

Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}) dans le
traitement du carcinome rénal métastatique

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Juillet 2010

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la Liste de médicaments – établissements prévue à l'article 116 de la Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-59659-2 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

Le *Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}) dans le traitement du carcinome rénal métastatique* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer

Révision externe

Dr Éric Lévesque, hématologue et oncologue médical, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec

Dr Denis Soulières, hématologue et oncologue médical, CHUM – Hôpital Notre-Dame

Dr Simon Tanguay, uro-oncologue, CUSM – Hôpital Général de Montréal

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	Président : Docteur Félix Couture, hématologue et oncologue médical, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec Vice-présidente : Docteure Isabelle Roy, radio-oncologue, CHUM – Hôpital Notre-Dame Coordonnatrice : Madame Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer Monsieur Alain Bureau, pharmacien, CSSS Drummond
Membres :	Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, CSSS de Saint-Jérôme Madame Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Comité scientifique de l'inscription du Conseil du médicament (observatrice) Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de l'AETMIS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, AETMIS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, CHUM – Hôpital Saint-Luc, représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec Madame Mireille Poirier, pharmacienne, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, CUSM – Hôpital général de Montréal Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

RÉSUMÉ

La Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada estimaient qu'en 2010, 1 350 nouveaux cas de cancer du rein seraient diagnostiqués au Québec, et que 450 décès seraient enregistrés. Ce cancer atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 50 ans. Les adénocarcinomes représentent entre 80 et 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte et le type histologique le plus fréquent est à cellules claires, avec près de 75 % des cas.

Le cancer du rein est souvent asymptomatique. Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients présentent des métastases à distance et près du tiers des autres patients en développeront au cours du suivi. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis et est généralement difficile à traiter, d'autant plus que ces tumeurs sont considérées résistantes à la chimiothérapie. Jusqu'à tout récemment, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines interféron alpha (IFN α) ou interleukine-2 en association avec la néphrectomie, avec des taux de réponse inférieurs à 20 %, une survie globale médiane de l'ordre de douze mois et une toxicité non négligeable.

Le gène VHL, impliqué dans la régulation de la sécrétion de ligands stimulant l'angiogénèse, est muté dans près de 70 % des cancers du rein. Cette inactivation stimule la production de facteurs de croissance, favorisant ainsi l'angiogénèse et la croissance tumorale. Le malade de sunitinib (Sutent^{MC}, Pfizer Inc.) est un inhibiteur de récepteurs de tyrosines kinases ciblant spécifiquement les récepteurs du VEGF et du PDGF. Le 21 juillet 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'utilisation du sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, après l'échec du traitement à base de cytokines ou chez les patients jugés susceptibles de ne pas tolérer ce type de traitement. Compte tenu des données intérimaires de phase III en première intention, Santé Canada a révisé cet avis le 1^{er} mai 2008 et a autorisé la mise en marché conditionnelle pour le sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires. Par conséquent, l'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2000 à mai 2010 inclusivement a été effectuée dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives. Les études rétrospectives, celles portant sur moins de vingt patients ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

Dix-sept publications portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du sunitinib pour le traitement du cancer du rein métastatique ont satisfait aux critères de sélection du présent guide. En traitement de première intention, une étude de phase III a démontré une amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse objective ainsi qu'une tendance vers une survie globale plus longue en faveur du sunitinib comparativement à l'IFN α chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires. La majorité des patients se retrouvait dans les groupes pronostiques MSKCC favorable et intermédiaire. En traitement de deuxième intention, les données actuelles démontrent une activité clinique du sunitinib, mais l'ampleur comparative du bénéfice n'est pas bien connue compte tenu de l'absence de groupe comparateur et d'étude de phase III.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le sunitinib soit considéré comme le traitement standard de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique présentant une histologie à cellules claires et un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC et qu'il soit considéré comme une option thérapeutique chez les patients avec un pronostic défavorable (recommandation de grade A);
2. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les rares patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités en première intention avec des cytokines et qui sont intolérants au sorafenib (recommandation de grade B);
3. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique en traitement de première intention chez les rares patients présentant une histologie non à cellules claires (recommandation de grade D).

L'incidence cliniquement significative notamment d'hypothyroïdie, d'hypertension artérielle, de syndrome main-pied et dans une moindre mesure de cardiotoxicité, ainsi que le potentiel d'interactions médicamenteuses associées à l'administration du sunitinib impliquent un suivi rigoureux des patients par une équipe interdisciplinaire et ayant l'expérience spécifique du suivi et du traitement de cette pathologie ainsi que de l'utilisation du sunitinib.

SUMMARY

According to predictions by the Canadian Cancer Society, Statistics Canada, and the Public Health Agency of Canada, 1,350 new cases of kidney cancer will be diagnosed, and 450 deaths from that disease will be reported in Quebec in 2010. Men are two to three times more likely to develop this type of cancer, which usually occurs after the age of fifty. Adenocarcinomas represent 80-85% of all cases of kidney cancer in adults, with clear cell histology being the most common type (75% of cases).

Kidney cancer is often asymptomatic. About a quarter of all cases aren't diagnosed until the metastatic stage, and nearly a third of patients develop secondary tumors over the course of treatment. The prognosis for patients with kidney cancer in the metastatic stage varies based on a number of established criteria. It is difficult to treat at this stage, largely because the tumors are considered resistant to chemotherapy. Until recently, treatment of patients with metastatic kidney cancer relied primarily on the use of alpha interferon (IFN α) or interleukin-2 cytokines combined with nephrectomy. The response rate was under 20%, the median overall survival was around 12 months, and toxicity was not negligible.

The VHL gene is involved in regulating the production of ligands that stimulate angiogenesis and is mutated and inactive in nearly 70% of kidney cancer patients, which stimulates the production of growth factors that favor angiogenesis and tumor growth. Sunitinib malate (SutentTM, Pfizer Inc.) is a tyrosine kinase receptor inhibitor that specifically targets VEGF and PDGF receptors. On July 21, 2006 Health Canada issued a Notice of Compliance with Conditions for the use of sunitinib for the treatment of clear-cell metastatic renal cell carcinoma in cases where cytokine-based treatments have failed or patients are considered likely to react negatively to this type of treatment. Based on interim Phase III data for first-line treatment, Health Canada revised that notice on May 1, 2008 to conditionally allow the marketing of sunitinib for the treatment of clear-cell metastatic renal cell carcinoma. This guide offers a summary of the relevant scientific literature evaluating the effectiveness and safety of sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma.

A review of the scientific literature published between January 2000 and May 2010 inclusively was carried out using the *PubMed* search tool. This search was limited to prospective studies. Retrospective studies, those involving 20 or fewer patients, and economic studies were excluded. Abstracts presented at major international conferences, and the websites of organizations performing systematic reviews, expert-issued guidelines and consensus were also consulted.

Seventeen publications on the effectiveness and safety of using sunitinib for the treatment of metastatic kidney cancer met the selection criteria set out for this guide. In terms of first-line treatment, a Phase III study demonstrated improvements in progression-free survival and objective response rate as well as a trend towards a longer overall survival rate in favor of sunitinib compared to IFN α in patients with clear-cell metastatic kidney cancer. The majority of patients were from the favorable and intermediate MSKCC prognostic groups. In terms of second-line treatment, current data demonstrate clinical activity with the use of sunitinib, but the comparative benefits cannot be accurately measured in the absence of a comparator group and a Phase III study.

Given the evidence available to date, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) is issuing the following recommendations:

1. Sunitinib should be considered the standard first-line treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma who have a favorable or intermediate prognosis according to MSKCC classification. It should also be considered a therapy option for patients with a poor prognosis (Grade A recommendation).

2. Sunitinib should be considered a second-line therapy option in those rare cases of patients with metastatic renal cell carcinoma having received first-line treatment with cytokines and who are intolerant to sorafenib (Grade B recommendation).
3. Sunitinib should be considered a first-line therapy option in those rare cases of patients with non-clear cell metastatic renal cell carcinoma (Grade D recommendation).

The significant clinical incidence of hypothyroidism, hypertension, hand-foot skin reaction, and to a lesser degree cardiotoxicity, as well as the potential drug interactions associated with the administration of sunitinib require close monitoring of patients by an interdisciplinary team with specific experience in monitoring and treating this type of pathology and in the use of sunitinib.

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité du sunitinib (Sutent^{MC}, Pfizer Inc.) dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

2. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada estimaient qu'en 2010, 1 350 nouveaux cas de cancer du rein seraient diagnostiqués au Québec (4 800 cas au Canada), et que 450 décès seraient enregistrés (1 650 décès au Canada) [1]. Ce cancer atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 50 ans [2]. Les principaux facteurs de risque du cancer du rein sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle [3].

Les adénocarcinomes représentent entre 80 et 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte [4]. Les tumeurs sont divisées en cinq sous-types histologiques¹ : carcinome à cellules claires (75 %), carcinome tubulo-papillaire (12 %), carcinome à cellules chromophobes (4 %), oncocytome (4 % - tumeurs bénignes) et carcinome des tubes collecteurs (< 1 %). Les formes hors classification comptent quant à elles pour 3 à 5 % des cas [5, 6]. Une étude rétrospective multicentrique a démontré que, bien que le type histologique possède une valeur pronostique en analyse univariée, celle-ci perd toute signification en analyse multivariée [7]. Dans ce contexte, les facteurs pronostiques comprennent le stade de la maladie selon le système TNM, le grade de Fuhrman² et l'indice fonctionnel du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [7, 8].

Le cancer du rein est souvent asymptomatique. Au moment du diagnostic, entre 25 et 30 % des patients présentent des métastases, et près du tiers des autres patients en développeront au cours du suivi [6, 9]. Les métastases apparaissent principalement dans les poumons, les ganglions lymphatiques, le cerveau, les os et le foie. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis. Motzer *et al.* ont identifié cinq facteurs de risque significativement associés à une moins bonne survie globale chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique traités de façon uniforme avec une néphrectomie si cliniquement réalisable et interféron alpha (IFN α) [10, 11]. Selon le nombre de facteurs de risque présents, les patients sont classés en trois groupes pronostiques MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) : favorable, intermédiaire ou mauvais (Tableau 1). Cette classification a été validée par une étude externe qui a identifié deux facteurs pronostiques indépendants additionnels, soit une radiothérapie antérieure et le nombre de sites métastatiques [12].

En l'absence de traitement, la survie globale médiane des patients atteints d'un cancer rénal métastatique se situe entre 10 et 20 mois. Chez les patients présentant des métastases à distance, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 10 % [10, 12]. Le rôle de la néphrectomie chez ces patients n'est pas clair. La chirurgie reste une option valable lorsqu'elle est possible et inclut la résection des métastases en plus de la tumeur primaire. Des études randomisées ont montré une amélioration de la survie globale avec la néphrectomie précédant l'immunothérapie comparativement à l'immunothérapie seule dans le traitement du cancer du rein métastatique (13,6 contre 7,8 mois) [13-15]. De plus, un groupe québécois a récemment publié une étude populationnelle rétrospective de plus de 5 000 patients identifiés dans la

¹Selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer et de l'*American Joint Committee on Cancer*.

²Grade histologique indépendant du stade clinique basé sur l'atypie des noyaux et des nucléoles tumoraux du contingent cellulaire le plus atypique; il comporte quatre grades de gravité croissante, le grade 1 étant celui de meilleur pronostic.

base de données SEER³ ayant démontré des taux de survie à 1, 5 et 10 ans de 53,6 %, de 19,4 % et de 12,7 % chez les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie comparativement à 18,5 %, à 2,3 % et à 1,2 % chez ceux n'en n'ayant pas bénéficié [16]. Il faut cependant noter que les patients n'ayant pas bénéficié d'une néphrectomie ont généralement diverses conditions médicales qui rendent impossible cette procédure, et qui ont aussi un impact sur la survie globale des patients.

Tableau 1. Classification pronostique MSKCC pour le carcinome rénal métastatique [10, 11].

Facteurs de risque		Niveau associé à une survie plus courte
Statut de performance de Karnofsky*		< 80 %
Taux sérique de lactate déshydrogénase		> 1,5 fois la limite supérieure de la normale
Taux sérique d'hémoglobine		< limite inférieure de la normale
Taux sérique corrigé de calcium		> 2,5 mM/l
Délai entre le diagnostic et le traitement à l'IFNα		< 1 an

Groupes pronostiques	Nombre de facteurs de risque	Survie globale médiane (mois)
Favorable	0	30
Intermédiaire	1-2	14
Mauvais	≥ 3	6

IFNα : interféron alpha; l: litre; mM : millimole.

*Indice de statut de performance physique permettant d'évaluer la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels, d'apprécier le progrès d'un patient après un traitement et de déterminer la capacité du patient à suivre un traitement. Le score est en pourcentage; un score de 100 % indique aucun symptôme et signe de la maladie.

Aucune efficacité significative n'a été démontrée lors de l'utilisation de chimiothérapie cytotoxique dans le traitement du cancer du rein métastatique, les taux de réponse étant généralement inférieurs à 10 % [4, 17, 18]. Jusqu'à tout récemment, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines IFNα ou interleukine-2 (IL-2), qui permettent d'obtenir de meilleurs taux de réponse comparativement à la chimiothérapie. Les taux de réponse à la suite d'une thérapie par cytokine demeurent toutefois inférieurs à 20 % et sont accompagnés d'une survie globale médiane de l'ordre de douze mois et d'une toxicité considérable [19-23]. Une méta-analyse a démontré que l'utilisation de l'IFNα était associée à une amélioration de la survie globale médiane de 3,8 mois, à une réduction de la mortalité à 1 an de 44 %, et à une réduction du risque de mortalité de 26 % pendant les deux premières années de traitement comparativement aux groupes témoins non traités [21].

Il est estimé que de 2 à 4 % de l'ensemble des cancers du rein seraient dus à des prédispositions héréditaires [24]. La maladie de von Hippel-Lindau est la principale prédisposition héréditaire et est causée par des mutations du gène suppresseur de tumeur *von Hippel-Lindau* (VHL); 40 % des patients atteints de ce syndrome développent un cancer du rein. Le gène VHL est un acteur primordial dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et est également altéré dans près de 70 % des cancers du rein sporadiques [6, 25-28]. L'inactivation du gène VHL entraîne l'accumulation de la sous-unité alpha du facteur de transcription HIF (*hypoxia-inducible factor*) et ce, même en condition de normoxie. La production de facteurs de croissance, plus spécifiquement le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le PDGF (*platelet derived growth factor*) et leurs récepteurs, est alors stimulée, favorisant l'angiogénèse et

³SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

la croissance tumorale, ainsi que la formation de métastases [29]. Ces découvertes ont conduit au développement de thérapies moléculaires ciblées pour la prise en charge du cancer du rein métastatique, notamment le sunitinib, le sorafenib, le bévacizumab, le temsirolimus, l'évérolimus, le pazopanib, l'axitinib et autres molécules avec des actions spécifiques apparentées.

Le malate de sunitinib (Sutent^{MC}, Pfizer Inc.) est un inhibiteur de récepteurs de tyrosines kinases ciblant, entre autres, les récepteurs du VEGF et du PDGF [30]. Le 2 février 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a converti l'approbation accélérée du sunitinib pour le traitement du carcinome du rein avancé en une approbation régulière, à la suite de la confirmation d'une amélioration de la survie sans maladie avec ce traitement [31]. En janvier 2006, l'approbation accélérée par la FDA était basée sur le taux de réponse partielle et la durée de la réponse [32]. Le 19 juillet 2006, la commission européenne a également délivré une autorisation conditionnelle pour le sunitinib dans le traitement du carcinome rénal avancé ou métastatique; l'autorisation fut transformée de « conditionnelle » à « normale » en date du 11 janvier 2007 [33]. Le 21 juillet 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'utilisation du sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, après l'échec du traitement à base de cytokines ou chez les patients jugés susceptibles de ne pas tolérer ce type de traitement [34, 35]. Compte tenu des données intérimaires de phase III, Santé Canada a révisé cet avis le 1 mai 2008 et a autorisé la mise en marché conditionnelle des capsules de sunitinib dosées à 12,5, à 25 et à 50 mg pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires [36].

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en combinant les mots clés *kidney neoplasms* (MeSH), sunitinib, sunitinib malate, SU11248 et *sunitinib (substance name)* dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 jusqu'à mai 2010, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Pour la section portant sur l'innocuité, les études observationnelles ont également été consultées. Les études rétrospectives, celles portant sur moins de vingt patients ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2009 et 2010) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2008 et 2009) ont été examinés. Seuls les abrégés décrivant des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été consultés.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ESMO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Alberta Cancer Board*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Cancer Care Ontario* (CCO), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et l'Association européenne d'urologie (AEU). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, étant donné que certaines informations ne sont pas disponibles pour juger de la qualité de l'étude, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier dix-sept publications portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du sunitinib pour le traitement du cancer du rein métastatique. En première intention de traitement, une étude de phase III originale [37], une mise à jour publiée [38], une étude de la qualité de vie [39] et sa mise à jour [40], ainsi qu'une méta-analyse [41] ont été répertoriées. Pour le traitement du cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines, trois études originales [42-44] et une mise à jour publiée [45] ont été retenues. De plus, une analyse combinée a été répertoriée [43]. Pour le traitement du cancer du rein métastatique réfractaire au bévacizumab, une étude de phase II multicentrique a été retenue [46]. Une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité d'une posologie différente (administration quotidienne continue) de sunitinib a également été retenue [47]. En plus, une étude d'utilisation compassionnelle a été répertoriée [48]. Aucun abrégé de communication des congrès consultés n'a satisfait aux critères d'inclusion du présent guide.

Cinq publications portant sur l'innocuité du sunitinib ont également été répertoriées, incluant quatre méta-analyses sur l'incidence et le risque d'événement thromboembolique artériel [49], d'hypertension et d'insuffisance rénale [50], du syndrome main-pied [51] et d'hémorragie [52], ainsi qu'une étude observationnelle évaluant la fonction thyroïdienne et l'incidence d'hypothyroïdie associées au sunitinib [53].

Six guides de recommandations pour la pratique clinique [54-59], trois revues systématiques [60-62] ainsi que cinq consensus d'experts [63-67] portant sur l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans le traitement du cancer rénal métastatique ont été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue de données probantes

Pour chacune des études décrites ultérieurement, des informations complémentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de base des sujets, la posologie, les résultats d'efficacité, les analyses de sous-groupes et les effets indésirables sont présentées sous la forme de tableaux aux Annexes II à V. Dans toutes les études, à l'exception de celle portant sur l'utilisation quotidienne continue [47], le sunitinib a été administré oralement à la posologie quotidienne de 50 mg sur un cycle de six semaines (quatre semaines de traitement suivies de deux semaines de repos). En cas de problème de tolérance, une réduction de la dose à 37,5 puis à 25 mg était permise selon le type et la sévérité des effets indésirables. Le traitement avec le sunitinib était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement. La réponse clinique a été évaluée selon les lignes directrices de RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*), lesquelles définissent le taux de réponse objective comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle [68]. Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats rapportés ont été présentées dans le texte.

