au moment de l'arrêt de l'étude ; cependant, des données supplémentaires (étude d'extension) ont été fournies début 2015. Elles appuient la supériorité du sunitinib par rapport au placebo.

RECOMMANDATION

Le sunitinib constitue une option thérapeutique utile dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

Recommandation de classe I, niveau de preuve B

REFERENCES

- (1) Motzer RJ; Michaelson MD; Redman BG; Hudes GR; Wilding G; Figlin RA; Ginsberg MS; Kim ST; Baum CM; DePrimo SE; Li JZ; Bello CL; Theuer CP; George DJ; Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. Epub 2005 Dec 5.



- (2) Motzer RJ; Hutson TE; Tomczak P; Michaelson MD; Bukowski RM; Rixe O; Oudard S; Negrier S; Szczyluk C; Kim ST; Chen I; Bycott PW; Baum CM; Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24
- (3) Demetri GD; van Oosterom AT; Garrett CR; Blackstein ME; Shah MH; Verweij J; McArthur G; Judson IR; Heinrich MC; Morgan JA; Desai J; Fletcher CD; George S; Bello CL; Huang X; Baum CM; Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38
- (4) Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011; 364:501-513

Groupe de travail

M Yves BRUCH	chargé de la rédaction de la présente recommandation, membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.