

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **INLYTA**^{MD}

Axitinib

Comprimés dosés à 1 mg, à 3 mg, à 5 mg et à 7 mg

Inhibiteur de kinases – Antinéoplasique

M.D. de Pfizer Products SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
28 septembre 2021

© Pfizer Canada SRI, 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245813

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	29
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE.....	46
RÉFÉRENCES.....	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

PRINLYTA^{MD}

Comprimés d'axitinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés à 1 mg, à 3 mg, à 5 mg et à 7 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- INLYTA (axitinib) est indiqué pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (ARM) à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase associée au récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR).

L'efficacité clinique d'INLYTA a été évaluée selon la durée de survie sans progression (SSP) observée chez des patients atteints d'un ARM dans le cadre d'un essai clinique contrôlé de phase III comparant INLYTA au sorafénib. La médiane de la SSP a été prolongée de 2 mois chez l'ensemble des patients traités par INLYTA par rapport aux patients traités par le sorafénib (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,67; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,54 à 0,81); parmi les patients précédemment traités par une cytokine, la différence des médianes était de 5,6 mois (RRI = 0,46; IC à 95 % = 0,32 à 0,68), tandis que parmi les patients précédemment traités par le sunitinib elle était de 1,4 mois (RRI = 0,74; IC à 95 % = 0,57 à 0,96). Aucune différence significative n'a été observée quant à la survie globale et la qualité de vie entre les patients traités par INLYTA et ceux traités par le sorafénib (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

- INLYTA, en association avec le pembrolizumab, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu de traitement à action générale contre un AR métastatique (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

INLYTA doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans l'administration de traitements antinéoplasiques.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans l'étude contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, 123 des 359 patients traités par INLYTA (34 %) avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité d'INLYTA n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais on ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'INLYTA n'ont pas été établies chez les enfants. Lors d'études de toxicologie, on a observé une dysplasie du cartilage de conjugaison chez des souris et des chiens immatures ainsi que des anomalies de la croissance des incisives chez des souris. Les autres effets toxiques pouvant être préoccupants chez les enfants en raison de l'action antiangiogénique de l'axitinib n'ont pas été évalués chez de jeunes animaux. Par conséquent, INLYTA ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et états pathologiques et TOXICOLOGIE*).

CONTRE-INDICATIONS

INLYTA (comprimés d'axitinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

INLYTA doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans l'administration de traitements antinéoplasiques.

INLYTA n'a pas été évalué en présence d'insuffisance hépatique sévère (*voir Hépatique ci-après*).

Effets indésirables cliniquement importants :

- Hypertension et crises hypertensives (*voir Cardiovasculaire ci-après*)
- Thromboembolies artérielles, parfois mortelles (*voir Cardiovasculaire ci-après*)
- Thromboembolies veineuses, parfois mortelles (*voir Cardiovasculaire ci-après*)
- Hémorragies, y compris des hémorragies gastro-intestinales et cérébrales, et saignements des voies respiratoires (*voir Hématologique ci-après*)
- Perforations gastro-intestinales, parfois mortelles, et fistules gastro-intestinales (*voir Gastro-intestinal ci-après*)
- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (*voir Neurologique ci-après*)
- Insuffisance cardiaque congestive ou cardiomyopathie, parfois mortelle (*voir Cardiovasculaire ci-après*)

Généralités

INLYTA contient du lactose et ne doit pas être administré aux patients qui ont des troubles héréditaires d'intolérance au lactose.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante d'INLYTA avec un inhibiteur puissant des CYP3A4/5 n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation des concentrations d'axitinib et de toxicité médicamenteuse. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant des CYP3A4/5 est nécessaire, il est recommandé de réduire la dose d'INLYTA (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

L'administration concomitante avec un inducteur puissant des CYP3A4/5 peut réduire l'efficacité du médicament et doit donc être évitée. L'emploi d'un inducteur modéré des CYP3A4/5 peut aussi diminuer la concentration plasmatique d'axitinib et doit être évité si possible (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Effet sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

L'effet d'INLYTA sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. Il convient toutefois d'informer le patient que les étourdissements et la fatigue comptent parmi les effets signalés pendant le traitement par INLYTA.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur le potentiel carcinogène de l'axitinib n'a été menée. L'axitinib ne s'est pas révélé mutagène lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) effectué *in vitro* ni clastogène lors d'un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains réalisé *in vitro*. L'axitinib s'est révélé génotoxique lors d'un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris effectué *in vivo* (*voir TOXICOLOGIE*).

Cardiovasculaire

Les patients qui présentaient au départ une hypertension non maîtrisée, qui avaient récemment subi un pontage coronarien ou le pontage d'une artère périphérique ou qui avaient des antécédents récents d'infarctus du myocarde, d'angine instable, d'insuffisance cardiaque symptomatique, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ont été exclus des études cliniques sur INLYTA.

Hypertension et crises hypertensives

L'hypertension est un effet indésirable courant chez les patients traités par INLYTA (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*), et la tension artérielle (TA) doit être bien maîtrisée avant l'instauration du traitement par INLYTA. Pour être admis à l'essai contrôlé de phase III, les patients devaient présenter une TA diastolique ≤ 90 mmHg et une TA systolique ≤ 140 mmHg. Il faut mesurer la TA peu après l'instauration du traitement (pas plus de 1 semaine après le début du traitement par l'axitinib, puis fréquemment par la suite pour s'assurer qu'elle est bien maîtrisée); si le patient est hypertendu, on doit rapidement recourir à un traitement antihypertenseur standard et réduire la dose d'INLYTA ou interrompre le traitement par INLYTA, selon le contexte clinique. Si l'hypertension est sévère et persiste malgré le traitement antihypertenseur ou que le patient présente des signes de crise hypertensive, l'administration d'INLYTA doit être interrompue (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES*).