4.1.1. Sunitinib en première intention

4.1.1.1 Étude de phase III

Motzer et al. ont publié en 2007 les résultats de l'analyse intérimaire d'une étude randomisée multicentrique de phase III internationale comparant le sunitinib à l'IFN α comme traitement de première intention pour le carcinome rénal métastatique (données probantes de niveau I) [37]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le taux de réponse objective, la survie globale, la qualité de vie et la toxicité associée au traitement. Les analyses statistiques liées à la survie sans progression ont été effectuées selon le principe en intention de traiter. Un groupe central indépendant a révisé en simple insu les résultats d'imagerie afin d'évaluer

la survie sans progression et le taux de réponse objective. Les analyses d'innocuité ont été faites sur la base per protocole.

Les patients recrutés présentaient un cancer rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires à l'examen histologique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et n'avaient reçu aucun traitement systémique précédent. Les patients présentant des métastases cérébrales, une hypertension non contrôlée ou un antécédent d'événement cardiovasculaire durant les douze derniers mois étaient exclus. L'IFN α était administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine (journées non consécutives) à raison de 3 MU par dose pour la première semaine, de 6 MU par dose la deuxième semaine puis de 9 MU par dose les semaines subséquentes (une réduction de la dose à 6 puis à 3 MU était permise). Tous les patients du groupe sunitinib ont reçu au moins une dose de sunitinib. Quinze patients du groupe IFN α ont retiré leur consentement avant le début du traitement; les autres ont reçu au moins une dose d'IFN α .

Entre août 2004 et octobre 2005, 750 patients ont été aléatoirement assignés en proportion 1 : 1 à recevoir le sunitinib ou l'IFN α . Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques de base. La date limite de la collecte des données pour l'analyse intérimaire était le 15 novembre 2005. Les investigateurs avaient planifié trois analyses et les résultats décrits dans la publication sont ceux de la deuxième. Les résultats sont ceux rapportés par le comité central, mais les analyses des investigateurs ont été similaires. À la suite de cette analyse intérimaire, les patients du groupe IFN α dont la maladie avait progressé ont pu recevoir le sunitinib (*cross over*); le nombre de ces patients n'est pas indiqué dans la publication.

Au moment de l'analyse, la durée médiane de traitement était de six mois pour le sunitinib et de quatre mois pour l'IFN α ; 248 patients (66 %) du groupe sunitinib et 126 patients (34 %) du groupe IFN α étaient en cours de traitement. Une diminution significative du risque de progression de 58 % a été démontrée en faveur du sunitinib (*hazard ratio*, HR = 0,42 [intervalle de confiance, IC 95 % : 0,31-0,54]; $p < 0,001$), et la survie médiane sans progression a été de onze mois dans le groupe sunitinib et de cinq mois dans le groupe IFN α . Le bénéfice en faveur du sunitinib a été observé pour tous les sous-groupes évalués. Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des groupes; 13 % des patients du groupe sunitinib et 17 % des patients du groupe IFN α étaient décédés. Malgré une tendance vers une amélioration de la survie globale (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,45-0,94]; $p = 0,02$); la comparaison n'a pas atteint le seuil de signification statistique prédéterminé pour cette analyse intérimaire selon les règles de O'Brien-Fleming. Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé dans le groupe sunitinib que dans le groupe IFN α (31 % contre 6 %, $p < 0,001$)⁴. Les réponses ont toutes été partielles. Un nombre significatif de patients dans les deux groupes ont obtenu comme meilleure réponse une stabilisation de la maladie (48 % et 49 %, respectivement) résultant en un taux de contrôle de la maladie de 79 % dans le groupe sunitinib et de 55 % dans le groupe IFN α .

La plupart des effets indésirables liés au traitement ont été de grade 1 ou 2 dans les deux groupes. La proportion des patients ayant rapporté des effets indésirables de grade 3 ou 4 a été relativement faible. L'incidence d'hypertension (8 % contre 1 %), de diarrhée (5 % contre 0 %) et du syndrome main-pied (5 % contre 0 %) de grade 3 a été significativement plus élevée chez les patients traités avec le sunitinib ($p < 0,05$ pour toutes les comparaisons). La fatigue de grade 3 ou 4 a été significativement plus fréquente dans le groupe IFN α (12 % contre 7 %, $p < 0,05$). Les toxicités hématologiques de grades 3 et 4, incluant la neutropénie (12 % contre 7 %), la thrombocytopénie (8 % contre 0 %) et la leucopénie (5 % contre 2 %) ont été plus fréquentes dans le groupe sunitinib, à l'exception de la lymphopénie de grade 3, plus

⁴Les résultats d'imagerie pour 88 patients n'avaient pas été envoyés ou n'avaient pas été évalués par le comité central au moment de l'analyse (sunitinib, $n = 335$ et IFN α , $n = 327$).

fréquente dans le groupe IFN α (12 % contre 22 %; $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons). L'incidence d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), tous grades confondus, a été de 10 % dans le groupe sunitinib et de 3 % dans le groupe IFN α tandis que l'incidence d'une baisse de la FEVG de grade 3 a été similaire dans les deux groupes (2 % et 1 %, respectivement).

Motzer *et al.* ont publié en 2009 la mise à jour des résultats de l'étude originale de Motzer *et al.* [37] et les données de survie globale (données probantes de niveau I) [38]. L'objectif primaire ayant été démontré à l'analyse intérimaire, le comité central a cessé de réviser les résultats d'imagerie en septembre 2007; par conséquent, les résultats d'imagerie mis à jour sont ceux des investigateurs, qui étaient comparables aux données révisées dans l'analyse intérimaire.

La durée médiane de traitement a été de onze et de quatre mois pour les groupes sunitinib et IFN α , respectivement. Au moment de l'analyse, 52 patients (14 %) du groupe sunitinib et 6 patients (2 %) du groupe IFN α étaient sous traitement actif. Après la publication des résultats des analyses intérimaires [37] et un amendement au protocole en février 2006, 25 patients (7 %) du groupe IFN α ont pu bénéficier d'un traitement avec le sunitinib. Parmi ces derniers, 10 étaient toujours sous traitement actif avec le sunitinib et 15 avaient cessé en raison notamment d'une progression de la maladie ou de l'apparition d'effets indésirables.

Un meilleur taux de réponse globale a été observé avec le sunitinib (47 % contre 12 %, $p < 0,001$). Des taux de réponse complète de 3 % pour le groupe sunitinib et de 1 % pour le groupe IFN α ont également été rapportés. L'avantage de survie médiane sans progression est demeuré le même que dans la publication originale (11 contre 5 mois; HR = 0,539 [IC 95 % : 0,451-0,643]; $p < 0,001$). La survie globale médiane a été de 26,4 mois dans le groupe sunitinib et de 21,8 mois dans le groupe IFN α (HR = 0,821 [IC 95 % : 0,673-1,001]; $p = 0,051$); le bénéfice n'a pas atteint le seuil de signification statistique conventionnel prédéterminé de $p = 0,05$. Le bénéfice de survie globale en faveur du sunitinib a été observé pour tous les sous-groupes de patients selon les caractéristiques de base considérées. Des analyses statistiques uni et multivariées ont identifié sept caractéristiques de base comme facteurs indépendants permettant de prédire une meilleure survie globale (Tableau 2). Lorsque contrôlé pour ces sept facteurs pronostiques, l'effet du sunitinib sur la survie globale était statistiquement significatif comparativement à l'IFN α (HR = 0,764 [IC 95 % : 0,623-0,936]; $p = 0,0096$).

Tableau 2. Facteurs pronostiques associés à une meilleure survie [38].

Facteurs	Description (valeur statistique)
Indice fonctionnel de l'ECOG	0 vs 1 ($p < 0,0001$)
Taux sérique de lactate déshydrogénase	$\leq$ vs $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale ($p < 0,0001$)
Taux sérique d'hémoglobine	$\geq$ vs $<$ limite inférieure de la normale ($p < 0,0001$)
Taux sérique corrigé de calcium	$\leq$ vs $> 2,5$ mM/l ($p < 0,0001$)
Délai entre le diagnostic et le traitement	$\geq$ vs < 1 an ($p < 0,0001$)
Taux sérique de phosphatase alcaline	$\leq$ vs $>$ limite supérieure de la normale ($p < 0,0005$)
Nombre de sites métastatiques	1 vs ≥ 2 ($p < 0,0037$)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; mM : millimole; l : litre; vs : versus.

Selon les caractéristiques cliniques de base, les patients ont été répartis dans l'un des groupes pronostiques MSKCC (sunitinib et IFN α) : favorable (38 % et 32 %), intermédiaire (56 % et 57 %) et

mauvais (6 % et 7 %)⁵. La survie globale médiane n'a pas été atteinte avec les deux traitements dans le groupe avec un pronostic favorable; à un an, 91 % des patients du groupe sunitinib étaient en vie comparativement à 92 % des patients du groupe IFN α ; à deux ans, 72 % et 76 % des patients, respectivement, étaient en vie. Dans le groupe intermédiaire, la survie globale médiane a été de 20,7 mois chez les patients ayant reçu le sunitinib comparativement à 15,4 mois chez ceux ayant reçu l'IFN α . Dans le groupe de mauvais pronostic, elle a été de 5,3 mois et de 4,0 mois, respectivement.

La plupart des effets indésirables, tous grades confondus, ont été plus fréquents dans le groupe sunitinib que dans le groupe IFN α . La proportion des toxicités de grades 3 et 4 est demeurée relativement faible et similaire aux données présentées dans l'analyse intérimaire [37]. Vingt-trois (23) patients du groupe sunitinib (incluant 2 qui étaient initialement dans le groupe IFN α) et 20 patients du groupe IFN α sont décédés en cours d'étude⁶. Trois décès ont été associés au traitement, incluant une mort subite dans le groupe sunitinib et deux décès dus à des problèmes cardiovasculaires dans le groupe IFN α .

Les auteurs ont réalisé une analyse exploratoire afin d'évaluer l'impact du *crossover* sur la survie globale. Ainsi, l'exclusion des 25 patients du groupe IFN α qui ont bénéficié du sunitinib a permis de confirmer l'amélioration de la survie globale médiane en faveur du sunitinib (26,4 contre 20,0 mois, $p = 0,036$). L'impact confondant potentiel des traitements reçus après l'étude sur la survie a également été évalué. Les patients des groupes sunitinib et IFN α ont pu recevoir soit le sunitinib, un autre inhibiteur du VEGF, une cytokine, un inhibiteur de la kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) ou une chimiothérapie. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été démontrée que pour l'utilisation du sunitinib post-étude ($p < 0,001$).

Cella *et al.* ont publié en 2008 les résultats de la comparaison de la qualité de vie entre les patients recevant le sunitinib et ceux recevant l'IFN α de l'étude originale de Motzer *et al.* [37] (données probantes de niveau I) [39]. Les résultats finaux ont été publiés en 2010 [40]. Trois questionnaires validés et reconnus ont été utilisés afin de mesurer neuf critères d'évaluation de la qualité de vie et des symptômes; le score à l'échelle FKS-DRS a été prospectivement identifié comme critère primaire. Des scores élevés aux questionnaires indiquent une meilleure qualité de vie ou la présence de moins de symptômes. Les patients ont complété les questionnaires avant toute intervention clinique à la sélection, aux jours 1 et 28 de chaque cycle de 42 jours et à la fin du traitement ou au retrait de l'étude. Les analyses ont été effectuées selon le principe en intention de traiter. Des données de base sur la qualité de vie étaient disponibles pour 373 patients du groupe sunitinib et 356 patients du groupe IFN α . Parmi ceux-ci, 349 et 319 patients, respectivement, ont été évalués au moins une fois en cours de traitement et ont été inclus dans les analyses. Les patients traités avec le sunitinib ont rapporté des scores aux questionnaires plus élevés que ceux traités avec l'IFN α , avec une différence des moyennes de scores statistiquement significative en faveur du sunitinib (Tableau 3). Des études précédentes ont établi que pour être considérées cliniquement significatives, les différences minimalement importantes des scores aux questionnaires FACT-G et FKS devaient être de 5 et de 2 à 3 points, respectivement [69, 70].

⁵Les données de base sur les facteurs pronostiques MSKCC étaient manquantes pour dix-sept patients du groupe IFN α .

⁶Décès survenus en cours de traitement ou jusqu'à 28 jours après la dernière dose de sunitinib.

Tableau 3. Résultats de qualité de vie de l'étude pivot de phase III [39, 40].

Mesure et symptômes	Instrument	Différence des moyennes de scores (sunitinib vs INFα)*	
		Cella <i>et al.</i> 2008 [39]	Cella <i>et al.</i> 2010 [40]
Symptômes liés au cancer du rein	FKSI-15 ¹	3,27 (45,3 vs 42,1)	4,06 (45,47 vs 41,41)
	FKSI-DRS ²	1,98 (29,4 vs 27,4)	2,36 (29,90 vs 27,53)
Qualité de vie liée au cancer	FACT-G total ³	5,58 (82,3 vs 76,8)	6,62 (80,49 vs 73,88)
	<i>Bien-être physique</i>	1,42 (21,3 vs 19,9)	1,89 (21,61 vs 19,72; p = 0,0004)
	<i>Bien-être familial et social</i>	1,20 (23,5 vs 22,3)	0,95 (22,46 vs 21,51; p = 0,0127)
	<i>Bien-être émotionnel</i>	0,787 (18,3 vs 17,5; p = 0,0009)	0,98 (18,17 vs 17,18; p = 0,0023)
	<i>Bien-être fonctionnel</i>	1,98 (19,0 vs 17,0)	2,73 (18,18 vs 15,45)
État de santé global rapporté par le patient	EQ-5D Index ⁴	0,036 (0,762 vs 0,725; p = 0,0052)	0,05 (0,75 vs 0,69; p = 0,0078)
	EQ-VAS ⁵	4,74 (73,4 vs 68,7)	7,70 (73,95 vs 66,25)

INFα : interféron alpha; vs : *versus*.

*Toutes les comparaisons ont une valeur statistique p < 0,0001 à moins d'être indiquée.

¹FKSI-15 (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 item*) : 15 questions (score total variant de 0 à 60).

²FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms*) : 9 items - manque d'énergie, fatigue, douleur, douleur osseuse, perte de poids, essoufflement, toux, fièvre, hématurie (score total variant de 0 à 36).

³FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) : 27 items divisés en quatre domaines (score total variant de 0 à 108).

⁴EQ-5D Index (*EuroQol 5 dimension index*) : mesure générique de l'état de santé, développée par le groupe EuroQol, évaluant 5 dimensions - mobilité, soins personnels, activités usuelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression - comparativement à la préférence de la population (score total variant de -0,594 à 1).

⁵EQ-VAS (*EuroQol-Visual Analog Scale*) : état de santé perçu par le patient sur une échelle visuelle analogique (score total variant de 0 à 100).

4.1.1.2 Méta-analyse

Mills *et al.* ont récemment publié une méta-analyse comparant l'efficacité du sunitinib, du sorafenib, du bévacizumab et du temsirolimus à celle de l'IFNα ou d'un placebo (données probantes de niveau I) [41]. Une étude portant sur le sunitinib (l'étude originale de Motzer *et al.*) [37], trois portant sur le bévacizumab [71-73], deux portant sur le sorafenib [74, 75] et une portant sur le temsirolimus [76] ont répondu aux critères d'inclusion (étude randomisée avec un groupe comparateur, n = 3 957). L'IFNα était le comparateur dans cinq études et un placebo dans deux. Toutes les analyses des publications originales ont été faites selon le principe en intention de traiter. Un bénéfice en termes de survie sans progression a été démontré en faveur de tous les traitements comparativement au groupe témoin (sunitinib contre IFNα, HR = 0,51 [IC 95 % : 0,43-0,61]). Des comparaisons indirectes entre les traitements et les comparateurs parmi les populations similaires ont été faites avec la méthode décrite par Bucher *et al.* [77]. En utilisant l'IFNα comme comparateur, l'amélioration de la survie sans progression obtenue avec le sunitinib a été supérieure à celle obtenue avec le sorafenib (HR = 0,58 [IC 95 % : 0,38-0,86]; p < 0,001) et avec le bévacizumab en association avec l'IFNα (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,60-0,93]; p = 0,001).

4.1.2 Sunitinib en deuxième intention

4.1.2.1 Maladie réfractaire aux cytokines

Motzer *et al.* ont publié en janvier 2006 les résultats d'une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib comme traitement de deuxième intention chez des patients atteints d'un carcinome rénal métastatique réfractaire à une thérapie à base de cytokines (données probantes de niveau III) [42]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires concernaient la survie sans progression et la toxicité associée au traitement.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et n'avaient pas répondu à une thérapie par cytokine précédente (IL-2, IFNα ou la combinaison) en raison

de la progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant des métastases cérébrales ou un antécédent de problème cardiaque dans les douze derniers mois étaient exclus.

Parmi les 63 patients recrutés, 87 % présentaient une tumeur avec une histologie à cellules claires. Quatre patients (6 %) avaient obtenu une réponse complète ou partielle à la thérapie par cytokine précédente. Tous les patients ont reçu le sunitinib et ont été inclus dans les analyses d'efficacité. La durée médiane de traitement a été de neuf mois. Aucune réponse complète n'a été rapportée, mais 40 % des patients ont obtenu une réponse partielle et 27 % ont expérimenté une stabilisation de la maladie pendant trois mois ou plus. La survie médiane sans progression a été de 8,7 mois et la survie globale médiane, de 16,4 mois.

L'effet indésirable attribuable au traitement le plus fréquent a été la fatigue, de grade 3 chez 11 % des patients. Les toxicités hématologiques de grades 3 et 4 les plus fréquentes incluaient la lymphopénie sans infection (32 %), l'hyperlipasémie sans évidence clinique de pancréatite (21 %), la neutropénie (13 %) et l'hyperamylasémie (8 %).

Motzer *et al.* ont publié en juin 2006 une autre étude de phase II multicentrique afin de confirmer l'efficacité antitumorale du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé à une thérapie à base de cytokines (données probantes de niveau III) [43]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. La réponse au traitement a été évaluée par les investigateurs et par un laboratoire d'imagerie indépendant; les résultats décrits sont ceux du laboratoire central. Un patient recruté avec un diagnostic de carcinome rénal à cellules claires a été retiré de l'étude, puisqu'une deuxième biopsie en cours de traitement a démontré un diagnostic différent. Ce patient est inclus dans les analyses de toxicité mais exclu des analyses d'efficacité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique avec une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, avaient bénéficié d'une néphrectomie et avaient connu un échec à une thérapie par cytokine (IL-2, IFN α ou la combinaison) en raison de la progression de la maladie. La thérapie par cytokine devait être terminée depuis au moins quatre semaines avant l'entrée dans l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales ou un antécédent de problème cardiaque dans les douze derniers mois avant l'administration du sunitinib étaient exclus.

Un total de 106 patients ont été recrutés et ont tous reçu au moins une dose de sunitinib. Le nombre médian de cycles complétés a été de cinq, équivalant à une durée de sept mois. Le taux de réponse objective a été de 34 %, et des réponses partielles ont été obtenues dans tous les cas. De plus, une stabilisation de la maladie pendant trois mois ou plus a été démontrée chez 29 % des patients. Parmi les 36 patients ayant obtenu une réponse partielle, 10 avaient présenté une maladie en progression ou étaient décédés au moment de l'analyse. Par conséquent, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. La survie médiane sans progression a été de 8,3 mois. La survie globale médiane n'a pas été atteinte et la survie à 6 mois était de 79 %. Au moment de l'analyse, 31 décès ont été rapportés, dont dix dans les 28 jours suivant la dernière dose de sunitinib et un possiblement lié au traitement (infarctus du myocarde).

Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquemment observés ont été la fatigue (11 %), le syndrome main-pied (7 %), l'hypertension (6 %) et la stomatite (5 %). Les toxicités hématologiques de grades 3 et 4 incluaient l'hyperlipasémie (17 %), la neutropénie (16 %), la thrombocytopénie (6 %) et l'anémie (6 %).

Motzer *et al.* ont publié en 2007 la mise à jour des résultats de l'étude précédente [43] après une durée médiane de traitement de neuf mois (données probantes de niveau III) [45]. Selon les analyses du laboratoire central indépendant, le taux de réponse objective a été de 33 %. Toutes les réponses ont été partielles et la durée médiane de réponse a été de 14,0 mois. Le délai médian avant la progression de la maladie a été de 10,7 mois et la survie médiane sans progression a été de 8,8 mois. La survie globale médiane a été de 23,9 mois. Après un suivi médian de 29,7 mois, 41 % des patients (43/105) étaient toujours en vie.

La fréquence des effets indésirables associés au sunitinib est demeurée similaire avec un suivi plus long. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été la fatigue (16 %), le syndrome main-pied (12 %), la stomatite (7 %) et l'hypertension (7 %). La toxicité hématologique la plus commune a été la neutropénie de grades 3 et 4 (19 %). Une diminution de la FEVG de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients, mais aucun signe clinique ou symptôme d'insuffisance cardiaque n'a été rapporté.

Les devis similaires des deux études de phase II précédemment décrites [42, 43] ont rendu possible une analyse combinée (niveau de données probantes III) [43]. Ces résultats, bien que présentés séparément, se retrouvent dans la même publication que les données de la deuxième étude de phase II du même groupe [43]. Le but de l'analyse combinée était d'évaluer la réponse, la survie sans progression ainsi que les facteurs prédictifs de survie. Les résultats d'efficacité rapportés sont ceux des investigateurs, puisque dans la première étude, seule l'évaluation par les investigateurs a été réalisée. Les critères d'admissibilité et les plans de traitement des deux études étaient presque identiques. Toutefois, un antécédent de néphrectomie n'était pas un critère d'inclusion dans la première étude et toute histologie était acceptée, bien que 90 % des patients recrutés présentaient une histologie à cellules claires [42]. Les résultats de 168 patients ont été inclus dans l'analyse combinée. Un taux de réponse objective de 42 % a été observé. La survie médiane sans progression a été évaluée à 8,2 mois.

Les caractéristiques de base des patients ayant obtenu une réponse au sunitinib ont été comparées à celles de ceux n'en n'ayant pas obtenu. Une plus grande proportion de patients ayant répondu au sunitinib présentaient un taux d'hémoglobine sérique normal (78 % contre 43 %, $p < 0,001$) et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 (66 % contre 45 %, $p = 0,008$) comparativement aux patients n'ayant pas obtenu de réponse. Une analyse multivariée rapportée par les auteurs a démontré qu'un taux d'hémoglobine bas avait une valeur pronostique indépendante d'une moins bonne survie sans progression (HR = 0,37 [IC 95 % : 0,25-0,56]; $p < 0,001$).

Herrmann *et al.* ont publié en 2008 une étude de cohorte prospective comparant l'efficacité du sunitinib et du sorafenib comme traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique réfractaire aux cytokines (données probantes de niveau IV) [44]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires concernaient le taux de réponse et la toxicité.

Les patients présentaient un cancer du rein métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/2, et avaient connu une progression de leur maladie à la suite d'une immunochimiothérapie combinée (IL-2, IFN α et 5-fluorouracile). Les patients présentant un antécédent de problème cardiaque dans les douze derniers mois ou dont la FEVG n'était pas normale étaient exclus. Le sunitinib était administré selon la posologie usuelle et le sorafenib était administré oralement à raison de 400 mg deux fois par jour sur un cycle de six semaines.

Quarante (40) patients ont été recrutés; les 20 premiers ont reçu le sorafenib et les 20 suivants ont reçu le sunitinib. Dans les deux groupes, 95 % des patients présentaient une histologie à cellules claires et

avaient bénéficié d'une néphrectomie. Au moment de l'analyse, la maladie avait progressé chez 26 patients (12 patients du groupe sunitinib et 14 du groupe sorafenib). La survie médiane sans progression a été évaluée à 7,4 et à 6,4 mois pour les groupes sunitinib et sorafenib, respectivement. Parmi les patients traités avec le sunitinib, 6 (30 %) ont obtenu une réponse partielle, 11 (55 %) une stabilisation de la maladie et 3 (15 %) une progression de la maladie. Dans le groupe sorafenib, 2 (10 %), 14 (60 %) et 4 (20 %) patients ont respectivement obtenu de telles réponses.

La majorité des effets indésirables observés ont été de grades 1 et 2. Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 (chacun 10 %) ont été le syndrome main-pied et la diarrhée dans le groupe sunitinib et le syndrome main-pied, l'éruption cutanée et la diarrhée dans le groupe sorafenib. Les symptômes gastro-intestinaux de tous grades comme la nausée (50 % contre 30 %), le vomissement (40 % contre 20 %) et la stomatite (35 % contre 20 %) ont été plus fréquents dans le groupe sunitinib.

4.1.2.2 Maladie réfractaire au bévacizumab

Rini *et al.* ont publié en 2008 une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib comme traitement de deuxième intention chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique réfractaire au bévacizumab (données probantes de niveau III) [46]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires concernaient la survie sans progression, la durée de la réponse, la survie globale et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique avec une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, avaient reçu au moins quatre doses de bévacizumab et présentaient des évidences de progression de la maladie pendant ou dans les trois mois suivant le traitement avec le bévacizumab. Les critères d'exclusion étaient une exposition antérieure à une thérapie anti-angiogénique autre que le bévacizumab, une exposition antérieure à plus de deux régimes systémiques thérapeutiques, un antécédent d'hémorragie de grade 3 dans les quatre semaines précédant le début de l'étude, un antécédent ou la présence de métastases cérébrales et un antécédent de problème cardiaque dans les douze derniers mois.

Un total de 61 patients ont été recrutés et tous ont reçu au moins une dose de sunitinib. Les patients avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieure (100 %) et avaient reçu du bévacizumab seul (34 %) ou en combinaison avec des cytokines (23 %) ou avec d'autres agents (43 %)⁷. Huit pour cent (8 %) des patients avaient obtenu une réponse partielle au traitement précédent avec le bévacizumab. La durée médiane de traitement avec le sunitinib a été de 6,7 mois. Un taux de réponse objective de 23 % a été observé et des réponses partielles ont été obtenues dans tous les cas, avec une durée médiane de 44,1 semaines. La survie médiane sans progression a été de 30,4 semaines et la survie globale médiane, de 47,1 semaines.

Les effets indésirables de grade 3 associés au sunitinib les plus fréquemment observés ont été la fatigue (34 %), l'hypertension (18 %), le syndrome main-pied (10 %), la diarrhée (7 %) et les réactions cutanées (7 %). Sept patients ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables et parmi ces derniers, un est décédé à la suite d'une hémorragie cérébrale cinq semaines après la dernière dose de sunitinib.

4.1.3. Sunitinib en deuxième intention – administration continue

Bien que la grande majorité des études sur le rôle du sunitinib dans le traitement du cancer du rein aient utilisé un régime de 50 mg/jour sur un cycle de six semaines composé de quatre semaines de traitement suivies de deux semaines de repos, la posologie optimale d'administration du sunitinib demeure à

⁷Incluant erlotinib, gefitinib, imatinib, capecitabine et gemcitabine.

l'étude. L'hypothèse d'une réactivation tumorale potentielle pendant la période sans traitement a conduit à l'évaluation d'une posologie continue.

Escudier *et al.* ont publié en 2009 une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib à raison d'une posologie quotidienne continue de 37,5 mg pour le traitement du cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines (données probantes de niveau III) [47]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, la survie globale, les effets indésirables et la qualité de vie.

Tous les patients présentaient un carcinome rénal métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et avaient connu un échec à une thérapie antérieure par cytokine seule ou en combinaison avec d'autres agents, incluant le bévaccizumab ou une chimiothérapie. Les critères d'exclusion étaient une exposition antérieure à une thérapie systémique autre que par cytokine, l'apparition d'un deuxième cancer au cours des trois dernières années, un antécédent de métastases cérébrales et un antécédent de problème cardiaque.

Un total de 107 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à recevoir le sunitinib en continu à raison de 37,5 mg/jour le matin (n = 54) ou le soir avant le coucher (n = 53). La majorité des patients présentaient une histologie à cellules claires (97 %) et avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieure (93 %). Tous les patients ont reçu au moins une dose de sunitinib et la durée médiane de traitement a été de 8,3 mois. Le taux de réponse objective a été de 20 %, et des réponses partielles ont été obtenues dans tous les cas, avec une durée médiane de réponse de 7,2 mois. Le taux de stabilisation tumorale a été de 51 %, et une stabilisation de la maladie d'une durée supérieure à six mois a été observée chez 34 % de ces patients. Le taux de progression de la maladie a été de 23 %. La survie médiane sans progression a été de 8,2 mois et la survie globale médiane, de 19,8 mois. Après un suivi médian de 26,4 mois, 39 patients étaient en vie. La probabilité de survie à 12 mois était de 72 %.

La majorité des effets indésirables observés ont été de grades 1 et 2. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquemment observés ont été l'asthénie/fatigue (16 %), la diarrhée (11 %), l'hypertension (11 %), le syndrome main-pied (9 %), l'anorexie (8 %), la neutropénie (8 %), l'anémie (7 %) et la nausée (6 %). Six effets indésirables de grade 4 (hématémèse, insuffisance rénale, vertige, déshydratation, hyponatrémie, gastrite hémorragique) et un de grade 5 (leucémie myéloblastique aiguë) ont été rapportés. Des données de base sur l'état de santé global et la fatigue rapportés par le patient étaient disponibles pour 104 patients. Les scores médians de base aux questionnaires EQ-5D et FACIT-échelle de fatigue⁸ ont été respectivement de 0,8 et 42. Aucun changement n'a été noté entre les scores de base et ceux obtenus à la suite du traitement avec le sunitinib (jusqu'à 29 cycles). Aucune différence n'a été observée quant aux résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie selon l'administration du sunitinib en matinée ou en soirée; aucune comparaison statistique n'a été faite à cet effet.

4.1.4. Utilisation compassionnelle du sunitinib

Gore *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude d'utilisation compassionnelle internationale évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique (données probantes de niveau III)⁹ [48].

⁸FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)-échelle de fatigue : évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques via 13 questions pour un score total variant de 0 à 52.

⁹Dans l'attente des obtentions d'approbation et des autorisations de mise sur le marché du sunitinib, un large programme d'accès a été mis en place dans 246 centres de 52 pays afin de rendre le sunitinib disponible aux patients n'ayant pas accès ou étant inadmissibles aux essais cliniques.

Entre juin 2005 et décembre 2007, 4 564 patients ont été recrutés. Au moment de l'analyse, les données étaient disponibles pour 4 371 patients, représentant la population en intention de traiter. La majorité des patients avaient bénéficié précédemment d'une néphrectomie (89 %) et présentaient une histologie à cellules claires (86 %), un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 (85 %) et un groupe pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (80 %). Plus des deux tiers des patients (68 %) avaient reçu un traitement antérieur à base de cytokines et 5 % un anti-angiogénique. La durée médiane de traitement a été de cinq cycles et le suivi médian a été de 11,6 mois.

Les informations pour évaluer la réponse tumorale étaient disponibles pour 3 464 patients. Les taux de réponse complète, partielle et de maladie stable pour une durée de trois semaines et plus ont été de 1 %, de 16 % et de 59 %, respectivement. Le taux de maladie en progression a été de 24 %. Des analyses de sous-groupes ont démontré des résultats similaires chez les patients antérieurement exposés ou non à une cytokine, âgés de 65 ans et plus et présentant des métastases cérébrales, un indice fonctionnel de l'ECOG de 2 ou plus et une histologie non à cellules claires. Chez la population en intention de traiter, la survie médiane sans progression a été de 10,9 mois et la survie globale médiane a été de 18,4 mois.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la fatigue (8 %), la thrombocytopénie (8 %), le syndrome main-pied (6 %), l'asthénie (6 %), la neutropénie (6 %), la diarrhée (5 %) et l'hypertension (5 %). Six patients sont décédés en raison d'effets indésirables reliés au sunitinib incluant un patient de fatigue, un d'asthénie, un de thrombocytopénie et trois d'insuffisance cardiaque.

4.2. Innocuité

Même si la majorité des toxicités liées au sunitinib sont de grades 1 et 2 et sont bien tolérées chez la plupart des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, des toxicités de grades 3 et 4 sont tout de même associées à son utilisation. Les effets indésirables les plus fréquents incluent la fatigue, la diarrhée, la nausée, le syndrome main-pied, l'hypothyroïdie, la stomatite, l'hypertension artérielle et une baisse de la FEVG. Quatre récentes méta-analyses sur l'incidence et le risque d'événement thromboembolique artériel [49], d'hypertension et d'insuffisance rénale [50], du syndrome main-pied [51] et d'hémorragie [52] associés à la prise de sunitinib ont été publiées. De plus, une étude observationnelle prospective a évalué la fonction thyroïdienne et l'incidence d'hypothyroïdie associées à l'administration de sunitinib [53].

4.2.1. Risque thromboembolique artériel

Choueiri et al. ont publié en 2010 une méta-analyse sur l'incidence et le risque d'événement thromboembolique artériel avec l'utilisation du sunitinib et du sorafenib (données probantes de niveau I) [49]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de janvier 1966 à juillet 2009. Les abrégés de communication présentés à l'ASCO et à l'ESMO de 2004 à juillet 2009 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) traitement avec le sunitinib ou le sorafenib selon les posologies approuvées par la FDA et 3) données disponibles sur les événements thromboemboliques artériels¹⁰. Un total de dix études ont été retenues dont quatre évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans le traitement du cancer du rein métastatique [42, 78], d'une tumeur stromale gastro-intestinale (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST) [79] et des tumeurs neuroendocrines [80]. L'incidence d'événement thromboembolique artériel associé au sunitinib a été de 1,3 % (IC 95 % : 1,0-1,6) (n = 4 628;

¹⁰Incluant thrombose artérielle, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et ischémie myocardique.

test d'hétérogénéité¹¹ $p = 0,916$). Le risque relatif d'événement thromboembolique artériel associé au sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique n'a pas été calculé en raison de l'absence d'étude de phase III répondant aux critères d'inclusion.

4.2.2. Hypertension et insuffisance rénale

Zhu et al. ont publié en 2009 une méta-analyse portant sur l'incidence et le risque d'hypertension et d'insuffisance rénale associés à la prise de sunitinib (données probantes de niveau I) [50]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de 1966 à juillet 2007. Les abrégés de communication présentés à l'ASCO de 2004 à 2007 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) sunitinib en monothérapie à raison de 50 mg par jour pour quatre semaines suivies de deux semaines de repos (dosage intermittent) ou 37,5 mg par jour (dosage quotidien continu) et 3) données disponibles sur l'incidence d'hypertension ou d'élévation de la créatinine plasmatique. Au total, treize essais cliniques ont été retenus, dont six évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique [37, 42, 43, 81-83]. Parmi ces derniers, une incidence d'hypertension de 25,9 % pour tous les grades confondus ($n = 2\,946$) et de 8,3 % pour les grades 3 et 4 ($n = 3\,053$) a été observée.

Les risques relatifs d'hypertension et d'insuffisance rénale ont été calculés à partir des données de l'étude de phase III de Motzer *et al.* [37]. Dans cet essai, l'incidence d'hypertension de tous grades (3,6 %) et de grades 3 et 4 (0,3 %) était faible chez les patients ayant reçu l'IFN α . L'utilisation du sunitinib a été associée à une augmentation significative de 8,2 fois le risque d'hypertension de tous grades comparativement à l'IFN α chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique (IC 95 % : 4,70-14,29; $p < 0,001$). Pour une meilleure compréhension du mécanisme sous-jacent au développement de l'hypertension associée au sunitinib, les auteurs ont évalué la créatinine plasmatique comme marqueur d'insuffisance rénale. L'incidence d'élévation de la créatinine plasmatique de tous grades a été de 65,6 % (246/375) chez les patients ayant reçu le sunitinib et de 48,6 % (175/360) chez ceux ayant reçu l'IFN α . Chez les patients atteints d'un carcinome rénal, le risque relatif d'une augmentation de la créatinine plasmatique a été évalué à 1,35 en faveur du sunitinib (IC 95 % : 1,20-1,54; $p < 0,001$). Les auteurs concluent que l'utilisation du sunitinib est associée à un risque significatif d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale et que par conséquent, la surveillance et le traitement appropriés sont recommandés.

4.2.3. Syndrome main-pied

Chu et al. ont publié en 2009 une méta-analyse sur le risque de syndrome main-pied chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique, d'une GIST ou d'autres tumeurs solides traités avec le sunitinib (données probantes de niveau I) [51]. La revue de la littérature a couvert la période de janvier 1966 à juillet 2007. Les abrégés de communications et les présentations de l'ASCO entre 2004 et 2007 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) sunitinib administré par dosage intermittent ou par dosage quotidien continu et 3) données disponibles sur l'incidence du syndrome main-pied. Un total de dix essais cliniques ont répondu aux critères de sélection, dont cinq études sur le cancer rénal métastatique [37, 43, 81-83]. Les analyses statistiques de la méta-analyse pour ces cinq études ont

¹¹Le test d'hétérogénéité détermine si les résultats obtenus par chacun des essais cliniques répertoriés dans une méta-analyse peuvent être considérés comme similaires. L'hétérogénéité statistique a été vérifiée à l'aide du Q-test. Si la valeur p associée au test d'hétérogénéité est significative ($p < 0,1$), cela signifie qu'il existe au moins un essai clinique dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

démontré une incidence du syndrome main-pied de 14,4 % pour tous les grades confondus et de 4,7 % spécifiquement pour le grade 3, chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique traités avec le sunitinib. À partir des données de l'étude de phase III de Motzer *et al.* [37], le risque relatif de syndrome main-pied de tous grades a été évalué à 19,20 fois plus élevé chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique ayant reçu le sunitinib que chez ceux ayant reçu l'IFN α (IC 95 % : 2,59-142,32).