Au cours de l'ensemble des essais cliniques sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, une hypertension a été signalée chez 344 des 672 patients (51 %) traités par INLYTA. Elle s'est avérée être de grade 3 ou 4 chez 155 de ces derniers (23 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, une hypertension a été signalée chez 145 des 359 patients recevant INLYTA (40 %) et 103 des 355 patients recevant le sorafénib (29 %). Une hypertension de grade 3 ou 4 a été observée chez 56 des 359 patients recevant INLYTA (16 %) et 39 des 355 patients recevant le sorafénib (11 %). Des crises hypertensives ont été signalées chez 2 des 359 patients traités par INLYTA (< 1 %), et il n'y a eu aucun cas de crise hypertensive chez les patients traités par le sorafénib. La médiane du temps écoulé

entre le début du traitement par INLYTA et l'apparition de l'hypertension (TA systolique > 150 mmHg ou TA diastolique > 100 mmHg) était inférieure à 1 mois, et dans certains cas, une hausse de la TA est apparue 4 jours après la première dose d'INLYTA. L'hypertension était prise en charge au moyen d'un traitement antihypertenseur standard. L'hypertension a justifié l'abandon du traitement chez 1 des 359 patients recevant INLYTA (< 1 %) et n'a forcé l'abandon du traitement chez aucun des patients recevant le sorafénib (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Si le traitement antihypertenseur ne permet pas de normaliser la TA du patient, l'emploi d'INLYTA est déconseillé. En cas d'interruption du traitement par INLYTA chez un patient qui reçoit un antihypertenseur, l'apparition d'une hypotension est possible et il convient de surveiller la TA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De graves cas de dissection artérielle ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de tyrosine kinases ciblant le VEGFR, dont INLYTA, même en l'absence d'hypertension.

Insuffisance cardiaque congestive et cardiomyopathie

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive et de cardiomyopathie ont été signalés chez des patients traités par INLYTA depuis la commercialisation du produit. Bon nombre des manifestations survenues ont nécessité une hospitalisation et certaines ont entraîné la mort. Au cours d'études cliniques sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, des cas d'insuffisance cardiaque congestive et de cardiomyopathie (y compris insuffisance cardiaque, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonctionnement ventriculaire gauche, baisse de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire droite) ont été signalés chez 12 des 672 patients (2 %) qui ont reçu INLYTA, et 11 patients ont été hospitalisés. Une insuffisance cardiaque congestive ou une cardiomyopathie de grade 3 ou 4 est survenue chez 7 patients (1 %), et 2 patients (< 1 %) traités par INLYTA sont morts.

Dans le cadre d'une étude comparative déterminante de phase III portant sur l'emploi d'INLYTA dans le traitement des patients atteints d'un ARM, des cas d'insuffisance cardiaque congestive et de cardiomyopathie (y compris insuffisance cardiaque, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance ventriculaire droite) ont été rapportés chez 6 des 359 patients (2 %) qui ont reçu INLYTA et chez 3 des 355 patients (< 1 %) qui ont reçu le sorafénib. Une insuffisance cardiaque congestive ou une cardiomyopathie de grade 3 ou 4 est survenue chez 2 patients (< 1 %) du groupe INLYTA et 1 patient (< 1 %) du groupe sorafénib (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiomyopathie au début du traitement par INLYTA et de façon périodique par la suite. La prise en charge de ces manifestations peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par INLYTA et/ou une réduction de la dose administrée.

Allongement de l'intervalle QT

L'effet d'INLYTA sur l'intervalle QT corrigé (QTc) a été évalué dans le cadre d'un essai croisé à répartition aléatoire où 35 sujets en santé ont reçu une dose orale unique de 5 mg d'INLYTA; cette dose était administrée seule ou avec 400 mg de kétoconazole. Bien que certains inhibiteurs de

tyrosine kinases soient associés à un allongement de l'intervalle QT, on n'a pas observé de variations moyennes marquées (> 20 ms) de l'intervalle QTc dans les 3 heures suivant l'administration de la dose d'INLYTA. On ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'un léger allongement (< 10 ms) de l'intervalle QTc.

Baisse de la fréquence cardiaque

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des diminutions de la fréquence cardiaque sont survenues (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique). La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent une bradycardie, qui sont considérés à risque de bradyarythmie ou qui reçoivent d'autres médicaments réduisant la fréquence cardiaque.

Manifestations thromboemboliques artérielles

Au cours de l'ensemble des études cliniques sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, des événements thromboemboliques artériels ont été signalés chez 19 des 672 patients recevant INLYTA (3 %); 17 (3 %) de ces cas ont été de grade 3 ou 4, et 2 patients (< 1 %) en sont décédés.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, des événements thromboemboliques artériels de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 4 des 359 patients recevant INLYTA (1 %) et 4 des 355 patients recevant le sorafénib (1 %). Un des 359 patients recevant INLYTA (< 1 %) a subi un AVC fatal (aucun patient [0 %] dans le groupe sorafénib) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

INLYTA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont à risque ou qui ont des antécédents d'événements thromboemboliques artériels. INLYTA n'a pas été évalué chez les patients qui avaient subi un événement thromboembolique artériel au cours des 12 mois précédents.

Manifestations thromboemboliques veineuses

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des événements thromboemboliques veineux, notamment des cas de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire fatale, sont survenus. Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, on a observé ce type d'événement chez 19 des 672 patients (3 %) traités par INLYTA; 14 (2 %) de ces cas ont été de grade 3 ou 4, et 1 patient (< 1 %) en est décédé.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, des événements thromboemboliques veineux ont été signalés chez 11 des 359 patients recevant INLYTA (3 %) et 2 des 355 patients recevant le sorafénib (1 %). Des événements thromboemboliques veineux de grade 3 ou 4 (p. ex., embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, et occlusion/thrombose de la veine rétinienne) ont été signalés chez 9 des 359 patients recevant INLYTA (3 %) et 2 des 355 patients recevant le sorafénib (1 %).

INLYTA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont à risque ou qui ont des antécédents

d'événements thromboemboliques veineux. INLYTA n'a pas été évalué chez les patients qui avaient subi un événement thromboembolique veineux au cours des 6 mois précédents.

Endocrinien/métabolisme

Dysfonctionnement thyroïdien

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie sont survenus (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, on a observé une hypothyroïdie chez 165 des 672 patients (25 %) traités par INLYTA. Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, une hypothyroïdie a été signalée chez 69 des 359 patients recevant INLYTA (19 %) et 29 des 355 patients recevant le sorafénib (8 %).

Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, on a observé une hyperthyroïdie chez 11 des 672 patients (2 %) traités par INLYTA. Au cours de l'étude contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de patients atteints d'un ARM, une hyperthyroïdie a été signalée chez 4 des 359 patients recevant INLYTA (1 %) et 4 des 355 patients recevant le sorafénib (1 %). Parmi les patients qui présentaient un taux de thyroïdostimuline (TSH) < 5 µU/mL avant le traitement, une augmentation de la TSH jusqu'à un taux ≥ 10 µU/mL s'est produite chez 79 des 245 patients recevant INLYTA (32 %) et 25 des 232 patients recevant le sorafénib (11 %) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Il est recommandé d'évaluer le fonctionnement de la glande thyroïde avant d'instaurer le traitement par INLYTA et de le surveiller périodiquement tout au long du traitement. L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie doivent être traitées conformément aux pratiques médicales généralement reconnues afin de maintenir un état euthyroïdien.

Gastro-intestinal

Perforation gastro-intestinale et formation de fistules

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des cas de perforation ou de fistule gastro-intestinale sont survenus, y compris une perforation gastro-intestinale fatale (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, on a rapporté une perforation ou une fistule gastro-intestinale chez 13 des 672 patients (2 %) traités par INLYTA. Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA pour le traitement de l'ARM, l'un des 359 patients recevant INLYTA (< 1 %) a présenté une perforation gastro-intestinale (aucun patient dans le groupe sorafénib). Au cours des études cliniques sur INLYTA, on a signalé une perforation gastro-intestinale chez 5 des 715 patients (1 %), y compris un décès, et des fistules gastro-intestinales chez 4 des 715 patients (1 %).

Il est recommandé de surveiller les signes de perforation ou de fistule gastro-intestinale périodiquement tout au long du traitement par INLYTA.

Hématologique

Augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des augmentations du taux d'hémoglobine se sont produites. Des taux d'hémoglobine dépassant la limite supérieure de la normale ont été observés chez 31 des 320 patients recevant INLYTA (10 %) et 3 des 316 patients recevant le sorafénib (1 %). Une augmentation de la masse de globules rouges peut accroître le risque d'événements thromboemboliques.

Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine et l'hématocrite avant d'instaurer le traitement par INLYTA, puis périodiquement tout au long du traitement. Si le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite dépasse la normale, le patient doit être traité conformément aux pratiques médicales généralement reconnues afin de ramener ce taux à un niveau acceptable.

Hémorragie

Au cours des études cliniques sur INLYTA, des épisodes hémorragiques, dont certains ont été fatals, ont été signalés (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, une hémorragie a été signalée chez 173 des 672 patients (26 %) traités par INLYTA; 27 (3 %) de ces cas ont été de grade 3 ou 4, et 3 patients (< 1 %) en sont décédés.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, des épisodes hémorragiques sont survenus chez 58 des 359 patients recevant INLYTA (16 %) et 64 des 355 patients recevant le sorafénib (18 %). Des hémorragies de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 5 des 359 patients recevant INLYTA (1%) (hémorragie cérébrale, hématurie, hémoptysie, hémorragie du tractus gastro-intestinal inférieur et méléna) et 11 des 355 patients recevant le sorafénib (3 %). Une hémorragie fatale est survenue chez 1 des 359 patients recevant INLYTA (< 1 %) (hémorragie gastrique) et 3 des 355 patients recevant le sorafénib (1 %).

Étant donné qu'INLYTA n'a pas été étudié auprès de patients présentant des signes de métastase cérébrale non traitée, ayant subi une embolie pulmonaire au cours des 6 mois précédents ou ayant présenté une hémorragie active au cours des 3 mois précédents, le traitement par INLYTA n'est pas recommandé chez ces patients. INLYTA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque élevé d'hémorragie.

Hépatique

Augmentation des enzymes hépatiques lorsqu'INLYTA est administré en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, des augmentations du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) se sont produites chez 74 des 331 patients recevant INLYTA (22 %) et 68 des 313 patients recevant le sorafénib (22 %). Des

augmentations de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 1 des 331 patients recevant INLYTA (< 1 %) et 5 des 313 patients recevant le sorafénib (2 %) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Il est recommandé de mesurer les taux d'ALAT, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine avant d'instaurer le traitement par INLYTA, puis périodiquement tout au long du traitement.

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques lorsqu'INLYTA est associé au pembrolizumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Durant l'administration d'INLYTA en association avec le pembrolizumab, des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de grades 3 et 4 ont été signalées à une fréquence plus élevée que prévue chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). On doit surveiller les taux d'enzymes hépatiques avant d'instaurer un traitement et de façon périodique durant ce dernier.

Il faut envisager une surveillance plus fréquente des taux d'enzymes hépatiques durant un traitement d'association que lors d'une monothérapie. Suivre les lignes directrices de prise en charge médicale recommandées pour ces deux médicaments (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et la monographie du pembrolizumab*).

Insuffisance hépatique

Lors d'une étude clinique sur INLYTA portant sur l'insuffisance hépatique (n = 24 sujets), l'exposition systémique à INLYTA était approximativement 2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) comparativement à ceux ayant une fonction hépatique normale. Il est recommandé de réduire la dose d'INLYTA en présence d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). INLYTA n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son emploi est à éviter dans cette population de patients (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Neurologique

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) est survenu chez 2 des 672 patients (<1 %) traités par INLYTA.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, 1 des 359 patients recevant INLYTA (< 1 %) a présenté un SLPR; aucun des patients recevant le sorafénib n'a présenté ce syndrome. Deux autres cas de SLPR ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques sur INLYTA (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Le SLPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, de la confusion, la cécité et d'autres atteintes visuelles et neurologiques. Le patient peut également présenter une hypertension légère à sévère. L'imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SLPR. Le traitement par INLYTA doit être interrompu chez les patients présentant des signes ou des symptômes de SLPR. On ignore si la reprise du traitement par INLYTA est sans danger chez les patients ayant déjà présenté un SLPR.