4.2.4. Hémorragie

Je et al. ont publié en 2009 une méta-analyse portant sur l'incidence et le risque d'hémorragie associés à l'utilisation du sunitinib et du sorafenib (données probantes de niveau I) [52]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de janvier 1966 à avril 2009. Les abrégés de communication présentés à l'ASCO et à l'ESMO de 2004 à avril 2009 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) traitement avec le sunitinib (dosage intermittent ou quotidien continu) ou le sorafenib et 3) données disponibles sur les événements hémorragiques¹². Au total, 23 essais cliniques ont été retenus, dont onze évaluant l'efficacité et l'innocuité du sunitinib dans différents types de cancer¹³ [37, 78-80, 84-90]. L'incidence globale d'hémorragie de tous grades confondus et de grades sévères (grades 3 à 5) associée au sunitinib a été de 19,3 % (IC 95 % : 13,0-27,5) et de 3,0 % (IC 95 % : 1,3-6,8), respectivement (n = 3 455; test d'hétérogénéité p < 0,0001). Parmi ces onze études, deux portaient spécifiquement sur le traitement du carcinome rénal métastatique [37, 78]. Le risque relatif d'hémorragie associé au sunitinib a été calculé à partir des données de l'étude de phase III de Motzer *et al.* [37]. L'incidence d'événements hémorragiques de tous grades (29,9 % contre 7,5 %) et de grades sévères (2,7 % contre 0,6 %) a été plus fréquente chez les patients ayant reçu le sunitinib comparativement à l'IFN α , correspondant à un risque de 3,98 (IC 95 % : 2,68-5,91; p < 0,001) et de 4,80 (IC 95 % : 1,06-21,76; p = 0,042) fois plus élevé de tels événements avec le sunitinib.

4.2.5. Hypothyroïdie

Wolter et al. ont publié en 2008 une étude observationnelle prospective évaluant l'incidence et la gravité de l'hypothyroïdie chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique ou d'une GIST recevant du sunitinib en deuxième intention (données probantes de niveau IV) [53]. Les patients ayant présenté des tests de la fonction thyroïdienne de base anormaux, ayant reçu un traitement à base d'hormones thyroïdiennes de remplacement en raison d'une maladie thyroïdienne sous-jacente ou recevant le sunitinib depuis moins de quatre semaines étaient exclus. La fonction thyroïdienne a été mesurée avant le début du traitement et aux jours 1 et 28 de chaque cycle.

Au total, 59 patients ont été évalués dont 42 étaient atteints d'un cancer du rein métastatique. La majorité de ces derniers avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieure, avaient reçu une thérapie par cytokine et présentaient une histologie à cellules claires. Chez quatorze (33 %) d'entre eux s'est développée une hypothyroïdie subclinique ou clinique¹⁴ ayant nécessité l'administration d'hormones

¹²Incluant ecchymose ou pétéchie, épistaxis, hémorragie (oculaire, gastro-intestinale, gingivale, rectale, rétropéritonéale, vaginale, du système nerveux central, localisée au site d'injection et non spécifique), hémithorax, méléna, ménorragie, hématémèse, hématurie, hémoptysie, métrorragie et purpura.

¹³Incluant carcinome rénal métastatique, GIST, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein, tumeur neuroendocrine, cancer de la thyroïde, carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL, carcinome urothélial et pancréatique.

¹⁴Les auteurs se sont basés sur les guides de l'*American Thyroid Association*, l'*American Association of Clinical Endocrinologists* et l'*Endocrine Society* pour le diagnostic biochimique d'hypothyroïdie. Une hypothyroïdie subclinique est définie par une TSH sérique au-dessus de la limite normale supérieure (4,20 mIU/l) avec un index normal de thyroxine libre. Une hypothyroïdie clinique est définie par une TSH élevée et un index de thyroxine libre sérique sous les limites normales.

thyroïdiennes de remplacement, et 14 (33 %) ont présenté en cours d'étude l'élévation d'au moins une valeur de TSH (*thyroid-stimulating hormone*) mais n'ont nécessité aucun traitement. Onze patients (26 %) n'ont présenté aucune anomalie biochimique thyroïdienne. Le délai médian entre le début du traitement et la mesure d'une TSH anormale a été de quatre semaines. Les auteurs ont proposé un algorithme pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la dysfonction thyroïdienne associée au sunitinib.

4.3. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.3.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.3.1.1 Association européenne d'urologie

En avril 2010, l'AEU a publié une mise à jour en ligne de son guide de pratique sur le cancer rénal selon les données probantes disponibles [59]. Dans la section des thérapies systémiques pour le cancer rénal métastatique, il est mentionné que les inhibiteurs de tyrosines kinases améliorent la survie sans progression et la survie globale en première et deuxième intention de traitement et que le sunitinib possède une efficacité supérieure à celle de l'IFN α en première intention chez les patients dont le niveau de risque pronostique est favorable ou intermédiaire (niveau de preuve 1b¹⁵). Sur la base de ces preuves, l'AEU recommande que le sunitinib soit utilisé en première intention pour le traitement du cancer rénal métastatique chez les patients présentant un pronostic favorable ou intermédiaire (recommandation de grade A¹⁶).

4.3.1.2 National Institute for Health and Clinical Excellence

En 2009, NICE a publié deux guides portant sur l'évaluation de l'efficacité clinique et des coûts liés à l'utilisation du sunitinib pour le traitement de première [54] et de deuxième intention [55] du cancer rénal avancé ou métastatique. Sur la base des meilleures preuves disponibles, les recommandations émises en regard de l'efficacité clinique sont :

1. Le sunitinib est recommandé comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un cancer rénal avancé ou métastatique aptes à recevoir une immunothérapie et présentant un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1;
2. Le sunitinib n'est pas recommandé comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les patients atteints d'un cancer rénal avancé ou métastatique après un échec aux cytokines. Le groupe d'évaluation a mentionné que même si une comparaison indirecte suggère un certain bénéfice en faveur du sunitinib comparativement aux meilleurs soins de support, aucune conclusion sur l'efficacité clinique ne peut être tirée en raison notamment de l'absence d'un groupe comparateur dans les études.

4.3.1.3 European Society for Medical Oncology

En mai 2009, l'ESMO a publié des recommandations cliniques pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer rénal [56]. Les recommandations pour les thérapies systémiques du cancer rénal métastatique sont les suivantes¹⁷ :

¹⁵Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'au moins une étude randomisée.

¹⁶Recommandation de grade A : basée sur des études cliniques de bonne qualité et concordantes traitant des recommandations spécifiques et incluant au moins une étude randomisée.

¹⁷Les énoncés sans grade de recommandation sont considérés par les auteurs et la faculté de l'ESMO comme étant un standard justifié de la pratique clinique.

1. Le sunitinib peut être considéré comme une option thérapeutique en première intention chez les patients présentant un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire;
2. Le sunitinib peut être considéré comme une alternative au sorafenib pour le traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique après un échec aux cytokines (sur la base des données d'efficacité d'études de phase II);
3. Malgré une efficacité limitée, le sunitinib peut être considéré comme une option thérapeutique pour le traitement du carcinome rénal présentant une histologie non à cellules claires.

4.3.1.4 Cancer Care Ontario

Le 30 avril 2009, CCO a publié un guide de recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de l'angiogénèse chez les patients atteints d'un carcinome rénal non opérable localement avancé ou métastatique [57]. La recommandation et l'énoncé portant sur l'utilisation du sunitinib sont :

1. Le sunitinib est recommandé pour le traitement de première intention chez les patients présentant un risque pronostique favorable ou intermédiaire sur la base d'une diminution de 58 % le risque de progression de la maladie ou de décès;
2. À ce jour, les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation séquentielle ou en combinaison de ces agents.

4.3.1.5 British Columbia Cancer Agency

Le 28 octobre 2008, la BCCA a publié une mise à jour de son guide sur le traitement du cancer du rein [58]. Les recommandations sont les suivantes :

1. Le sunitinib est le traitement de référence de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique;
2. Le sunitinib peut être considéré comme une alternative au sorafenib pour le traitement en deuxième intention après l'échec d'une thérapie par cytokine.

4.3.2. Revue systématique

Thompson Coon et al. ont publié en janvier 2010 une revue systématique pour évaluer l'efficacité clinique et le coût-efficacité de l'utilisation du sunitinib, du bévécizumab, du sorafenib et du temsirolimus dans le traitement du carcinome rénal métastatique [60]. La revue de la littérature a été effectuée jusqu'en février 2008 et s'est limitée aux revues systématiques, aux essais randomisés utilisant un groupe comparateur ainsi qu'aux études de phase II et abrégés de congrès si les informations étaient suffisantes pour juger de la qualité de l'étude. Pour le volet sunitinib, trois études ont été retenues [37, 42, 43]. En première intention de traitement, des bénéfices cliniquement et statistiquement significatifs ont été rapportés en faveur du sunitinib comparativement à l'IFN α en termes d'amélioration de la survie sans progression et de la réponse tumorale, doublant la survie médiane sans progression de cinq à dix mois. Les données sur la survie globale sont insuffisantes en raison du *crossover* à la suite des analyses intérimaires; toutefois, une tendance vers une amélioration de la survie globale en faveur du sunitinib a été rapportée. Le sunitinib a été associé à une incidence moins élevée d'effets indésirables que l'IFN α . Une comparaison indirecte a suggéré que le sunitinib est plus efficace que le bévécizumab en regard de la survie sans progression (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,50-0,89]) [37]. En deuxième intention de traitement, aucune étude comparative n'a été répertoriée mais deux essais de phase II suggèrent une certaine efficacité du sunitinib [42, 43]. Tous les essais cliniques inclus ont été réalisés chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante et dont la majorité avaient précédemment bénéficié d'une néphrectomie, présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un pronostic MSKCC favorable ou intermédiaire. Les patients avec des métastases cérébrales

étaient d'emblée exclus et peu de patients avec des métastases osseuses étaient inclus. Par conséquent, les auteurs mentionnent que la validité externe de ces résultats n'est pas établie.

Bhojani *et al.* ont publié en mai 2008 une revue systématique portant sur les toxicités associées au sunitinib, au sorafenib et au temsirolimus et sur leur prise en charge thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique [61]. Il n'y avait aucune limite de temps pour la période couverte par la revue. Au total, quinze études de phases I, II et III ont été retenues dont trois sont spécifiques au sunitinib [37, 43, 91]. Une comparaison des études pivots de phase III pour chacune des molécules a démontré un taux d'effets indésirables de grades 3 et 4 associés au sunitinib variant de < 1 % à 16 %. Le cumulatif des toxicités a révélé une incidence supérieure avec le sunitinib qu'avec le sorafenib ou le temsirolimus. Les auteurs concluent que la prévention, l'identification et la prise en charge des effets indésirables sont d'une importance majeure et permettent d'éviter des réductions de doses non nécessaires, lesquelles peuvent sous-estimer l'efficacité des traitements.

Coppin *et al.* de la *Cochrane Collaboration* ont publié en avril 2008 une revue systématique afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies ciblées pour le traitement du carcinome rénal avancé [62]. La période couverte par cette revue s'est étendue de janvier 2000 à décembre 2007 et seules les études randomisées contrôlées ont été retenues. Pour ce qui est du volet sunitinib, seule l'étude de phase III de Motzer *et al.* a été retenue [37]. Les données de cette étude démontrent qu'en première intention de traitement, le sunitinib améliore les chances de rémission, la survie sans progression et la qualité de vie comparativement à l'IFN α chez des patients atteints d'un carcinome rénal métastatique présentant une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un pronostic favorable ou intermédiaire. Les données de survie globale n'étaient pas disponibles au moment de la revue de la littérature.

4.3.3. Consensus d'experts

4.3.3.1 National Comprehensive Cancer Network

En 2010, le NCCN a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur le cancer du rein [63], lequel recommande que :

1. Le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de première intention pour le carcinome rénal récidivant ou de stade IV et non résécable, médicalement ou chirurgicalement, avec une histologie à cellules claires prédominante (recommandation de catégorie 1¹⁸) ou pour les types histologiques non à cellules claires (recommandation de catégorie 2A¹⁹);
2. Le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention ou plus pour le carcinome rénal métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante après l'échec d'une thérapie par cytokine (recommandation de catégorie 1) ou d'une thérapie avec un autre inhibiteur de tyrosines kinases, par exemple, le sorafenib ou le pazopanib (recommandation de catégorie 2A).

¹⁸Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de haut niveau.

¹⁹Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

4.3.3.2 European Organization for Research and Treatment of Cancer

En 2009, l'EORTC a publié une opinion d'experts sur le traitement du cancer du rein métastatique [64]. Selon les preuves disponibles, le groupe d'experts recommande que :

1. Le sunitinib soit le traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec un pronostic favorable ou intermédiaire (niveau de preuve 1b²⁰);
2. Le sunitinib soit une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec un mauvais pronostic (niveau de preuve 2²¹);
3. Le sunitinib soit une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines (aucun niveau de preuve).

4.3.3.3 Spanish Oncology Genitourinary Group

En 2009, le SOGUP a publié une revue de la littérature ainsi qu'un consensus d'experts sur le traitement du cancer du rein métastatique [65]. Toutes les recommandations sur les thérapies systémiques sont basées sur les données obtenues à partir des études de phase III publiées. Le groupe recommande que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec un pronostic favorable ou intermédiaire.

4.3.3.4 Canadian Kidney Cancer Forum 2009

En 2009, un groupe d'experts canadiens a tenu un forum sur le traitement du cancer du rein et a publié une mise à jour du consensus sur la prise en charge thérapeutique du cancer du rein localisé, localement avancé et métastatique [66] initialement paru en 2008 avec les notes explicatives et les niveaux de preuves [92]. Le consensus comprend les énoncés suivants :

1. Le sunitinib est le traitement de choix de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique (niveau de preuve 1b²²);
2. Le sunitinib est une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique présentant une histologie non à cellules claires (aucun niveau de preuve);
3. Le sunitinib est une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique réfractaire ou intolérant aux cytokines (aucun niveau de preuve);
4. Le sunitinib est une option thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique ayant progressé au sorafenib en première intention de traitement (aucun niveau de preuve);
5. Le sunitinib est une option thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique à histologie sarcomatoïde ou peu différencié ayant progressé à une thérapie de première intention précédente (aucun niveau de preuve).

4.3.3.5 Alberta Cancer Board

Alberta Cancer Board a publié en 2009 une mise à jour de son consensus d'experts sur le traitement du carcinome rénal [67], dans lequel les indications du sunitinib sont :

²⁰Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'un essai clinique randomisé de bonne qualité.

²¹Niveau de preuve 2 : preuve obtenue à partir 2a) d'une revue systématique d'études de cohorte et 2b) d'une étude de cohorte (ou d'un essai clinique randomisé de faible qualité).

²²Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'une étude randomisée de bonne qualité.

1. En première intention de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal localement avancé, non résécable ou métastatique;
2. En deuxième intention de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal localement avancé, non résécable ou métastatique n'ayant pas répondu à l'IFN α .

5. DISCUSSION

Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients atteints d'un carcinome rénal présentent déjà des métastases à distance et chez près du tiers des autres patients, celles-ci se développeront au cours du suivi. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis et est généralement difficile à traiter, d'autant plus que ces tumeurs sont considérées résistantes à la chimiothérapie. L'immunothérapie à base d'IFN α ou d'IL-2 en association avec la néphrectomie a été jusqu'à récemment la seule option pour le traitement de première intention du carcinome rénal métastatique, avec des taux de réponse inférieurs à 20 %, une survie à 5 ans d'environ 5 % et une toxicité non négligeable [19, 21, 23].

Le gène VHL, un gène impliqué dans la régulation de la sécrétion de ligands stimulant l'angiogénèse, est muté dans près de 70 % des cancers du rein [28]. Cette inactivation stimule la production de facteurs de croissance, plus spécifiquement le VEGF, le PDGF et leurs récepteurs, favorisant ainsi l'angiogénèse et la croissance tumorale [29]. Par conséquent, les anti-angiogéniques représentent une avancée majeure dans le traitement du cancer rénal métastatique. L'un d'eux est le malate de sunitinib (Sutent^{MC}), un inhibiteur de tyrosines kinases ciblant spécifiquement les récepteurs du VEGF et du PDGF. Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant à l'utilisation du sunitinib dans le traitement du cancer du rein métastatique, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

5.1. Efficacité

5.1.1. Sunitinib en première intention

Une étude de phase III randomisée, multicentrique et internationale répondant aux critères d'inclusion du présent guide a comparé l'efficacité et l'innocuité du sunitinib et de l'IFN α comme traitement de première intention chez 750 patients atteints d'un cancer du rein métastatique [37, 38]. La mise à jour des résultats a démontré une amélioration du taux de réponse objective (47 % contre 12 %, $p < 0,001$) et de la survie médiane sans progression (11 contre 5 mois; HR = 0,42 [IC 95 % : 0,31-0,54]; $p < 0,001$) en faveur du sunitinib. Dans les analyses de survie globale selon le principe en intention de traiter, la différence de survie en faveur du sunitinib (26,4 contre 21,8 mois; HR = 0,821 [IC 95 % : 0,673-1,001]; $p = 0,051$) n'atteint pas le seuil de signification standard prédéterminé pour l'analyse statistique primaire avec le test du log-rank non stratifié ($p = 0,05$). Il est intéressant de constater que, malgré une incidence plus élevée d'effets indésirables de tous grades confondus dans le groupe sunitinib, les patients ont tout de même rapporté une meilleure qualité de vie qu'avec l'IFN α [37-40].

L'étude réalisée par Motzer *et al.* [37] est de bonne qualité, possède une puissance élevée et les analyses de la survie sans progression et de la réponse tumorale ont été réalisées par un comité central indépendant en simple insu. Une des limites de l'étude concerne la difficulté d'interprétation des analyses de survie à long terme, compte tenu du fait que les patients dont la maladie avait progressé sous IFN α ont pu bénéficier du sunitinib (7 %), à la suite de l'atteinte de l'objectif primaire de survie sans progression lors de l'analyse intérimaire. À cet égard, une analyse exploratoire excluant les patients qui ont changé de groupe a démontré une survie globale significativement plus longue dans le groupe sunitinib que dans le groupe IFN α (26,4 contre 20,0 mois, $p = 0,036$) et a également démontré que le *crossover* et les traitements reçus après l'étude étaient des facteurs confondants [38].

Les patients inclus présentaient une tumeur avec une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieurement et présentaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification de MSKCC. Le bénéfice en faveur du sunitinib semble être observé dans tous les sous-groupes évalués. Cependant, certains comprennent un faible nombre de patients, notamment les patients avec un mauvais pronostic, et la qualité des données

actuelles ne permet pas de statuer sur la validité externe des résultats obtenus pour ces sous-groupes de patients.

Une récente étude populationnelle rétrospective de tous les patients atteints d'un cancer rénal métastatique en Colombie-Britannique ayant été traités avec l'IFN α ou le sunitinib a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale médiane en faveur du sunitinib (17,3 contre 8,7 mois, $p = 0,004$) [93]. Ce bénéfice a également été observé chez les patients présentant un mauvais pronostic. Lorsqu'ajusté pour le profil pronostique MSKCC, le risque de décès des patients du groupe sunitinib était réduit de moitié comparativement à celui du groupe IFN α (HR = 0,49 [IC 95 % : 0,31-0,76]; $p = 0,001$). Les auteurs concluent que cette étude rétrospective confirme l'efficacité du sunitinib et un profil de toxicité acceptable chez une population atteinte d'un cancer du rein métastatique représentative de la pratique clinique.