Considérations périopératoires

Problèmes de cicatrisation

Aucune étude officielle n'a été menée afin d'évaluer l'effet d'INLYTA sur la cicatrisation. Étant donné que les inhibiteurs du VEGF peuvent entraver la cicatrisation, le traitement par INLYTA doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale. Après l'intervention, la décision de reprendre le traitement par INLYTA doit être fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. L'administration d'INLYTA doit être interrompue chez les patients présentant une déhiscence de plaie.

Rénal

Insuffisance rénale

L'axitinib n'a pas été évalué auprès d'insuffisants rénaux. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre INLYTA aux patients atteints de néphropathie terminale. Les analyses pharmacocinétiques de sous-populations donnent à penser que la clairance de l'axitinib ne change pas de façon significative en présence d'insuffisance rénale légère à sévère. Aucun ajustement de la dose fondé sur le fonctionnement rénal n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Protéinurie

Au cours de l'ensemble des études cliniques sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, des cas de protéinurie ont été observés chez 142 des 672 patients (21 %) traités par INLYTA; 33 (5 %) de ces cas ont été de grade 3 ou 4.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, une protéinurie a été signalée chez 39 des 359 patients recevant INLYTA (11 %) et 26 des 355 patients recevant le sorafénib (7 %). Une protéinurie de grade 3 a été signalée chez 11 des 359 patients recevant INLYTA (3 %) et 6 des 355 patients recevant le sorafénib (2 %) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Il est recommandé de surveiller la survenue d'une protéinurie avant d'instaurer le traitement par INLYTA, puis périodiquement tout au long du traitement. En cas de protéinurie modérée à sévère, il est recommandé de réduire la dose d'INLYTA ou d'interrompre le traitement temporairement.

Fonction sexuelle/reproduction

D'après les données non cliniques sur l'innocuité, le traitement par l'axitinib présente un risque d'altération de la fécondité masculine et féminine (*voir TOXICOLOGIE*).

Troubles cutanés et sous-cutanés

Érythrodysesthésie palmoplantaire

Dans l'ensemble des études cliniques ayant porté sur le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome rénal, une érythrodysesthésie palmoplantaire a été observée chez 216 des 672 patients (32 %) traités par INLYTA; 51 (3 %) de ces cas ont été de grade 3 ou 4.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA pour le traitement de l'ARM, 98 des 359 patients recevant INLYTA (27 %) et 181 des 355 patients traités par le sorafénib (51 %) ont présenté une érythrodysesthésie palmoplantaire (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Cette manifestation indésirable était de grade 3 chez 18 des 359 patients du groupe INLYTA (5 %) et 57 des 355 patients du groupe sorafénib (16,1 %). Elle a entraîné une modification de la dose ou le report temporaire du traitement chez 19 des 359 patients du groupe INLYTA (5,3 %) et 63 des 355 patients du groupe sorafénib (17,7 %), et l'arrêt du traitement chez 1 des 359 patients du groupe INLYTA (0,3 %) et 4 des 355 patients du groupe sorafénib (1,1 %).

Dès que les symptômes apparaissent, il faut envisager de commencer l'application de traitements topiques.

Populations particulières

Femmes enceintes

INLYTA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Aucune étude sur INLYTA n'a été menée auprès de femmes enceintes. Compte tenu de son action antiangiogénique, on peut s'attendre à ce qu'INLYTA porte atteinte au fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

Lors d'études de toxicité sur le développement chez la souris, l'axitinib s'est révélé tératogène, embryotoxique et fœtotoxique après l'exposition de la mère à des concentrations inférieures à la dose clinique recommandée chez l'humain (*voir TOXICOLOGIE*).

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent INLYTA. Il est recommandé, autant pour les hommes que pour les femmes, d'utiliser une méthode de contraception efficace au cours d'un traitement par INLYTA.

Femmes qui allaitent

L'innocuité de l'axitinib durant l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si INLYTA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par INLYTA.

De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, et INLYTA pourrait donc être toxique pour le nourrisson.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'INLYTA n'ont pas été établies chez les enfants.

On dispose de peu de données sur l'utilisation d'INLYTA chez les enfants. Lors d'une étude de détermination de la dose de phase I, l'innocuité d'INLYTA a été évaluée chez 16 enfants présentant des tumeurs solides récurrentes ou réfractaires. La dose maximale tolérée a été établie à 2,4 mg/m²/dose administrée par voie orale deux fois par jour en cycles de 28 jours. Trois cas d'effet toxique de grade 3 ne limitant pas la dose ont été signalés : augmentation de l'hémoglobémie, hypertension et hausse du taux de lipase. Des effets toxiques limitant la dose (érythrodysesthésie palmoplantaire et hémorragie intratumorale) sont survenus chez 2 des 5 patients traités à raison de 3,2 mg/m²/dose.

Lors d'études de toxicologie, on a observé une dysplasie du cartilage de conjugaison chez des souris et des chiens immatures ainsi que des anomalies de la croissance des incisives chez des souris. Les autres effets toxiques pouvant être préoccupants chez les enfants en raison de l'action antiangiogénique de l'axitinib n'ont pas été évalués chez de jeunes animaux (*voir TOXICOLOGIE*). Par conséquent, INLYTA ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans l'étude contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, 123 des 359 patients traités par INLYTA (34 %) avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité d'INLYTA n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais on ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant et pendant le traitement par INLYTA, on doit vérifier la présence, ou la survenue, des affections ou anomalies suivantes : hypertension, signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiomyopathie, baisse de la fréquence cardiaque, dysfonctionnement thyroïdien, augmentation du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, symptômes de perforation gastro-intestinale et formation de fistules, protéinurie, augmentation des enzymes hépatiques et hausse de la créatininémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Hypertension et crises convulsives, Dysfonctionnement thyroïdien, Augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, Perforation gastro-intestinale et formation de fistules, Protéinurie, Augmentation des enzymes hépatiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'INLYTA a été évaluée auprès de 672 patients atteints d'un ARM. Les données présentées dans cette section portent sur les 359 patients atteints d'un ARM qui ont été exposés à INLYTA dans le cadre de l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante comparant INLYTA au sorafénib (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

La durée médiane du traitement a été de 6,4 mois (min.-max. : 0,03-22,0 mois) pour les patients recevant INLYTA et de 5,0 mois (min.-max. : 0,03-20,1 mois) pour les patients recevant le sorafénib. La dose a été modifiée ou le traitement a été temporairement retardé en raison d'un effet indésirable chez 199 des 359 patients recevant INLYTA (55 %) et 220 des 355 patients recevant le sorafénib (62 %). Le traitement a été abandonné définitivement en raison d'un effet indésirable chez 33 des 359 patients recevant INLYTA (9 %) et 46 des 355 patients recevant le sorafénib (13 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

INLYTA en monothérapie

Les effets indésirables potentiellement graves observés chez les patients recevant INLYTA sont les suivants : insuffisance cardiaque congestive ou cardiomyopathie, hypertension et crises hypertensives, événements thromboemboliques artériels, événements thromboemboliques veineux, dysfonctionnement cardiaque, épisodes hémorragiques, perforation gastro-intestinale et formation de fistules, dysfonctionnement thyroïdien, augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, complications liées à des problèmes de cicatrisation, SLPR, protéinurie, érythrodysesthésie palmoplantaire, augmentation des enzymes hépatiques et anomalies du développement fœtal (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 10 % des patients recevant INLYTA ou le sorafénib.

Tableau 1. Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients recevant INLYTA ou le sorafénib

Effet indésirable ^a	INLYTA			Sorafénib		
	(N = 359)			(N = 355)		
	Tous les grades ^b	Grade 3	Grade 4	Tous les grades ^b	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Troubles endocriniens						
Hypothyroïdie	19	< 1	0	8	0	0
Troubles digestifs						
Diarrhée	55	10	< 1	53	7	1
Nausées	32	2	< 1	22	1	0
Vomissements	24	3	< 1	17	1	0
Constipation	20	1	0	20	1	0
Stomatite	15	1	0	12	< 1	0
Douleur abdominale	14	2	< 1	11	1	0
Dyspepsie	10	0	0	2	0	0
Troubles généraux et atteintes au point d'administration						
Fatigue	39	11	1	32	5	< 1
Asthénie	21 ^c	5	1	14	2	< 1
Inflammation des muqueuses	15	1	0	12	1	0
Anomalies révélées par les essais de laboratoire						
Perte pondérale	25	2	0	21	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	34 ^c	5	< 1	29	4	0
Troubles de l'appareil locomoteur						
Arthralgie	15	1	1	11	1	0
Douleur aux extrémités	13	< 1	< 1	14	1	0
Troubles du système nerveux						
Céphalée	14	1	0	11	0	0
Dysgueusie	11	0	0	8	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Protéinurie	11	3	0	7	2	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dysphonie	31	0	0	14	0	0
Toux	15	1	0	17	1	0
Dyspnée	15 ^c	2	1	12	2	1
Troubles cutanés et sous-cutanés						
Érythrodysesthésie palmoplantaire ou syndrome mains-pieds	27	5	0	51	16	0
Éruption cutanée	13	< 1	0	32	4	0
Peau sèche	10	0	0	11	0	0
Prurit	7	0	0	12	0	0
Alopécie	4	0	0	32	0	0
Érythème	2	0	0	10	< 1	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	40	15	< 1	29	11	< 1
Hémorragie ^d	16 ^c	1	< 1	18	3	0

^a Pourcentages pour les effets liés au traitement, toutes causes confondues; ^b Critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute, version 3.0;

^c Comprend < 1 % d'effets de grade 5; ^d Les manifestations suivantes (termes préférés) entrent dans la catégorie

hémorragie (fréquence et grades confondus) : épistaxis (6 %), hématurie (3 %), hémoptysie (2 %), hémorragie rectale (2 %), hémorragie cérébrale (< 1 %), hémorragie gastrique (< 1 %), hémorragie du tube digestif inférieur (< 1 %).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 10 %)

Effets indésirables sélectionnés (tous les grades) qui ont été signalés chez moins de 10 % des patients traités par INLYTA :

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie (4 %), neutropénie (< 1 %), leucopénie (< 1 %), polyglobulie (1 %), thrombocytopénie (2 %)

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive ou cardiomyopathie (1 %), insuffisance cardiopulmonaire (< 1 %), dysfonctionnement ventriculaire gauche (< 1 %), insuffisance ventriculaire droite (< 1 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation (6 %), hypercalcémie (3 %), hyperkaliémie (3 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (9 %), SLPR (< 1 %)

Troubles oculaires : occlusion de l'artère rétinienne (< 1 %)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène (3 %)

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie (1 %)

Troubles vasculaires : crises hypertensives (1 %); événements thromboemboliques veineux, y compris embolie pulmonaire (2 %), occlusion/thrombose de la veine rétinienne (1 %) et thrombose veineuse profonde (1 %); événements thromboemboliques artériels, y compris accident ischémique transitoire (1 %), accident vasculaire cérébral (< 1 %) et infarctus du myocarde (< 1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis (6 %), hémoptysie (2 %), embolie pulmonaire (2 %)

Troubles digestifs : douleur au tractus gastro-intestinal supérieur (8 %), hémorroïdes (4 %), fistules (< 1 %), fistules anales (< 1 %), perforation gastro-intestinale (< 1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur : myalgie (7 %)

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) (2 %)

Troubles cutanés et sous-cutanés : glossodynie (3 %)

Anomalies révélées par les essais de laboratoire : augmentation des lipases (3 %)

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Le tableau 2 présente les anomalies le plus souvent révélées par les essais de laboratoire; ces anomalies ont été signalées chez au moins 10 % des patients recevant INLYTA ou le sorafénib.