Les essais cliniques, lignes directrices et étude populationnelles répertoriés proposent l'utilisation du sunitinib en première intention de traitement du cancer rénal métastatique; toutefois, la qualité des preuves cliniques appuie surtout son utilisation chez le groupe de patients présentant des facteurs pronostiques MSKCC favorables ou intermédiaires.

5.1.2. Sunitinib en deuxième intention

En deuxième intention de traitement, l'immunothérapie a été associée à un taux de réponse de moins de 5 % [94]. L'efficacité du sunitinib pour le traitement de deuxième intention du cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines a été démontrée dans deux études de phase II multicentriques bien construites [42, 43] et une étude de cohorte [44]. Les patients inclus dans les deux études de phase II de Motzer *et al.* présentaient des caractéristiques de base similaires à l'exception de différences dans la proportion de patients présentant une histologie à cellules claires et ayant bénéficié d'une néphrectomie précédente. Des devis similaires ont permis une analyse combinée, laquelle a démontré un taux de réponse partielle de 42 %, un taux de stabilisation de la maladie de trois mois et plus de 24 %, et une survie sans progression de 8,2 mois [43].

Pour le traitement du cancer rénal métastatique réfractaire au bévacicumab, l'étude de phase II de Rini *et al.* a démontré que le sunitinib possède une certaine efficacité, avec un taux de réponse objective de 23 %, une survie médiane sans progression de 30,4 semaines et une survie globale de 47,1 semaines [46]. L'interprétation et l'extrapolation de ces résultats sont toutefois difficiles en raison de l'absence d'un groupe comparateur et de la faible puissance des études.

5.1.3. Utilisation compassionnelle

Une récente étude d'utilisation compassionnelle internationale et multicentrique a démontré l'efficacité du sunitinib en traitement de première et de deuxième intention chez plus de 3 000 patients atteints d'un carcinome rénal métastatique inadmissibles aux essais cliniques avec un taux de contrôle de la maladie de 75 %, une survie médiane sans progression de 10,9 mois, une survie globale médiane de 18,4 mois et un profil de toxicité acceptable [48]. Des analyses de sous-groupes ont démontré des résultats d'efficacité encourageants chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge de 65 ans et plus, la présence de métastases cérébrales, une histologie non à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 2/3.

5.2. Bénéfice des autres molécules dans le traitement du cancer du rein métastatique

En plus du sunitinib, plusieurs traitements anti-angiogéniques tels que le sorafenib, le bévacicumab en combinaison avec l'IFN α , le temsirolimus, l'everolimus ainsi que le pazopanib ont montré une efficacité

dans la prise en charge du cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante au cours d'essais cliniques de haut niveau de preuve.

Le sorafénib (Nexavar^{MC}, Bayer Inc.) inhibe principalement les kinases RAF et les récepteurs du VEGF et du PDGF et c-kit. En première intention de traitement, une récente étude de phase II randomisée n'a démontré aucune différence quant à la survie médiane sans progression (5,7 contre 5,6 mois; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,61-1,27]; p = 0,504) et à l'incidence d'effets indésirables entre le sorafénib et l'IFN α chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante et présentant un statut pronostique intermédiaire ou mauvais [95]. Pour le traitement de deuxième intention du carcinome rénal à cellules claires réfractaire aux cytokines, l'étude de phase III TARGET a démontré une amélioration significative de la survie médiane sans progression en faveur du sorafénib comparativement au placebo avec une diminution du risque de progression de 56 % (5,5 contre 2,8 mois; HR = 0,44 [IC 95 % : 0,35-0,55]; p < 0,001) et une augmentation des effets indésirables [74]. Les données finales de la population en intention de traiter ont montré une survie globale médiane similaire entre les deux groupes (17,8 contre 15,2 mois; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,74-1,04]; p = 0,0146) [96]. Toutefois, un avantage de survie en faveur du sorafénib a été démontré lorsque les patients initialement assignés au placebo qui ont reçu le sorafénib ont été censurés (17,8 contre 14,3 mois; HR = 0,78 [IC 95 % : 0,62-0,97]; p = 0,029). Dans cette étude, les patients présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG favorable et un statut pronostique MSKCC intermédiaire ou mauvais.

Le bévacicumab (Avastin^{MC}, Hoffmann-La Roche Limitée) est un anticorps humanisé contre le VEGF et est indiqué comme une option thérapeutique en première intention en combinaison avec l'IFN α sur la base de deux études de phase III randomisées ayant démontré une amélioration de la survie médiane sans progression (10,2 contre 5,4 mois; HR = 0,62 [IC 95 % : 0,52-0,75]; p < 0,0001 et 8,5 contre 5,2 mois; HR = 0,67 [IC 95 % : 0,57-0,79]; p < 0,0001) et du taux de réponse globale (31 % contre 13 % et 25,5 % contre 13,1 %; p < 0,0001) en faveur de l'ajout du bévacicumab à l'IFN α comparativement à l'IFN α seul [71, 97]. Les patients recrutés présentaient une histologie à cellules claires prédominante, un statut de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 70 %, un statut pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire et la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie précédente. Les données matures de survie globale de ces deux études ont été récemment publiées et n'ont démontré aucun avantage significatif de survie globale en faveur du bévacicumab combiné à l'IFN α comparativement à l'IFN α seul (23,3 contre 21,3 mois; HR = 0,91 [IC 95 % : 0,76-1,01]; p = 0,3360 et 18,3 contre 17,4 mois, p = 0,097) [98, 99].

Une autre approche est l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse via l'inhibition de la kinase mTOR avec le temsirolimus (Torisel^{MC}, Wyeth Inc.) et l'évérolimus (Afinitor^{MC}, Novartis). Une étude de phase III chez 626 patients a démontré des avantages de survie globale médiane (10,9 contre 7,3 mois; HR = 0,73 [IC 95 % : 0,58-0,92]; p < 0,008) et de survie médiane sans progression (5,5 contre 3,1 mois, p < 0,001), ainsi qu'une diminution des effets indésirables graves (p = 0,02) en faveur du temsirolimus comparativement à l'IFN α pour le traitement de première intention du carcinome rénal métastatique [76]. La majorité des patients présentaient une histologie à cellules claires (80 %) et un pronostic MSKCC défavorable (74 %), et près des deux tiers avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieurement. La qualité des données fait du temsirolimus un agent à considérer pour le traitement de première intention chez ce groupe de patients. Une récente étude de phase III a démontré une diminution du risque de progression de la maladie de 70 % (HR = 0,30 [IC 95 % : 0,22-0,40]; p < 0,0001) et une amélioration de la survie médiane sans progression avec l'évérolimus comparativement au placebo (4,0 contre 1,9 mois) pour le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé à une thérapie anti-VEGF [100].

Le pazopanib (Votrient^{MC}, GlaxoSmithKline) est un inhibiteur de l'angiogénèse ciblant spécifiquement les récepteurs du VEGF et du PDGF et c-Kit. Récemment, l'efficacité du pazopanib a été démontrée dans le traitement du carcinome rénal métastatique. En janvier 2010, une étude de phase II a rapporté l'activité du pazopanib chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique non traité ou réfractaire aux cytokines ou au bévacizumab, avec un taux de réponse globale de 35 % et une survie médiane sans progression de 52 semaines [101]. Un mois plus tard, une étude de phase III randomisée a confirmé l'efficacité du pazopanib comparativement à un placebo en regard de la survie médiane sans progression (9,2 contre 4,2 mois; HR = 0,46 [IC 95 % : 0,34-0,62]; $p < 0,0001$) et du taux de réponse objective (30 % contre 3 %, $p < 0,001$) [102]. L'avantage de survie sans progression avec le pazopanib a également été démontré chez les patients n'ayant reçu aucun traitement précédent (11,1 contre 2,8 mois; HR = 0,40 [IC 95 % : 0,27-0,60]; $p < 0,0001$) et chez ceux ayant reçu une immunothérapie précédente (7,4 contre 4,2 mois; HR = 0,54 [IC 95 % : 0,35-0,84]; $p < 0,001$). Une étude de comparaison avec le sunitinib en première intention est en cours.

D'autres molécules, comme le lapatinib (Tykerb^{MC}, GlaxoSmithKline) et l'axitinib (AG-013736, Pfizer Inc.), sont à l'étude, les deux étant des inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant différents récepteurs plus spécifiquement. Les données préliminaires semblent démontrer une certaine efficacité de ces deux agents pour le traitement du cancer du rein métastatique [103-105].

Étant donné l'absence d'étude prospective comparative entre ces divers agents, il est difficile de statuer sur la supériorité d'un traitement en particulier pour les différents groupes de patients atteints d'un cancer du rein métastatique. Ces recommandations sont donc souvent faites sur la base des preuves disponibles et non de la démonstration claire de la supériorité d'une molécule par rapport à une autre.

5.3. Sunitinib et les types histologiques

À ce jour, la majorité des patients inclus dans les essais pivots présentaient une histologie à cellules claires. Ainsi, les données disponibles sur l'efficacité du sunitinib dans les autres types histologiques sont limitées. Une étude rétrospective multicentrique a montré une activité antitumorale du sunitinib et du sorafenib chez 53 patients présentant une histologie papillaire ou chromophobe [106]. Chez toute la cohorte, un taux de réponse partielle de 10 % et un taux de maladie stable de 68 % ont été rapportés. Chez les patients traités avec le sunitinib et présentant une histologie papillaire et chromophobe, la survie médiane sans progression a été de 11,9 et de 8,9 mois, respectivement. Le taux de réponse a été de 17 % chez les patients présentant une histologie papillaire et ayant été traités avec le sunitinib. Les toxicités associées aux traitements ont été similaires à celles rapportées chez les patients avec une histologie à cellules claires, incluant principalement la fatigue, l'éruption cutanée et la diarrhée.

Parmi les 4 371 patients évalués dans l'étude d'utilisation compassionnelle de Gore *et al.* [48], 588 (13 %) présentaient une histologie non à cellules claires. Chez ces derniers, le taux de réponse objective a été de 11 %, le taux de maladie stable pour une durée de 3 mois et plus a été de 57 %, la survie médiane sans progression a été de 7,8 mois et la survie globale médiane a été de 13,4 mois. Les auteurs concluent que les résultats d'efficacité et de toxicité des patients présentant une histologie non à cellules claires étaient similaires à ceux de toute la cohorte.

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une tumeur peu fréquente, peu différenciée, de haut grade de malignité et au pronostic défavorable. Une étude rétrospective a suggéré l'activité clinique de thérapies anti-VEGF (sunitinib, sorafenib ou bévacizumab) chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique avec une différenciation sarcomatoïde [107]. Les réponses partielles étaient limitées aux patients présentant une histologie à cellules claires et moins de 20 % de la composante sarcomatoïde. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient de 5,3 et de 11,8 mois, respectivement.

La nature rétrospective des études portant sur les autres types histologiques ne permet pas d'extrapoler le bénéfice du sunitinib dans le traitement du cancer du rein métastatique présentant une histologie non à cellules claires. Par conséquent, les preuves disponibles à ce jour et les lignes directrices répertoriées supportent l'utilisation du sunitinib dans le traitement du cancer du rein métastatique à cellules claires.

5.4. Innocuité

Comme décrit dans les études retenues dans le cadre du présent guide, les effets indésirables associés au sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique sont généralement légers à modérés; les plus fréquents sont la fatigue, les troubles digestifs (nausée, diarrhée et stomatite), les toxicités hématologiques (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie et anémie), l'hypothyroïdie, les événements cardiovasculaires incluant l'hypertension artérielle ainsi que les toxicités cutanées, particulièrement le syndrome main-pied. Il est important de mentionner que l'asthénie documentée dans les études de phase II et III a été rapportée avant que ne soit documenté le taux élevé d'hypothyroïdie causée par le sunitinib. Puisque les études indiquent que la majorité des effets indésirables sévères semblent réversibles avec l'arrêt de traitement, une surveillance continue, notamment des fonctions thyroïdiennes et cardiovasculaires, est donc nécessaire sous traitement avec le sunitinib et un traitement approprié doit être administré dès l'apparition des symptômes pour éviter l'arrêt de la thérapie. Plusieurs publications ou recommandations d'experts révisent la prise en charge et le suivi du traitement des effets indésirables associés au sunitinib, notamment un groupe d'experts oncologues canadiens [108].

5.5. Interactions médicamenteuses

Le sunitinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Puisqu'il existe un risque d'interactions avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de cette isoenzyme, il est recommandé de ne pas administrer le sunitinib en concomitance avec ces médicaments. Les données cliniques disponibles démontrent que le sunitinib a un effet sur les intervalles QT et la fréquence cardiaque. Par conséquent, il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante du sunitinib et d'un autre médicament pouvant prolonger l'intervalle QT et de faire preuve de prudence dans le cas où une telle association est prescrite [34].

Le regroupement des pharmaciens en oncologie a élaboré en mars 2009 un guide d'administration pour l'utilisation du sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique décrivant notamment l'ajustement posologique, la prise en charge des effets indésirables, le monitoring et les interactions médicamenteuses [109].

5.6. Questions en suspens

Diverses questions concernant le rôle du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique doivent être abordées notamment le bénéfice clinique chez les patients présentant un mauvais pronostic, des métastases cérébrales ou une histologie non à cellules claires. De même, la posologie optimale, le rôle de l'utilisation combinée ou séquentielle, les toxicités à long terme, la place du sunitinib en traitement adjuvant et les comparaisons avec les autres agents anti-angiogéniques méritent d'être évaluées. Des études sont actuellement en cours pour tenter de répondre à plusieurs de ces questions.

6. CONCLUSION

En traitement de première intention, le sunitinib s'est avéré plus efficace que l'IFN α avec une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale chez des patients atteints de cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires. En traitement de deuxième intention, les données actuelles démontrent une activité clinique du sunitinib, mais l'ampleur du bénéfice clinique n'est pas bien connue compte tenu de l'absence de groupe comparateur et d'étude de phase III. Pour les types histologiques autres que cellules claires, l'impact clinique du sunitinib reste à préciser, considérant que les données actuelles d'efficacité de la molécule ne portent que sur un faible nombre de patients et majoritairement sur des données rétrospectives ou provenant d'études d'accès compassionnel. L'incidence non négligeable d'effets indésirables de grades 3 et 4 nécessite un suivi rigoureux des patients traités avec cette molécule.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le sunitinib soit considéré comme le traitement standard de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique présentant une histologie à cellules claires et un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification de MSKCC et qu'il soit considéré comme une option thérapeutique chez les patients avec un pronostic défavorable (recommandation de grade A);
2. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les rares patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités en première intention avec des cytokines et qui sont intolérants au sorafenib (recommandation de grade B);
3. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique en traitement de première intention chez les rares patients présentant une histologie non à cellules claires (recommandation de grade D).

L'incidence cliniquement significative notamment d'hypothyroïdie, d'hypertension artérielle, de syndrome main-pied et dans une moindre mesure de cardiotoxicité, ainsi que le potentiel d'interactions médicamenteuses associées à l'administration du sunitinib impliquent un suivi rigoureux des patients par une équipe interdisciplinaire et ayant l'expérience spécifique du suivi et du traitement de cette pathologie ainsi que de l'utilisation du sunitinib.

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer 2010. Toronto: Société canadienne du cancer, 2010.
2. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008;54(1):133-140.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865-875.
5. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):987-989.
6. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477-2490.
7. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-2771.
8. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649-1657.
9. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193-205.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530-2540.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-296.
12. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832-841.
13. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-970.
14. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JRJ, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-1659.
15. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071-1076.
16. Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, Widmer H, Montorsi F, Patard J, Karakiewicz PI. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342-346.
17. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(2):408-417.
18. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000;27(2):177-186.

19. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T, The Groupe Francais d'Immunothérapie. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272-1278.
20. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-141.
21. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1):CD001425.
22. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3127-3132.
23. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1928-1935.
24. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003;226(1):33-46.
25. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85-90.
26. Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, Nagashima Y, Kitamura H, Latif F, Zbar B, Lerman MI, Yao M. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2852-2855.
27. Kondo K, Yao M, Yoshida M, Kishida T, Shuin T, Miura T, Moriyama M, Kobayashi K, Sakai N, Kaneko S, Kawakami S, Baba M, Nakaigawa N, Nagashima Y, Nakatani Y, Hosaka M. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34(1):58-68.
28. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4991-5004.
29. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1028-1043.
30. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, Schreck RE, Abrams TJ, Ngai TJ, Lee LB, Murray LJ, Carver J, Chan E, Moss KG, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Blake RA, Sun L, Tang C, Miller T, Shirazian S, McMahon G, Cherrington JM. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):327-337.
31. U. S. Food and Drug Administration, 2007, <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/sunitinib.htm>.
32. U. S. Food and Drug Administration, 2006, <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01302.html>.
33. European Medicines Agency, rapport européen public d'évaluation (EPAR), 2008, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/068706fr1.pdf>.
34. Santé Canada, liste des avis de conformité 2006, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sutent_dhcpl_lapds_102788_f.pdf.

35. Pfizer Canada Inc. monographie de produit - SUTENT, 2006, <http://www.pfizer.ca/french/our%20products/prescription%20pharmaceuticals/default.asp?s=1&id=32&doc=frmonograph>.
36. Santé Canada, liste des avis de conformité 2008, consulté en ligne <http://205.193.93.51/NocWeb/viewnocf.jsp?noc=knjc>.
37. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik 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;356(2):115-124.
38. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-3590.
39. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3763-3769.
40. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-[alpha] in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer* 2010;102(4):658-664.
41. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perrin D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9(34).
42. 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;24(1):16-24.
43. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516-2524.
44. Herrmann E, Bierter S, Gerss J, Köpke T, Hertle L, Wülfing C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. *Oncology* 2008;74(3-4):216-222.
45. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Wilding G. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178(5):1883-1887.
46. Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, Hutson TE, Margolin K, Harmon CS, DePrimo SE, Kim ST, Chen I, George DJ. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3743-3748.
47. Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, Fountzilas G, Peschel C, Flodgren P, Maneval EC, Chen I, Vogelzang NJ. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4068-4075.
48. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757-763.

49. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-2285.
50. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
51. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(1):11-19.
52. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10(10):967-974.
53. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, Schoffski P. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99(3):448-454.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 169. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. March 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA169Guidance.pdf>.
55. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 178. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. August 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA178Guidance1.pdf>.
56. Escudier B, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):81-82.
57. Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, Jewett M, MacKenzie M, Segal R, Winquist E, and the Genitourinary Cancer Disease Site Group. The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendations. Program in evidence-based care, Cancer Care Ontario, April 30, 2009.
58. British Columbia Cancer Agency, Kidney cancer - 5. Management, mise à jour 28 octobre 2008, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Genitourinary/Kidney/Management/default.htm>.
59. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC, European Association of Urology. Guidelines on renal cell carcinoma 2010, consulté en ligne le 7 mai 2010, <http://www.uroweb.org/?id=218&gid=4>.
60. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(2):1-184, iii-iv.
61. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53(5):917-930.
62. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008;(Issue 2):Art. No.: CD006017.
63. National Comprehensive Cancer Network, Kidney cancer V.2.2010, Consulté en ligne http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf.
64. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(5):765-773.