Tableau 2. Anomalies révélées par les essais de laboratoire chez au moins 10 % des patients recevant INLYTA ou le sorafénib

Anomalies révélées par les essais de laboratoire	n	INLYTA			n	Sorafénib		
		Tous les grades ^a	Grade 3	Grade 4		Tous les grades ^a	Grade 3	Grade 4
		%	%	%		%	%	%
Hématologiques								
Réduction du taux d'hémoglobine	320	35	< 1	0	316	52	4	< 1
Diminution du taux de lymphocytes (nombre absolu)	317	33	3	0	309	36	4	0
Réduction du taux de plaquettes	312	15	< 1	0	310	14	0	0
Diminution du taux de globules blancs	320	11	0	0	315	16	< 1	0
Biochimiques								
Augmentation du taux de créatinine	336	55	0	0	318	41	< 1	0
Diminution du taux de bicarbonate	314	44	0	< 1	291	43	0	0
Hypocalcémie	336	39	1	1	319	59	1	1
Augmentation du taux de phosphatases alcalines	336	30	1	0	319	34	1	0
Hyperglycémie	336	28	2	0	319	23	2	0
Augmentation du taux de lipases	338	27	4	1	319	46	13	2
Élévation du taux d'amylase	338	25	2	0	319	33	2	< 1
Augmentation du taux d'ALAT	331	22	< 1	0	313	22	1	1
Augmentation du taux d'ASAT	331	20	< 1	0	311	25	1	0
Hypernatrémie	338	17	1	0	319	13	< 1	1
Hypoalbuminémie	337	15	< 1	0	319	18	1	0
Hyperkaliémie	333	15	3	0	314	10	3	0
Hypoglycémie	336	11	< 1	0	319	8	< 1	0
Hyponatrémie	338	13	3	< 1	319	11	2	< 1
Hypophosphatémie	336	13	2	0	318	49	16	0

^a Critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute, version 3.0

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase

Un taux d'hémoglobine dépassant la limite supérieure de la normale a été observé chez 9 % des patients traités par INLYTA comparativement à 1 % de ceux traités par le sorafénib. Une baisse des neutrophiles a été observée chez 6 % des patients du groupe INLYTA et chez 8 % de ceux du groupe sorafénib.

Dans le cadre des essais cliniques, INLYTA a été associé à des hausses moyennes des TA systolique et diastolique statistiquement significatives par rapport au départ. Au 15^e jour de traitement, la TA systolique avait augmenté en moyenne de 8,0 mmHg et la TA diastolique, de 5,5 mmHg. Ces hausses de la TA ont été associées à une baisse moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 4 à 6 battements par minute par rapport au départ, ce qui est statistiquement significatif.

Une hypercalcémie a été observée chez 6 % des patients traités par INLYTA et 2 % de ceux traités par le sorafénib.

Une hyperbilirubinémie est survenue chez 1 % des patients traités par INLYTA et 1 % des patients traités par le sorafénib.

INLYTA en association avec le pembrolizumab

Le tableau 3 résume les effets indésirables liés au traitement qui se sont produits chez au moins 1 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et traités par INLYTA en association avec le pembrolizumab lors de l'étude KEYNOTE-426. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : hyperthyroïdie; hypothyroïdie; diarrhée; nausée; stomatite; asthénie; fatigue; inflammation des muqueuses; augmentation du taux d'ALAT; augmentation du taux d'ASAT; perte d'appétit; arthralgie; protéinurie; dysphonie; érythrodysesthésie palmoplantaire; prurit; éruption cutanée; et hypertension. Au total, 63 % des patients ont subi des effets indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 . Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient les suivants : hypertension (21,2 %); augmentation du taux d'ALAT (12,1 %); diarrhée (7,2 %); augmentation du taux d'ASAT (6,8 %); et érythrodysesthésie palmoplantaire (5,1 %).

Lors de l'étude KEYNOTE-426, des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT (20 %) et d'ASAT (13 %), confirmées par des analyses de laboratoire, se sont produites à une incidence plus élevée que prévue chez des patients atteints d'un AR, n'ayant pas été traités auparavant et recevant INLYTA en association avec le pembrolizumab. La médiane du temps écoulé avant l'augmentation du taux d'ALAT a été de 2,3 mois (min.-max. : 7 jours-19,8 mois). Chez les patients dont le taux d'ALAT a atteint ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (grades 2 à 4, n = 116), l'augmentation du taux d'ALAT a rétrogradé au grade 0 ou 1 dans 94 % des cas. Au total, 59 % des patients ayant connu une augmentation du taux d'ALAT ont fait l'objet d'une corticothérapie générale. Parmi les patients dont le taux s'est rétabli, 92 (84 %) ont été de nouveau traités par le pembrolizumab (3 %) ou INLYTA (31 %) en monothérapie ou en association (50 %). Chez 55 % d'entre eux, le taux d'ALAT n'est pas retourné à une valeur > 3 fois la LSN; par ailleurs, dans les cas de récurrence des taux d'ALAT > 3 fois la LSN, tous ces taux se sont rétablis (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des effets indésirables mortels liés au traitement sont survenus chez 0,9 % des patients recevant le pembrolizumab en association avec INLYTA. Il s'agissait de myasthénie grave, de myocardite, de fasciite nécrosante et de pneumonite (1 cas de chacune).

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 24 % des patients recevant INLYTA en association avec le pembrolizumab. Les effets indésirables graves liés au traitement survenus chez ≥ 1 % des patients recevant INLYTA en association avec le pembrolizumab comprenaient la diarrhée (1,9 %), l'augmentation du taux d'ALAT (1,4 %), l'augmentation du taux d'ASAT (1,2 %) et la pneumonite (1,2 %).

INLYTA et le pembrolizumab ont été interrompus simultanément en raison d'effets indésirables liés au traitement (grades 1 à 4) chez 6,3 % des patients de l'étude KEYNOTE-426. L'effet indésirable lié au traitement le plus fréquent ayant mené à l'arrêt du traitement par les deux médicaments à l'étude était l'augmentation du taux d'ALAT (1,2 %). La médiane du temps écoulé avant l'arrêt de ce traitement d'association en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 63 jours.

Lors de l'étude KEYNOTE-426, des effets indésirables liés au traitement ayant entraîné l'interruption du traitement par le pembrolizumab sont survenus chez 18,6 % des sujets, indépendamment de la décision prise concernant le traitement par INLYTA; les effets indésirables liés au traitement les plus courants (≥ 2 %) qui ont entraîné l'interruption du traitement par le pembrolizumab étaient l'augmentation des taux d'ALAT (4,7 %) et d'ASAT (3,7 %). Le traitement par INLYTA a été interrompu pour cause d'effets indésirables liés au traitement chez 15,4 % des sujets, indépendamment de la décision prise concernant le traitement par le pembrolizumab; l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquent (≥ 2 %) qui a mené à l'abandon d'INLYTA a été l'augmentation du taux d'ALAT (3,7 %).