65. Bellmunt J, Calvo E, Castellano D, Climent MA, Esteban E, García del Muro X, González-Larriba JL, Maroto P, Trigo JM. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(Suppl 1):S1-S13.
66. Canadian Kidney Cancer Forum 2009. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update. *Can Urol Assoc J* 2009;3(3):200-204.
67. Alberta Health Services, Clinical practice guideline - Renal Cell Carcinoma, june 2009, consulté en ligne http://www.cancerboard.ab.ca/NR/rdonlyres/73005CB0-8E37-482D-B4E8-326B65FB7B1F/0/GU_003RenalcellcarcinomaFINALJune2009.pdf.
68. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-216.
69. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
70. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, George J, Bro WP, Kelly C, Bukowski R. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006;4(4):191-199.
71. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filippek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Grusfeld A, Moore N, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-2111.
72. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-434.
73. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena D, Ou S, Taylor S, Tanguay S, Dutcher J, Small EJ. CALGB 90206: a phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancers Symposium* 2008; Abstract 350.
74. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.
75. Szczyluk C, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Hutson TE, Bukowski RM, Scheuring UJ, Burk K, Escudier B. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I* 2007;25(18S-June 20 supplement):5025.
76. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, the Global Arcc Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-2281.
77. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-691.
78. Porta C, Szczyluk C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason GA, Oudard S, Lee S, Carteni G, Hariharan S, Gore ME. Short- and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008;26(May 20 suppl):abstract 5114.

79. 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;368(9544):1329-1338.
80. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-3410.
81. Srinivas S, Gillessen S, Hamenberg U, De Mulder PH, Fountzilas G, Vogelzang N, Peschel C, Flodgren P, Escudier B. Continuous daily administration of sunitinib in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma: Updated results. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S June 20 Supplement):abstract 5040.
82. Rini BI, George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, Margolin K, Hutson TE, Baum CM. Efficacy and safety of sunitinib malate (SU11248) in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2006;24(18 S June 20 Supplement):abstract 4522.
83. Gore ME, Oudard S, Bjarnason G, Castellano D, Szczyluk C, Mainwaring PN, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment in an expanded access trial with subpopulation analysis. 43rd ASCO Annual Meeting; 2007 abstract 237.
84. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, Lehman M, Adams BJ, Bello CL, DePrimo SE, Baum CM, Miller KD. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1810-1816.
85. Choong NW, Cohen EE, Kozloff MF, Taber D, Wade JL, Hu S, Ivy SP, Nichols K, Dekker A, Vokes EE. Phase II trial of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl):abstract 6064.
86. George S, Casali PG, Blay J, Le Cesne A, Tyler AR, Quigley MT, Tassell V, Baum CM, Demetri GD. Phase II study of sunitinib administered in a continuous daily dosing regimen in patients (pts) with advanced GIST. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2006;24(18S, June 20 supplement):abstract 9532.
87. Brahmer JR, Govindan R, Novello S, Rosell R, Belani CP, Atkins JN, Gillenwater HH, Tye L, Chao R, Socinski MA. Efficacy and safety of continuous daily sunitinib dosing in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase II study. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S, June 20 supplement):abstract 7542.
88. Bellmunt J, Maroto P, Mellado B, Carles J, Calvo E, Alcaraz A, Placer J, Villaviciencio H, Grande E, Albanell J. Phase II study of sunitinib as first line treatment in patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. ASCO Genitourinary Cancer Symposium; San Francisco, CA, USA; Feb 14-16 2008; Abstract 291.
89. O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hollis DR, Bekaii-Saab TS, Pluard T, Duffy A, Overcash F, Ivy SP, M GR. A phase II trial of sunitinib (S) in previously-treated pancreas adenocarcinoma (PAC), CALGB 80603. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 supplement):Abstract 4515.
90. Ravaud A, de la Fouchardière C, Courbon F, Asselineau J, Klein K, Nicoli-Sire P, Bournaud C, Delord J, Weryha G, Catargi B. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 supplement):Abstract 6058.
91. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.

92. Canadian Kidney Cancer Forum 2008. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2(3):175-182.
93. Heng DY, Chi KN, Murray N, Jin T, Garcia JA, Bukowski RM, Rini BI, Kollmannsberger C. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009;115(4):776/783.
94. Escudier B, Chevreau C, Lasset C, Douillard JY, Ravaud A, Fabbro M, Caty A, Rossi JF, Viens P, Bergerat JP, Savary J, Negrier S. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J Clin Oncol* 1999;17(7):2039-2043.
95. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1280-1289.
96. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hoflana G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-3318.
97. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-5428.
98. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144-2150.
99. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137-2143.
100. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-456.
101. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(3):475-480.
102. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-1068.
103. Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, von der Maase H, Zantl N, Harper P, Rolland F, Audhuy B, Machiels JP, Petavy F, Gore M, Schoffski P, El-Hariry I. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2285-2291.
104. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liao KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975-984.

105. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4462-4468.
106. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127-131.
107. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, Garcia JA, Aydin H, Zhou M, Bukowski RM, Rini BI. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(2):235-241.
108. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1(2 Suppl):S41-S54.
109. Regroupement des pharmaciens en oncologie. Guide d'administration. Recommandations pour la prise en charge des effets indésirables du malade de sunitinib (Sutent^{MD}) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Mars 2009. Consulté en ligne <http://www.geog.com>.
110. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.

ANNEXE I : NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [110]

ANNEXE II : SUNITINIB EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
Motzer et al., 2007 [37]	<u>Recrutement</u> : août 2004-octobre 2005, 101 centres en Australie, Brésil, Canada, Europe et Etats-Unis	A) Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., cycle de 6 sem. (4 sem. de tx et 2 sem. sans tx), ↓ à 37,5-25 mg/jr selon type/sévérité des effets indésirables	750 A : 375 B : 375 (360)*	<i>Selon le comité indépendant¹, analyse en intention de traiter (n, A=335, B=327)</i> <u>Taux de réponse (A vs B)</u> : - RO : 31% (IC 95% : 26-36 %) vs 6% (IC 95% : 4-9 %), (p<0,001), toutes des RP - MS : 48% vs 49% - MP ou non évaluée : 21% vs 45% <i>Selon les investigateurs (n, A=374, B=373)</i> <u>Taux de réponse (A vs B)</u> : - RO : 37% vs 9% (p<0,001) - MS : 47% vs 57% - MP ou non évaluée : 16% vs 34%	<i>Selon le comité indépendant, analyse en intention de traiter</i> <u>SSP méd. (A vs B)</u> : 11 (IC 95% : 10-12) vs 5 mois (IC 95% : 4-6), HR=0,42 (IC 95% : 0,32-0,54); p<0,001; bénéfice observé dans tous les sous-groupes <u>Survie globale (A vs B)</u> : - méd. ≠ atteinte - décès : 13% vs 17%, HR=0,65 (IC 95% : 0,45-0,94); p=0,02 ² <u>SSP méd. pour les groupes pronostiques MSKCC (A vs B)</u> : - favorable : ≠ atteinte vs 8 mois, HR=0,37 [IC 95% : 0,21-0,64]) - intermédiaire : 11 vs 4 mois, HR=0,39 (IC 95% : 0,28-0,54) - mauvais : 4 vs 1 mois, HR=0,53 (IC 95% : 0,23-1,23) <i>Selon les investigateurs</i> <u>SSP méd. (A vs B)</u> : 11 (IC 95% : 8-14) vs 4 mois (IC 95% : 4-5), HR=0,42 (IC 95% : 0,33-0,52); p<0,001	<i>Analyse per protocole</i> La majorité des effets indésirables (tous grades confondus) étaient plus fréquents A vs B . La proportion de patients ayant rapporté des effets de grade 3 ou 4 était relativement petite. <u>Grade 3 ou 4 non hématologique (A vs B, p<0,05)</u> : - hypertension : 8% vs 1% - fatigue : 7% vs 12% - diarrhée : 5% vs aucun cas - syndrome main-pied : 5% vs aucun cas - vomissement : 4% vs 1% - ↓ FEVG : 2% vs 1% (p=ns) <u>Grade 3 ou 4 hématologique (A vs B, p<0,05)</u> : - ↑ lipase : 16% vs 6% - neutropénie : 12% vs 7% - lymphopénie : 12% vs 22% - ↑ acide urique : 12% vs 8% (p=ns) - thrombocytopénie : 8% vs aucun cas - leucopénie : 5% vs 2% - ↑ amylase : 5% vs 3% <u>Qualité de vie - moyenne des scores (A vs B, p<0,001)</u> : - FACT-G total : 82,34 vs 76,76 • physique : 21,28 vs 19,87 • social/familial : 23,54 vs 22,34 • émotionnel : 18,32 vs 17,54 • fonctionnel : 18,98 vs 17,00 - FKSII-15 total : 45,34 vs 42,07 - FKSII-DRS : 29,36 vs 27,37 → meilleure qualité de vie en faveur de A
Phase III multicentrique	<u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, histologie à cellules claires confirmée, indice fonctionnel de l'ECOG 0/1, aucune thérapie systémique précédente, lésion mesurable et fonctions hématologique, de coagulation, rénale, hépatique et cardiaque adéquates <u>Critères d'exclusion</u> : M cérébrales, hypertension non contrôlée, antécédent de problème cardiovasculaire dans les 12 derniers mois	B) IFNα : 3 MU 1 ^e sem., 6 MU 2 ^e sem. puis 9 MU, s.c., 3x/sem. (journées non consécutives), ↓ à 6-3 MU 3x/sem. selon type/sévérité des effets indésirables <u>Durée méd. (A et B)</u> : 6 (1-15) et 4 mois (1-13) <u>Tx continu en date d'analyse (A et B)</u> : 66% (248/375) et 34% (126/375) <u>Causes d'arrêt de tx (A vs B)</u> : - MP : 25% vs 45% (p<0,001) - effets indésirables : 8% vs 13% (p=0,05) - retrait du consentement : 1% vs 8% (p<0,001) - non respect du protocole : <1% chacun				
Données probantes de niveau I						
Analyse intérimaire						
	<u>Randomisation</u> : - ratio 1 : 1 - stratification selon • niveau de base de LDH : >1.5 vs ≤1.5x LSN • indice fonctionnel de l'ECOG : 0 vs 1 • néphrectomie précédente : oui vs non - permutation par bloc de 4 <u>Sexe (A et B)</u> : - homme : 71% et 72% - femme : 29% et 28% <u>Âge méd. (A et B)</u> : 62 (27-87) et 59 ans (34-85) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B)</u> : - 0 : 62% et 61% - 1 : 38% et 39%					

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
	<u>Tx précédents (A et B) :</u> - néphrectomie : 91% et 89% - Rtx : 14% chacun <u>Localisation des M (A et B) :</u> - poumon : 78% et 79% - foie : 26% et 24% - os : 30% chacun - ganglions : 58% et 53% <u>Nombre de sites M (A et B) :</u> - 1 : 15% et 19% - 2 : 28% et 30% - ≥3 : 57% et 51% <u>Catégorie de risque pronostique MSKCC (A et B)³ :</u> - favorable : 38% et 34% - intermédiaire : 56% et 59% - mauvais : 6% et 7%					
Motzer et al., 2009 [38] Phase III multicentrique Données probantes de niveau I Mise à jour de [37]	Crossover B→A : 7% (25/375; 10 pts tx actif A en date d'analyse)	<u>Durée méd.(A et B) :</u> 11 (<1-41) et 4 mois (<1-40) <u>Tx actif en date d'analyse (A et B) :</u> 14% (52/) et 2% (6/) <u>↓ dose (A et B) :</u> 50% et 27% <u>Causes d'arrêt de tx (A et B) :</u> - MP : 60% et 65% - effets indésirables : 19% et 23% - retrait du consentement : 6% et 10% - autres : 2% et 1%	750 A : 375 B : 375 (360)*	<i>Selon les investigateurs, analyse en intention de traiter</i> <u>Taux de réponse (A vs B) :</u> - RO : 47% (IC 95% : 42-52%) vs 12% (IC 95% : 9-16%), p<0,001 - RC : 3% vs 1% - RP : 44% vs 11% - MS : 40% vs 54% - MP : 7% vs 18% - non évaluée ou donnée manquante : 6% vs 15%	<u>SSP méd. (A vs B) :</u> 11 (IC 95% : 11-13) vs 5 mois (IC 95% : 4-6), HR=0,539 (IC 95% : 0,451-0,643); p<0,001 <u>Survie globale méd. (A vs B) :</u> 26,4 (IC 95% : 23,0-32,9) vs 21,8 mois (IC 95% : 17,9-26,9), HR=0,821 (IC 95% : 0,673-1,001) - test log-rank : p=0,051 - test Wilcoxon : p=0,013 - test log-rank stratifié : HR=0,818 (IC 95% : 0,669-0,999); p=0,049 <u>Décès (A et B) :</u> 23 et 20 <u>Causes de décès (n=1 chacun) :</u> - A : MP (n=19), insuffisance rénale aiguë, hémorragie gastrique, insuffisance respiratoire, mort subite - B : MP (n=15), maladie cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire, hémorragie cérébrale, hémorragie	<u>Grades 3 et 4 non hématologiques (A vs B, p<0,05) :</u> - hypertension : 12% vs 1% - fatigue : 11% vs 13% (p=ns) - diarrhée : 9% vs 1% - syndrome main-pied : 9% vs 1% - asthénie : 7% vs 4% - nausée : 5% vs 1% - vomissement : 4% vs 1% - ↓ FEVG (grade 3) : 3% vs 1% (p=ns) <u>Grades 3 et 4 hématologiques (A vs B, p<0,05) :</u> - neutropénie : 18% vs 9% - lymphopénie : 18% vs 26% - ↑ lipase : 18% vs 8% - ↑ acide urique : 14% vs 8% - thrombocytopénie : 9% vs 1% - leucopénie : 8% vs 2% - anémie : 8% vs 6% (p=ns) - ↑ amylase : 6% vs 3% (p=ns) - hypophosphatémie : 6% vs 6% (p=ns) <u>Hypothyroïdie :</u> - tous grades : 14% vs 2%

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
					intracrânienne	- grade 3 : 2% vs <1%
					<u>Décès reliés au tx (A et B) : 1 et 2</u>	
					<u>Facteurs prédictifs d'une meilleure survie :</u>	
					- indice fonctionnel de l'ECOG 0 vs 1 : HR=0,515 (IC 95% : 0,417-0,636); p<0,0001	
					- Hb $\geq$ vs < LIN : HR=0,504 (IC 95% : 0,401-0,634); p<0,0001	
					- délai entre Dx et tx $\geq$ vs < 1 an : HR=0,574 (IC 95% : 0,461-0,715); p<0,0001	
					- calcium corrigé $\leq$ vs > 10 mg/dl : HR=0,466 (IC 95% : 0,327-0,664); p<0,0001	
					- phosphatase alcaline $\leq$ vs > LSN : HR=0,676 (IC 95% : 0,542-0,844); p=0,0005	
					- LDH $\leq$ vs > 1,5x LSN : HR=0,500 (IC 95% : 0,337-0,742); p=0,0006	
					- nombre de sites M 1 vs $\geq$ 2 : HR=0,664 (IC 95% : 0,503-0,876); p=0,0037	
					- A vs B ajusté pour ces 7 facteurs : HR=0,764 (IC 95% : 0,623-0,936); p=0,0096	
					<u>Survie globale méd. selon les groupes pronostiques MSKCC (A vs B) :</u>	
					- favorable : $\neq$ atteinte; à 1 an, 91% vs 92%; à 2 ans, 72% vs 76%	
					- intermédiaire : 20,7 (IC 95% : 18,2-25,6) vs 15,4 mois (IC 95% : 13,6-18,2), HR=0,787 (IC 95% : 0,617-1,004)	
					- mauvais : 5,3 (IC 95% : 4,2-10,0) vs 4,0 mois (IC 95% : 2,7-7,2), HR=0,660 (IC 95% : 0,360-1,207)	
					<i>Analyses exploratoires excluant les 25 pts du groupe IFNα qui ont bénéficié du sunitinib</i>	

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
					<u>Survie globale méd. (A vs B) : 26,4</u> (IC 95% : 23,0-32,9) vs 20,0 mois (IC 95% : 17,8-26,9), HR=0,808 (IC 95% : 0,661-0,987); p=0,036 <u>Effet confondant potentiel des tx</u> <u>post-étude (A, n=323 vs B,</u> <u>n=359) :</u> - tout tx : 56% vs 59% - sunitinib : 11% vs 33% (p<0,001) - autre anti-VEGF : 33% vs 32% - cytokines : 20% vs 13% - inhibiteur mTOR : 9% vs 4% - Ctx : 6% vs 6% <u>Survie globale méd. chez les pts</u> <u>qui n'ont reçu aucun tx post-étude</u> <u>(A vs B) : 28,1 vs 14,1 mois,</u> HR=0,647 (IC 95% : 0,483-0,870); p=0,003	
Cella et al., 2008 [39]	Questionnaires complétés à la sélection, aux jrs 1 et 28 de chaque cycle de 42 jrs et à la fin du tx ou au retrait de l'étude		750 A : 375 B : 375 (360)*			<i>Analyse en intention de traiter</i> <i>n, A=373 et B=356</i> Scores ↑ = meilleure qualité de vie <u>Différence des moyennes de scores</u> <u>(A vs B, p<0,0001) :</u> - FCSI-DRS : 1,98 (29,4 vs 27,4) (IC 95% : 1,46-2,51) - FCSI-15 : 3,27 (45,3 vs 42,1) (IC 95% : 2,36-4,18) - FACT-G total : 5,58 (82,3 vs 76,8) (IC 95%: 3,91-7,24) • physique : 1,42 (21,3 vs 19,9) (IC 95% : 0,796-2,04) • social/familial : 1,20 (23,5 vs 22,3) (IC 95% : 0,667-1,73) • émotionnel : 0,787 (18,3 vs 17,5) (IC 95% : 0,323-1,25); p=0,0009 • fonctionnel : 1,98 (19,0 vs 17,0) (IC 95% : 1,33-2,63) - EQ-5D Index : 0,0364 (0,762 vs 0,725) (IC 95% : 0,0109-0,0620); p=0,0052 - EQ-VAS : 4,74 (73,4 vs 68,7) (IC
Phase III multicentrique	<u>Données sur la qualité de vie (A</u> <u>et B) :</u>					
Données probantes de niveau I	- de base : 373 et 356 pts - ≥1 évaluation : 349 et 319 pts					
Qualité de vie de l'étude [37]						