Des effets indésirables liés au traitement ayant entraîné l'interruption simultanée du pembrolizumab et d'INLYTA sont survenus chez 28 % des patients; les effets indésirables liés au traitement qui ont le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par les deux médicaments à l'étude (≥ 2 %) étaient l'augmentation du taux d'ALAT (7,0 %), l'augmentation du taux d'ASAT (6,5 %) et la diarrhée (6,1 %).

Des effets indésirables liés au traitement ayant entraîné l'interruption du traitement par le pembrolizumab sont survenus chez 41 % des patients, indépendamment de la décision prise concernant INLYTA. Les effets indésirables liés au traitement qui ont le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par le pembrolizumab (≥ 2 %) étaient l'augmentation du taux d'ALAT (9,1 %), l'augmentation du taux d'ASAT (8,4 %), la diarrhée (8,4 %) et l'hypothyroïdie (2,1 %).

INLYTA a été abandonné pour cause d'effets indésirables liés au traitement chez 57,6 % des patients, indépendamment de la décision prise concernant le pembrolizumab. Les effets indésirables liés au traitement qui ont le plus souvent mené à l'abandon d'INLYTA (≥ 2 %) étaient les suivants : diarrhée (12,8 %), hypertension (12,6 %), augmentation du taux d'ALAT (11,9 %), augmentation du taux d'ASAT (11,4 %), érythrodysesthésie palmoplantaire (6,8 %), perte d'appétit (4,4 %), protéinurie (3,5 %), fatigue (3,0 %), inflammation des muqueuses

(2,6 %), stomatite (2,6 %) et nausée (2,3 %). La dose d'INLYTA a été réduite chez 21 % des patients, indépendamment de la décision prise concernant le pembrolizumab. Les effets indésirables liés au traitement qui ont le plus souvent entraîné une réduction de la dose (≥ 2 %) étaient les suivants : hypertension (4,0 %), diarrhée (3,5 %) et érythrodysesthésie palmoplantaire (2,3 %).

Tableau 3. Effets indésirables liés au traitement survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par INLYTA en association avec le pembrolizumab lors de l'étude KEYNOTE-426

Effet indésirable	INLYTA + pembrolizumab n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles sanguins et lymphatiques								
Anémie	12 (2,8)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	69 (16,2)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)
Leucopénie	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (8,7)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Neutropénie	6 (1,4)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	79 (18,6)	27 (6,4)	1 (0,2)	0 (0)
Thrombocytopénie	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	94 (22,1)	20 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	9 (2,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperthyroïdie	52 (12,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophysite	5 (1,2)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothyroïdie	135 (31,5)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	119 (28,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thyroïdite	10 (2,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux								
Inconfort abdominal	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleurs abdominales	23 (5,4)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleurs abdominales hautes	13 (3,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	20 (4,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Colite	8 (1,9)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	31 (7,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (6,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhée	210	31(7,2)	0 (0)	0 (0)	175	19 (4,5)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	INLYTA + pembrolizumab n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
	(49)				(41,2)			
Sécheresse buccale	17 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsie	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	48 (11,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Dysphagie	9 (2,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flatulences	13 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrite	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reflux gastro- œsophagien	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (8,0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Nausées	91 (21,2)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	111 (26,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Œsophagite	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur buccale	17 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatite	61 (14,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	86 (20,2)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)
Vomissements	34 (7,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	56 (13,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration								
Asthénie	50 (11,7)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	54 (12,7)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Frissons	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (2,6)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	130 (30,3)	10 (2,3)	0 (0)	0 (0)	142 (33,4)	21 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Malaise	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflammation des muqueuses	55 (12,8)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	90 (21,2)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Œdème périphérique	7 (1,6)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pyrexie	16 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles hépatobiliaires								
Altération de la fonction hépatique	13 (3,0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hépatite	6 (1,4)	4 (0,9)	2 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinémie	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Infections et infestations								
Gingivite	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigations								

Effet indésirable	INLYTA + pembrolizumab n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	102 (23,8)	48 (11,2)	4 (0,9)	0 (0)	54 (12,7)	10 (2,4)	1 (0,2)	0 (0)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	97 (22,6)	26 (6,1)	3 (0,7)	0 (0)	59 (13,9)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline sanguine	17 (4,0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	15 (3,5)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Augmentation du taux de bilirubine sanguine	19 (4,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	20 (4,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Augmentation du taux de créatinine sanguine	24 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (7,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Augmentation du taux de lactate-déshydrogénase sanguine	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la tension artérielle	13 (3,0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de l'hormone thyroïdienne sanguine	22 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diminution du nombre de lymphocytes	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	2 (0,5)	1 (0,2)	0 (0)
Diminution du nombre de plaquettes	14 (3,3)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	76 (17,9)	27 (6,4)	4 (0,9)	0 (0)
Perte pondérale	41 (9,6)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	36 (8,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Perte d'appétit	94 (21,9)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	106 (24,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Déshydratation	9 (2,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycémie	13 (3,0)	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperkaliémie	10 (2,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminémie	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)

	INLYTA + pembrolizumab n = 429				Sunitinib n = 425			
Effet indésirable	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Hyponatrémie	13 (3,0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	6 (1,4)	2 (0,5)	0 (0)
Hypophosphatémie	6 (1,4)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	26 (6,1)	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Troubles de l'appareil locomoteur								
Arthralgie	52 (12,1)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	15 (3,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Arthrite	5 (1,2)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dorsalgie	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spasmes musculaires	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faiblesse musculaire	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	23 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur aux extrémités	18 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	10 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysgueusie	40 (9,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	129 (30,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Céphalées	35 (8,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	33 (7,8)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Léthargie	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Paresthésie	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles psychiatriques								
Insomnie	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles rénaux et urinaires								
Insuffisance rénale aiguë	7 (1,6)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hématurie	8 (1,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Protéinurie	66 (15,4)	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	39 (9,2)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	32 (7,5)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphonie	98 (22,8)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnée	28 (6,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Épistaxis	19 (4,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	32 (7,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur oropharyngée	13 (3,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonite	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles cutanés et sous-cutanés								