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
						95% : 2,60-6,87)
Cella et al., 2010 [40]			750			<i>Analyse en intention de traiter</i> <i>n, A=373 et B=356</i>
Phase III multicentrique			A : 375			<u>Différence des moyennes de scores</u> <u>(A vs B, p<0,0001) :</u>
Données probantes de niveau I			B : 375 (360)*			- FKSI-DRS : 2,36 (29,90 vs 27,53) - FKSI-15 : 4,06 (45,47 vs 41,41) - FACT-G total : 6,62 (80,49 vs 73,88)
Résultats finaux de qualité de vie de l'étude [37] et mise à jour de Cella et al., 2008 [39]						• physique : 1,89 (21,61 vs 19,72); p=0,0004 • social/familial : 0,95 (22,46 vs 21,51); p=0,0127 • émotionnel : 0,98 (18,17 vs 17,18); p=0,0023 • fonctionnel : 2,73 (18,18 vs 15,45) - EQ-5D Index : 0,05 (0,75 vs 0,69); p=0,0078 - EQ-VAS : 7,70 (73,95 vs 66,25)
Mills et al., 2009 [41]	<u>Critères d'inclusion</u> : étude randomisée avec un groupe comparateur		3 957		<u>SSP</u> :	
Méta-analyse					- ↑ en faveur de tous les tx vs témoin	
Données probantes de niveau I	<u>Études incluses</u> :				- sunitinib vs IFNα : HR=0,51 (IC 95 % : 0,43-0,61)	
	- BEV : 3 [71-73]					
	- sorafenib : 2 [74, 75]					
	- temsirolimus : 1 [76]				<i>Comparaisons indirectes (IFNα comme comparateur)</i>	
	- sunitinib : 1 (n=750, étude originale de Motzer et al.) [37]				<u>↑ SSP avec sunitinib</u> :	
	- groupe comparateur : IFNα (5 études), placebo (2 études)				- > sorafenib : HR=0,58 (IC 95 % : 0,38-0,86); p<0,001	
					- > BEV+IFNα : HR=0,75 (IC 95 % : 0,60-0,93); p=0,001	

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables et qualité de vie
*Quinze patients (4 %) du groupe IFNα ont retiré leur consentement avant le début du traitement. ¹Les données d'imagerie pour 88 patients n'avaient pas été envoyées ou envoyées mais pas analysées par le comité indépendant en date de l'analyse. ²Malgré une tendance vers une survie améliorée en faveur du sunitinib (p=0,02), la comparaison n'a pas satisfait au seuil de signification statistique prédéterminé pour cette analyse intérimaire, lequel n'est pas mentionné dans la publication. ³Les données de base étaient manquantes pour 17 patients du groupe IFNα. BEV : bévaccizumab; Ctx : chimiothérapie; dl : décilitre; Dx : diagnostic; ECOG : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EQ-5D Index : <i>EuroQuol 5 dimensions index</i>; EQ-VAS : <i>EuroQuol-Visual Analog Scale</i>; FACT-G : <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; FKSI-15 : <i>FACT-Kidney Symptom Index-15 item</i>; FKSI-DSR : <i>FKSI-Disease-Related Symptoms</i>; Hb : hémoglobine; HR : <i>hazard ratio</i>; IC : intervalle de confiance; IFNα : interféron alpha; jr : jour; LDH : lactate déshydrogénase; LIN : limite inférieure de la normale; LSN : limite supérieure de la normale; M : métastase; méd. : médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; MSKCC : <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>; mTOR : <i>mammalian Target of Rapamycin</i>; MU : million d'unités; n : nombre de patients; ns : non significatif; p : valeur statistique p; p.o. : <i>per os</i>; pts : patients; RC : réponse complète; RECIST : <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; Rtx : radiothérapie; s.c. : sous-cutané; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; tx : traitement; VEGF : <i>vascular endothelial growth factor</i>; vs : <i>versus</i>.						

ANNEXE III : SUNITINIB EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
Maladie réfractaire aux cytokines						
Motzer <i>et al.</i> , 2006 [42]	Recrutement : janvier-juillet 2003	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos; ↓ à 37,5-25 mg/jr selon type/sévérité des effets indésirables ; ↑ de 12,5 mg/jr (max 75 mg/jr) en l'absence de toxicités	63	Selon les investigateurs, analyses en intention de traiter	Délai méd. avant MP : 8,7 mois (IC 95% : 5,5-10,7)	Grades 3 et 4 : - fatigue : 11% - lymphopénie : 32% - ↑ lipase : 21% - neutropénie : 13% - anémie : 10% - ↑ amylase : 8%
Phase II multicentrique	Critères d'inclusion : carcinome rénal métastatique, maladie mesurable, échec à un tx avec IFNα ou IL-2 (en raison de MP ou toxicités), indice fonctionnel de l'ECOG 0/1, niveaux normaux de lipase et amylase sériques, test normal de stimulation par l'ACTH, fonctions hématologique, rénale, hépatique et cardiaque adéquates	Durée méd. : 9 mois (<1->24)		Taux de meilleure réponse : - RP : 40% (IC 95% : 28-53%) (n=24 à cellules claires, n=1 à cellules papillaires) - MS≥3 mois : 27% - MP, MS<3 mois ou non évaluée : 33%	Survie globale méd. : 16,4 mois (IC 95% : 10,8-≠ atteinte)	
Données probantes de niveau III	Critères d'exclusion : M cérébrales, troubles du rythme cardiaque, antécédent de problème cardiaque dans les 12 derniers mois			Délai méd. avant 1° observation de RP : 2,3 mois		
	Sexe : - homme : 68% - femme : 32%			Parmi les pts ayant obtenu une RP (n=25) en date d'analyse : - MP : 15 pts - arrêt de tx : 2 pts (toxicité) - sous tx actif sans MP 21-24 mois après le début de l'étude : 8 pts		
	Âge méd. : 60 ans (24-87)					
	Indice fonctionnel de l'ECOG : - 0 : 54% - 1 : 46%					
	Histologie : - cellules claires : 87% - papillaires : 6% - sarcomatoïde : 2% - non spécifiée : 5%					
	Réponse au tx avec cytokine précédent : 6% RC ou RP					
	Tx précédents : - néphrectomie : 92% - IFNα ² : 56%					

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	- IL-2² : 30% - IFNα+IL-2² : 14% - Rtx : 40% <u>Localisation des M</u> : - poumon : 81% - os : 51% - foie : 16% <u>Nombre de sites M</u> : - 1 : 13% - ≥2 : 87% <u>Nombre de facteurs de risque pronostique MSKCC</u> : - 0 : 54% - ≥1 : 46%					
Motzer et al., 2006 [43] Phase II multicentrique Données probantes de niveau III	<u>Recrutement</u> : février-novembre 2004, 11 centres aux États-Unis <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, histologie à cellules claires, néphrectomie précédente, échec à un tx avec IFNα, IL-2 ou combinaison (en raison de MP), maladie mesurable, indice fonctionnel de l'ECOG 0/1, fonctions rénale, hématologique, hépatique et cardiaque adéquates, tx avec cytokine terminé depuis ≥4 sem. <u>Critères d'exclusion</u> : M cérébrales, antécédent de problème cardiaque dans les 12 derniers mois <u>Sexe</u> : - homme : 63% - femme : 37% <u>Âge méd.</u> : 56 ans (32-79) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 55%	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos <u>Nombre méd. de cycles complétés</u> : 5 (0-11) = 7 mois	106 (105) ¹	<i>Selon le comité indépendant, n=105</i> <u>Taux de meilleure réponse</u> : - RC : 0% - RP : 34% (IC 95% : 25-44%) - MS≥3 mois : 29% - MP, MS<3 mois ou non évaluée : 37% <u>Durée méd.</u> : ≠atteinte (en date d'analyse, 10/36 pts ayant obtenu une réponse ont eu MP ou sont décédés) <i>Selon les investigateurs</i> <u>Taux de meilleure réponse</u> : - RO : 44% (IC 95% : 34-53%) - RC : 1% - RP : 43% - MS≥3 mois : 22% - MP, MS<3 mois ou non évaluée : 34% <u>Durée méd.</u> : 10 mois (IC 95% : 8-≠atteinte)	<u>SSP méd.</u> : - selon comité indépendant : 8,3 mois (IC 95% : 7,8-14,5) - selon les investigateurs : 8,1 mois (IC 95% : 5,5-10,4) <u>Survie globale méd.</u> : ≠ atteinte, à 6 mois=79% (IC 95% : 70-86%) <u>Décès</u> : 29,4% (31/106, dont 1 d'infarctus du myocarde possiblement lié à A)	<i>n=106</i> <u>Grades 3 et 4 non hématologiques</u> : - fatigue : 11% - ↓ FEVG : 7,5% - syndrome main-pied : 7% - hypertension : 6% - stomatite : 5% <u>Grades 3 et 4 hématologiques</u> : - ↑ lipase : 17% - neutropénie : 16% - anémie : 6% - thrombocytopénie : 6%

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	- 1 : 45% <u>Tx précédents :</u> - IFNα^2 : 44% - IL-2² : 47% - IFNα+IL-2² : 9% - Rtx : 19% <u>Localisations des M :</u> - poumon : 81% - ganglions : 59% - foie : 27% - os : 26% <u>Nombre de sites M :</u> - 1 : 12% - 2 : 36% - ≥ 3 : 52% <u>Nombre de facteurs de risque pronostique MSKCC :</u> - 0 : 58% - ≥ 1 : 42%					
Motzer et al., 2007 [45] Phase II multicentrique Données probantes de niveau III Mise à jour de [43]		<u>Durée méd.</u> : 9 mois (1-36) <u>Posologie :</u> - ↓ dose : 39,6% - dose moy./jr : 46,6 mg (méd. 50 mg) <u>Causes ↓ dose ou arrêt de tx :</u> - fatigue : 16% - syndrome main-pied : 8,5% - nausée : 7,5% - diarrhée : 7,5% - stomatite : 6,6%	106 (105)*	<u>Selon le comité indépendant</u> <u>Taux de meilleure réponse :</u> - RO : 33% (IC 95% : 24-43%) - RC : 0% - RP : 33% - MS ≥ 3 mois : 30% - MP, MS<3 mois ou non évaluée : 37% <u>Durée méd.</u> : 14,0 mois (IC 95% : 11,2-16,3) <u>Délai méd. avant progression</u> : 10,7 mois (IC 95% : 7,8-13,6) <u>Selon les investigateurs</u> <u>RO</u> : 49% (IC 95% : 39-58%)	<u>SSP méd.</u> : 8,8 mois (IC 95% : 7,8-13,5) <u>Survie globale méd.</u> : 23,9 mois (IC 95% : 14,1-30,7) Après un suivi méd. de 29,7 mois, 43 pts étaient en vie.	<u>Grades 3 et 4 :</u> - neutropénie : 19% - fatigue : 16% - syndrome main-pied : 12% - stomatite : 7% - hypertension : 7% - ↓ FEVG : 5%
Motzer et al., 2006 [43] Phase II	<u>Sexe :</u> - homme : 65% - femme : 35%	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos	168	<u>Selon les investigateurs</u> <u>Taux de meilleure réponse :</u> - RC : <1%	<u>SSP méd.</u> : - 8,2 mois (IC 95% : 7,8-10,4) - chez les pts ayant obtenu RO : 14,8 mois (IC 95% : 10,9-24,2)	

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
Multicentrique	Âge méd. : 57 ans			- RP : 42% - MS≥3 mois : 24% - MP, MS<3 mois ou non évaluée : 34%	- chez les pts ayant obtenu MS≥3 mois : 7,9 mois (IC 95 % : 5,5-8,2)	
Données probantes de niveau III	Indice fonctionnel de l'ECOG : - 0 : 54% - 1 : 46%					
Analyse combinée des études [42, 43]	Histologie : - cellules claires : 95% - autres : 5% Tx précédents : - néphrectomie : 97% - IFNα ² : 49% - IL-2 ² : 40% - IFNα+IL-2 ² : 11% - Rtx : 27% Localisations des M : - poumon : 82% - os : 35% - foie : 23% Nombre de sites M : - 1 : 13% - 2 : 32% - ≥3 : 55% Nombre de facteurs de risque pronostique MSKCC : - 0 : 57% - ≥1 : 43%		↑ proportion des pts ayant obtenu une réponse vs ceux n'ayant pas répondu : - Hb normale vs LIN : 78% vs 43% (p<0,001) - indice fonctionnel de l'ECOG 0 vs 1 : 66% vs 45% (p=0,008)	Analyse univariée Facteur prédictif d'une meilleure SSP méd. : - Hb ≥ vs < LIN : 10,9 vs 4,2 mois (p<0,001) - calcium corrigé ≤ vs > 10 mg/dl : 8,2 vs 3,6 mois (p=0,23) - indice fonctionnel de l'ECOG 0 vs 1 : 10,4 vs 5,1 mois (p=0,002) - absence vs présence de M hépatique : 8,8 vs 5,5 mois (p=0,03) - absence vs présence de M pulmonaire : 8,8 vs 7,9 mois (p=0,65) - 0/1 vs ≥ 2 sites M : 13,8 vs 7,9 mois (p=0,04) - phosphatase alcaline ≤ vs > 120 U/l : 8,3 vs 5,5 mois (p=0,06) Analyse multivariée Facteur prédictif indépendant d'une ↓ SSP : Hb basse, HR=0,37 (IC 95% : 0,25-0,56) (p<0,001)		
Herrmann et al., 2008 [44]	Recrutement : juin 2006-janvier 2008	A) Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos B) Sorafenib : 400 mg bid, p.o., cycle de 6 sem.	40 A : 20 B : 20	Meilleur taux de réponse (A et B) : - RC : aucune - RP : 30% et 10% - MS : 55% et 60% - MP : 15% et 20% - A vs B : p=0,195	MP en date de janvier 2008 : 26 pts (A=12, B=14) SSP méd. (A vs B) : 7,4 vs 6,4 mois (p=0,969), HR=1,016 (IC 95% : 0,463-2,229) - indice fonctionnel de l'ECOG : 0=10,7 vs 1=3,6 vs 2=2,9 mois (p=0,008) - groupe pronostique MSKCC : favorable=10,7 vs intermédiaire=7,4 vs mauvais=2,8 mois (p<0,0001)	Grades 3 et 4 (A vs B) : - hypertension : 10% chacun - fatigue : 5% chacun - perte de poids : 0% vs 5% - éruption/desquamation cutanée : 6% vs 15% - peau sèche : 5% vs 0% - syndrome main-pied : 10% vs 15% - diarrhée : 10% chacun - nausée : 5% vs 0% - vomissement : 5% vs 0% - stomatite : 0% vs 5% - leucopénie : 0% vs 5% - thrombocytopénie : 5% chacun
Étude de cohorte prospective comparative	Critères d'inclusion : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, échec à ≥ 1 cycle d' immuno-chimiothérapie combinée (IL-2 ou IFNα et 5-FU), indice fonctionnel de l'ECOG 0-2, fonctions hématopoïétique, hématologique, rénale, hépatique, pancréatique et cardiaque adéquates					
Données probantes de niveau IV		Posologie (A et B) : - ↓ dose : 15% et 20% - arrêt : 5% chacun				

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	<u>Critères d'exclusion</u> : antécédent de problèmes cardiaques dans les 12 derniers mois et/ou FEVG anormale <u>Sexe (A et B)</u> : - hommes : 13 et 14 pts - femmes : 7 et 6 pts <u>Âge méd. (A et B)</u> : 61 et 62 ans <u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B)</u> : - 0 : 65% et 60% - 1 : 30% et 30% - 2 : 5% et 10% <u>Nombre de tx avec cytokine précédents (A et B)</u> : - 1 : 45% et 35% - 2 : 15% et 20% - >2 : 40% et 45% <u>Nombre de sites M (A et B)</u> : - 1 : 15% et 10% - 2 : 30% et 35% - >2 : 55% et 55% <u>Néphrectomie précédente (A et B)</u> : 95% chacun <u>Histologie (A et B)</u> : - cellules claires : 95% chacun - autres : 5% chacun <u>Groupe pronostiques MSKCC (A et B)</u> : - favorable : 30% chacun - intermédiaire : 35% et 30% - mauvais : 20% et 30% - donnée manquante : 15% et 10%				<i>Analyse multivariée</i> <u>Facteurs pronostiques d'une meilleure SSP méd.</u> : - A et B (tous les pts) • indice fonctionnel de l'ECOG : HR=2,106 (IC 95% : 1,102-4,024); p=0,024 • groupe MSKCC : HR=2,662 (IC 95% : 1,209-3,988); p=0,015 - A : groupe MSKCC, HR=4,354 (IC 95% : 1,085-17,470); p=0,038 - B : indice fonctionnel de l'ECOG, HR=3,512 (IC 95% : 1,152-10,709); p=0,027	- dyspnée : 5% vs 0%
Maladie réfractaire au bévacicumab						
Rini et al., 2008 [46]	<u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, histologie à cellules claires, indice fonctionnel de l'ECOG	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos	61	<i>Analyse en intention de traiter</i> <u>Meilleur taux de réponse</u> : - RP : 23% (IC 95% : 13,2-35,5%)	<u>SSP méd.</u> : 30,4 sem (IC 95% : 18,3-36,7) <u>Survie globale méd.</u> : 47,1 sem (IC	<u>Grade 3</u> : - fatigue : 34% - hypertension : 18% - syndrome main-pied : 10%
Étude de phase						

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
II multicentrique Données probantes de niveau III	0/1, fonctions adéquates des organes, évidence radiographique de MP ≤3 mois après BEV, ≥4 doses de BEV précédentes <u>Critères d'exclusion</u> : tx précédent avec autre anti-angiogénique que BEV, >2 tx systémiques précédents, hémorragie de grade 3 ≤4 sem de l'étude, antécédent de M cérébrales, antécédent de problèmes cardiaques dans les 12 derniers mois <u>Sexe</u> : - hommes : 56% - femmes : 44% <u>Âge méd.</u> : 59 ans (39-80) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 54% - 1 : 46% <u>Tx précédents</u> : - néphrectomie : 100% - Rtx : 28% - cytokine : 52% - BEV seul : 34% - BEV+cytokine : 23% - BEV+autre ³ : 43% - durée méd. BEV : 16 sem (6-105) <u>Meilleure réponse au BEV</u> : - RP : 8% - MS : 43% - MP : 49% <u>Nombre de sites M</u> : - 1 : 7% - 2 : 20% - ≥3 : 73% <u>Groupe pronostique MSKCC</u> : - favorable : 51%	<u>Délai méd. entre BEV et sunitinib</u> : 8 sem (3,9-38,3) <u>Durée méd.</u> : 6,7 mois (0,6-26,5)	- durée méd. : 44,1 sem (IC 95% : 25,0-102,7) - MS : 59% - MP : 8% - non évaluée ou donnée manquante : 10%	95% : 36,9-79,4)	- diarrhée : 7% - réaction cutanée : 7% 7 pts ont cessé le tx en raisons des effets indésirables dont 1 pt qui est décédé à la suite d'une hémorragie cérébrale (5 sem. après la dernière dose de sunitinib)	

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	- intermédiaire : 46% - mauvais : 3%					
Administration continue - maladie réfractaire aux cytokines						
Escudier et al., 2009 [47] Phase II multicentrique Données probantes de niveau III	<u>Recrutement</u> : juillet 2005-février 2006 <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, maladie mesurable, indice fonctionnel de l'ECOG 0/1, échec à un tx par cytokine seule ou en combinaison (BEV ou Ctx), tx avec IFNα terminé depuis ≥ 4 sem., fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates <u>Critères d'exclusion</u> : tx systémique précédant autre que cytokine, apparition d'un 2 ^e cancer au cours des 3 dernières années, antécédent de M cérébrales, antécédent de problème cardiaque <u>Âge méd.</u> : 59 ans (29-80) <u>Sexe</u> : - homme : 82% - femme : 18% <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 57% - 1 : 42% - >1 : 1% <u>Histologie</u> : - cellules claires : 97% - papillaire : 3% <u>Nombre de sites M</u> : - 1 : 11% - 2 : 34% - ≥3 : 55% <u>Localisation des M</u> :	Sunitinib : 37,5 mg/jr, le matin (n=54) ou au coucher (n=53) <u>Durée méd.</u> : 8,3 mois (0,5-27,6) <u>Dose/jr méd.</u> : 37,5 mg (25,4-48,8) <u>↓ dose</u> : 65% <u>Causes d'arrêt de tx</u> : - MP : 60% - effets indésirables : 15% - décès : 1% - retrait du consentement : 2%	107	<u>Taux de réponse</u> : - RP : 20% (IC 95% : 12,8-28,9%) - durée méd. : 7,2 mois - MS : 51% dont 34% > 6 mois - bénéfice clinique (RP+MS>6mois) : 53% - MP : 23% - donnée manquante : 7% <i>Aucune différence n'a été observée pour les résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie selon l'administration du sunitinib en matinée vs soirée ; aucune comparaison statistique n'a été faite à cet effet.</i>	<u>SSP méd.</u> : 8,2 mois (IC 95% : 6,4-8,4) <u>Survie globale</u> : - méd. : 19,8 mois (IC 95% : 16,2-24,9) - estimée à 1 an : 72% (IC 95% : 62,1-79,3%) Après un suivi méd. de 26,4 mois, 39 pts étaient en vie.	<u>Grade 3</u> : - asthénie/fatigue : 16 % - diarrhée : 11 % - hypertension : 11 % - syndrome main-pied : 9 % - anorexie : 8 % - neutropénie : 8% - anémie : 7% - nausée : 6% 6 effets indésirables de grade 4 (hématémèse, insuffisance rénale, vertige, déshydratation, hyponatrémie, gastrite hémorragique) et 1 de grade 5 (leucémie myéloblastique aiguë) <i>Qualité de vie (n=104)</i> <u>Scores méd. de base</u> : - EQ-5D : 0,8 - FACIT-fatigue : 42 - aucune différence entre les scores de base et ceux après 29 cycles

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	- poumon : 83% - os : 40% - foie : 25% <u>Tx précédents :</u> - néphrectomie : 93% - IFNα : 34% - IL-2 : 11% - IFNα+IL-2 : 18% - IFNα+BEV : 15% - IFNα+Ctx : 12% - IFNα+IL-2+Ctx : 10% <u>Groupes pronostiques MSKCC :</u> - favorable : 46% - intermédiaire : 47% - mauvais : 7%					
¹Un patient recruté avec un diagnostic de carcinome rénal à cellules claires a été retiré de l'étude, puisqu'une deuxième biopsie en cours de traitement a démontré un diagnostic différent. Ce patient est inclus dans les analyses de toxicité mais exclu des analyses d'efficacité. ²Le traitement a pu inclure des agents additionnels autres qu'une cytokine. ³Autre inclus erlotinib, gefitinib, imatinib, capecitabine ou gemcitabine. ACTH : adrénocorticotrophique-hormone; BEV : bévaccizumab; bid. : deux fois par jour; Ctx : chimiothérapie; dl : décilitre; ECOG : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EQ-5D : <i>EuroQuol 5 dimensions</i>; FACIT : <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; 5-FU : 5-fluorouracile; Hb : hémoglobine; HR : <i>hazard ratio</i>; IC : intervalle de confiance; IFNα : interféron alpha; IL-2 : interleukine-2; jr : jour; l : litre; LIN : limite inférieure normale; M : métastase; max : maximum; méd. : médian; mg : milligramme; moy. : moyen; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; MSKCC : <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>; n : nombre de patients; p : valeur statistique p; p.o. : <i>per os</i>; pt : patient; RC : réponse complète; RECIST : <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; tx : traitement; U : unité; vs : <i>versus</i>.						

ANNEXE IV : ÉTUDE D'UTILISATION COMPASSIONNELLE

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
Gore et al., 2009 [48] Étude d'utilisation compassionnelle Données probantes de niveau III	<u>Recrutement</u> : juin 2005-décembre 2007, 246 centres dans 52 pays <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique confirmé (tout sous-type histologique), plus d'effet toxique de tx systémique précédent, sunitinib en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} intention <u>Critères d'exclusion</u> : tx précédent avec le sunitinib, condition médicale aiguë ou psychiatrique <u>Sexe</u> : - homme : 74% - femme : 26% <u>Âge ≥ 65 ans</u> : 32% <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 42% - 1 : 43% - 2 : 12% - 3 : 2% - 4 : <1% <u>Type histologique</u> : - cellules claires : 86% - autres : 13% <u>Tx précédent</u> : - néphrectomie : 89% - cytokines : 68% - anti-angiogénique : 5% <u>Nombre de sites M</u> : - 0 : 1% - 1 : 19% - ≥2 : 80% <u>Localisation des M</u> : - poumon : 76%	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos <u>Nb de cycles méd.</u> : 5 (1-25) <u>↓ dose</u> : - à 37,5 mg : 33% - à 25 mg : 13% - à 12,5 mg : <1% <u>Raisons d'interruption de tx</u> : - manque d'efficacité : 27% - effets indésirables : 8% - retrait du consentement : 6%	4371	<u>Suivi méd.</u> : 11,6 mois (<1-28) <u>Taux de réponse chez la population en intention de traier (n=3464)</u> : - RO : 17% - RC : 1% - RP : 16% - MS ≥3 mois : 59% - MP ou MS <3mois : 24% - bénéfice clinique (RC+RP+MS) : 76% <i>Analyses de sous-groupes</i> <u>Cytokine précédente (n=2406) vs non (n=1046)</u> : - RO : 18% vs 17% - RC : 1% chacun - RP : 15% vs 12% - MS ≥3 mois : 59% vs 52% - MP ou MS <3mois : 25% vs 36% - bénéfice clinique : 75% vs 64% <u>M cérébrale (n=213)</u> : - RO : 12% - RC : <1% - RP : 12% - MS ≥3 mois : 52% - MP ou MS <3mois : 36% - bénéfice clinique : 64% <u>Indice fonctionnel de l'ECOG ≥2 (n=319)</u> : - RO : 9% - RC : 0% - RP : 9% - MS ≥3 mois : 52% - MP ou MS <3mois : 39% - bénéfice clinique : 61% <u>Histologie non à cellules claires (n=437)</u> : - RO : 11%	<u>SSP méd. (IC 95%)</u> : - population en intention de traiter (n=4349) : 10,9 mois (10,3-11,2) - tx précédent avec cytokine (n=2963) : 10,8 mois (9,9-11,1) - pas de tx précédent avec cytokine (n=1370) : 11,1 mois (9,9-12,4) - M cérébrale (n=320) : 5,6 mois (5,2-6,1) - indice fonctionnel de l'ECOG ≥2 : 5,1 mois (4,2-5,5) - histologie non à cellules claires : 7,8 mois (6,3-8,3) - âge ≥65 ans : 11,3 mois (10,7-12,3) - groupes MSKCC : - favorable : 14,6 mois (13,8-15,6) - intermédiaire : 8,5 mois (8,1-9,2) - mauvais : 4,1 mois (3,1-5,0) <u>Survie globale méd. (IC 95%)</u> : - population en intention de traiter : 18,4 mois (17,4-19,2) - tx précédent avec cytokine : 18,4 mois (17,2-19,3) - pas de tx précédent avec cytokine : 18,1 mois (17,1-19,7) - M cérébrale : 9,2 mois (7,8-10,9) - indice fonctionnel de l'ECOG ≥2 : 6,7 mois (6,0-7,9) - histologie non à cellules claires : 13,4 mois (10,7-14,9) - âge ≥65 ans : 18,2 mois (16,6-19,8) - groupes MSKCC : - favorable : 24,7 mois (23,5-non atteinte) - intermédiaire : 14,4 mois (13,3-15,1)	<u>Grades 3 et 4</u> : - fatigue : 8% - thrombocytopénie : 8% - syndrome main-pied : 6% - asthénie : 6% - neutropénie : 6% - diarrhée : 5% - hypertension : 5% <u>Décès en raison des effets indésirables</u> : - insuffisance cardiaque : 3 pts - fatigue : 1 pt - asthénie : 1 pt - thrombocytopénie : 1 pt

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale (selon les critères RECIST)	Survie	Effets indésirables
	- ganglions : 51% - os : 35% - foie : 27% - cerveau : 7% <u>Groupes pronostiques de MSKCC :</u> - favorable : 36% - intermédiaire : 44% - mauvais : 9% - donnée manquante : 11%			- RC : <1% - RP : 11% - MS ≥3 mois : 57% - MP ou MS <3mois : 32% - bénéfice clinique : 68% <u>≥65 ans (n=1056) :</u> - RO : 17% - RC : <1% - RP : 16% - MS ≥3 mois : 60% - MP ou MS <3mois : 23% - bénéfice clinique : 77%	• mauvais : 5,3 mois (4,6-6,4)	

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; IC : intervalle de confiance; jr : jour; M : métastase; méd.: médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre de patients; p.o. : *per os*; pt : patient; pts : patients; RC : réponse complète; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; sem.: semaine; SSP : survie sans progression; tx : traitement; vs : *versus*.

ANNEXE V : ÉTUDES D'INNOCUITÉ

Auteurs	Population / Étude	Dosage	n	Incidence	Risque relatif
Choueiri et al., 2010 [49] Méta-analyse Données probantes de niveau I Événement thromboembolique artériel	<u>Revue systématique</u> : 1966-juillet 2009 <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension chez des pts atteints de cancer - tx avec sunitinib ou sorafenib - données disponibles sur l'incidence d'événements thromboemboliques artériels ¹ <u>Études retenues</u> : 10 dont 4 ayant évalué le sunitinib dans le cancer rénal métastatique [42, 78], d'une GIST [79] et des tumeurs neuroendocrines [80]	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos	9 387 (4 291)*	<i>Sunitinib dans le tx de divers types de cancer</i> <u>Incidence d'événement thromboembolique artériel de tous grades (n=4 628)</u> : 1,3% (IC 95% : 1,0-1,6); test d'hétérogénéité : $Q=0,513$, $p=0,916$, $I^2=0\%$	Pas calculé en raison de l'absence d'étude de phase III répondant aux critères d'inclusion
Zhu et al., 2009 [50] Méta-analyse Données probantes de niveau I Hypertension et insuffisance rénale	<u>Revue systématique</u> : 1966-juillet 2007 <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension chez des pts atteints de cancer - tx avec sunitinib - données disponibles sur l'incidence d'hypertension <u>Études retenues</u> : 13 dont 6 ayant évalué le sunitinib dans le cancer rénal métastatique [37, 42, 43, 81-83]	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos (dosage intermittent) ou 37,5 mg/jr (dosage continu)	4 999 (3 428)*	<i>Sunitinib dans le tx du cancer rénal métastatique</i> <u>Incidence d'hypertension</u> : - tous les grades (n=2946) : 25,9% (IC 95% : 20,0-32,8) - grades 3-4 (n=3053) : 8,3% (IC 95% : 5,6-12,1)	<i>Calculé à partir des données de l'étude de phase III de Motzer et al. [37], n=750</i> <u>Incidence d'hypertension chez les pts ayant été traités avec IFNα</u> : - tous les grades : 3,6% (IC 95% : 2,1-6,1) - grades 3-4 : 0,3% (1/360) <u>Risque d'hypertension (sunitinib vs IFNα)</u> : - tous les grades : RR=8,2 (IC 95 % : 4,70-14,29); $p < 0,001$ - grades 3-4 : RR=34,56 (IC 95% : 4,76-250,74) <u>↑ créatinine plasmatique de tous grades (sunitinib vs IFNα)</u> : - incidence : 65,6% (246/375 ; IC 95% : 60,6-70,2) vs 48,6% (175/360) - RR=1,35 en faveur du sunitinib (IC 95 % : 1,19-1,54); $p < 0,001$
Chu et al., 2009 [51] Méta-analyse Données probantes de niveau I Syndrome main-pied	<u>Revue systématique</u> : 1996- juillet 2007 <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension chez des pts atteints d'un cancer - tx avec sunitinib - données disponibles sur l'incidence du	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos (dosage intermittent) ou 37,5 mg/jr (dosage continu)	5 005 (3 365)*	<i>Sunitinib dans le tx du cancer rénal métastatique</i> <u>Incidence du syndrome main-pied</u> : - tous les grades (n=2 883) : 14,4% (IC 95% : 8,0-24,6); test d'hétérogénéité : $Q=36,736$, $p<0,001$, $I^2=91,840$ - grade 3 (n=2 990) : 4,7% (IC 95% : 2,8-7,8);	<i>Calculé à partir des données de l'étude de phase III de Motzer et al. [37]</i> <u>Risque de syndrome main-pied (sunitinib vs IFNα)</u> : 5,3% vs 0,3%, RR=19,20 (IC 95 % : 2,59-142,32)

Auteurs	Population / Étude	Dosage	n	Incidence	Risque relatif
	syndrome main-pied <u>Études retenues</u> : 10 dont 5 ayant évalué le sunitinib dans le cancer rénal métastatique [37, 43, 81-83]			test d'hétérogénéité : $Q=14,256$, $p<0,007$, $I^2=71,942$	
Je et al., 2009 [52] Méta-analyse Données probantes de niveau I Hémorragie	<u>Revue systématique</u> : janvier 1966-avril 2009 <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension chez des pts atteints d'un cancer - tx avec sunitinib ou sorafenib - données disponibles sur l'incidence des événements hémorragiques ² <u>Études retenues</u> : 23 dont 11 ayant évalué le sunitinib dans différents types de cancer ³ [37, 78-80, 84-90]	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos (dosage intermittent) ou 37,5 mg/jr (dosage continu)	6 779 (4 935)*	<i>Sunitinib dans le tx de divers types de cancer</i> <u>Incidence d'hémorragie (n=3 455)</u> : - tous les grades : 19,3% (IC 95% : 13,0-27,5); test d'hétérogénéité : $Q=105,51$, $p<0,0001$, $I^2=91,5\%$ - grades 3-5 : 3,0% (IC 95% : 1,3-6,8); test d'hétérogénéité : $Q=57,43$, $p<0,0001$, $I^2=86,1\%$	<i>Calculé à partir des données de l'étude de phase III de Motzer et al. [37]</i> <u>Risque d'hémorragie (sunitinib vs IFNα)</u> : - tous les grades : 29,9% vs 7,5%, RR=3,98 (IC 95 % : 2,68-5,91), $p<0,001$ - grades 3-5 : 2,7% vs 0,6%, RR=4,80 (IC 95 % : 1,06-21,76), $p=0,042$
Wolter et al., 2008 [53] Étude observationnelle prospective Données probantes de niveau IV Hypothyroïdie	<u>Recrutement</u> : novembre 2005-juin 2007 <u>Critères d'inclusion</u> : cancer rénal métastatique réfractaire aux cytokines, GIST réfractaire ou intolérant à l'imatinib <u>Critères d'exclusion</u> : tests de la fonction thyroïdienne de base anormaux, tx précédent à base d'hormones thyroïdiennes de remplacement en raison d'une maladie thyroïdienne sous-jacente ou sunitinib dans les 4 sem. <i>Caractéristiques des pts atteints d'un cancer rénal métastatique</i> <u>Âge méd.</u> : 61,5 ans (42-77) <u>Sexe</u> : - homme : 74% - femme : 26% <u>Histologie</u> : - cellules claires : 90% - chromophobe : 2,5% - papillaire : 2,5% - mixte : 5%	Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. suivi 2 sem. de repos <u>Durée méd.</u> : 29 sem. (4-82) <u>↓ dose</u> : 43% <u>Mesure de la fonction thyroïdienne</u> : avant le début du tx, aux jours 1 et 28 de chaque cycle	59 (42)*	<u>Fonction thyroïdienne</u> : - aucune anomalie biochimique : 26% - ≥ 1 TSH $\uparrow$: 33% (n'ayant nécessité aucun tx) - ≥ 1 TSH $\downarrow$: 7% (n'ayant nécessité aucun tx) - hypothyroïdie (sub)clinique ⁴ : 33% (ayant nécessité l'administration d'hormones thyroïdiennes de remplacement) - hyperthyroïdie (sub)clinique : 0% <u>Délai méd. entre début tx et mesure d'un TSH anormale</u> : 4 sem. (2-22)	

Auteurs	Population / Étude	Dosage	n	Incidence	Risque relatif
<u>Tx précédents</u> : - néphrectomie : 93% - IFNα ou IL-2 : 93%					
*Nombre de patients atteints d'un carcinome rénal métastatique. ¹Les effets indésirables considérés comme événements thromboemboliques artériels incluaient thrombose artérielle, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et ischémie myocardique. ²Les effets indésirables considérés comme événements hémorragiques incluaient ecchymose ou pétéchie, épistaxis, hémorragie (oculaire, gastro-intestinale, gingivale, rectale, rétropéritonéale, vaginale, du système nerveux central, localisée au site d'injection et non spécifique), hémothorax, mélena, ménorragie, hématémèse, hématurie, hémoptysie, métrorragie et purpura. ³Les types de cancer inclus ont été le carcinome rénal métastatique, GIST, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein, tumeur neuroendocrine, cancer de la thyroïde, carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL, carcinome urothélial et pancréatique. ⁴Une hypothyroïdie subclinique est définie par une TSH sérique au-dessus de la limite normale supérieure (4,20 mIU/l) avec un index normal de thyroxine libre. Une hypothyroïdie clinique est définie par une TSH élevée et un index de thyroxine libre sérique sous les limites normales (selon l'<i>American Thyroid Association</i>, l'<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> et l'<i>Endocrine Society</i>). GIST : <i>gastrointestinal stromal tumor</i>; I² : test statistique d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IFNα : interféron alpha; IL-2 : interleukine-2; jr : jour; méd. : médian; mg : milligramme; n : nombre de patients; p : valeur statistique p; p.o. : <i>per os</i>; pt : patient; Q : test statistique d'hétérogénéité Q de Cochran; RR : risque relatif; sem. : semaine; TS H : <i>thyroid-stimulating hormone</i>; tx : traitement; U : unité; vs : <i>versus</i>.					

ANNEXE VI : CONFLIT D'INTÉRÊTS

Madame Mireille Poirier a participé à un comité aviseur avec Pfizer. Docteur Denis Soulières a fait partie du comité aviseur de Pfizer Oncology Canada et a reçu des honoraires à titre de présentateur. Docteur Simon Tanguay a participé à des comités aviseurs avec Pfizer et il est membre du comité directeur du projet CKCIS (*Canadian Kidney Cancer Information System*), supporté financièrement par Pfizer.