Effet indésirable	INLYTA + pembrolizumab n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Alopécie	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatite	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatite acnéiforme	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peau sèche	27 (6,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	35 (8,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythème	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythrodysesthésie palmoplantaire	119 (27,7)	22 (5,1)	0 (0)	0 (0)	168 (39,5)	15 (3,5)	0 (0)	0 (0)
Prurit	53 (12,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	18 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée	46 (10,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	38 (8,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Éruption maculo- papuleuse	17 (4,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exfoliation cutanée	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles vasculaires								
Hypertension	179 (41,7)	91 (21,2)	0 (0)	0 (0)	184 (43,3)	78 (18,4)	0 (0)	0 (0)
Hypotension	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Les effets indésirables liés au traitement imputables au pembrolizumab et signalés chez < 1 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et traités par le pembrolizumab associé à INLYTA (n = 429) lors de l'étude KEYNOTE-426 sont énumérés ci-dessous, par catégorie :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphopénie

Troubles oculaires : uvéite

Troubles cardiaques : myocardite

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidocétose diabétique, diabète

Troubles de l'appareil locomoteur : myosite

Troubles du système nerveux : syndrome myasthénique

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : réaction liée à la perfusion

Troubles rénaux et urinaires : néphrite

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Les valeurs anormales des paramètres biochimiques (plus prononcées par rapport au début de l'étude chez ≥ 10 % des patients) signalées lors de l'étude KEYNOTE-426 chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal sont présentées au tableau 4.

Tableau 4. Anomalies des paramètres biochimiques devenues plus prononcées par rapport au début de l'étude chez $\geq 10\%$ des patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par le pembrolizumab et INLYTA et dont la fréquence était plus élevée que dans le groupe sunitinib (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous grades confondus] ou $\geq 2\%$ [grades 3 et 4]) (étude KEYNOTE-426)

Paramètre biochimique	INLYTA + pembrolizumab n = 429		Sunitinib n = 425	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée	80 (18,6)	4 (0,9)	51 (12,0)	0 (0)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	253 (59,0)	85 (19,8)	186 (43,8)	23 (5,4)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	241 (56,2)	57 (13,3)	234 (55,1)	19 (4,5)
Augmentation du taux de calcium	112 (26,1)	3 (0,7)	64 (15,1)	8 (1,9)
Diminution du taux de glucose	52 (12,1)	1 (0,2)	29 (6,8)	1 (0,2)
Augmentation du taux de glucose	262 (61,1)	38 (8,9)	224 (52,7)	13 (3,1)
Diminution du nombre de lymphocytes	142 (33,1)	46 (10,7)	195 (45,9)	33 (7,8)
Diminution du taux de potassium	71 (16,6)	15 (3,5)	49 (11,5)	10 (2,4)
Augmentation du taux de potassium	145 (33,8)	26 (6,1)	92 (21,6)	7 (1,6)
Diminution du taux de sodium	149 (34,7)	33 (7,7)	124 (29,2)	33 (7,8)

Données recueillies après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché d'INLYTA. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Troubles cardiaques : œdème pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, insuffisance cardiopulmonaire, hausse de la pression veineuse centrale, dysfonctionnement diastolique, baisse de la fraction d'éjection, dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance ventriculaire gauche, cardiomyopathie liée au stress, œdème pulmonaire et dysfonctionnement ventriculaire.

Troubles vasculaires : On a signalé la survenue de dissections artérielles et d'anévrismes artériels (dont des cas de rupture) en association avec des inhibiteurs de tyrosine kinases ciblant le VEGFR, dont INLYTA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'axitinib est métabolisé dans le foie : il subit un métabolisme oxydatif principalement médié par les CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par la CYP1A2, la CYP2C19 et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1. La solubilité aqueuse de l'axitinib dépend du pH : plus celui-ci est élevé, moins l'axitinib est soluble.

Selon des études in vitro, l'axitinib n'inhibe pas la CYP2A6, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6, la CYP2E1, les CYP3A4/5 ni l'UGT1A1 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. Les études in vitro ont également indiqué que l'axitinib n'est pas un inducteur de la CYP1A1, de la CYP1A2 ni des CYP3A4/5.

Les études in vitro sur l'axitinib ont indiqué un potentiel d'inhibition de la CYP1A2 et de la CYP2C8. L'administration concomitante d'INLYTA avec un substrat de la CYP1A2 (p. ex., la théophylline) peut faire augmenter la concentration plasmatique de ce substrat.

Les études in vitro ont indiqué que l'axitinib inhibe la glycoprotéine P. Cependant, il est peu probable qu'INLYTA inhibe la glycoprotéine P aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs des CYP3A4/5

L'administration concomitante d'INLYTA avec un inhibiteur puissant des CYP3A4/5 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et la télithromycine) est à éviter en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'axitinib. Il est recommandé de choisir un traitement concomitant dont l'effet inhibiteur sur les CYP3A4/5 est nul ou minime. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant des CYP3A4/5 est nécessaire, il est recommandé de réduire la dose d'INLYTA (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne et la concentration maximale (C_{\max}) d'une dose orale unique de 5 mg d'INLYTA ont été respectivement 2 fois et 1,5 fois plus élevées après l'administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant des CYP3A4/5, à raison de 400 mg 1 fois par jour pendant 7 jours.

Inducteurs des CYP3A4/5

L'administration concomitante d'INLYTA avec un inducteur puissant des CYP3A4/5 (p. ex., la rifampine, la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifabutine, la rifapentine et le phénobarbital) peut réduire l'efficacité du médicament et doit donc être évitée. L'emploi d'un inducteur modéré des CYP3A4/5 (p. ex., le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine, le modafinil et la nafcilline) peut aussi diminuer la concentration plasmatique d'axitinib et doit être évité si possible. Il est recommandé de choisir un traitement concomitant dont l'effet inducteur sur les CYP3A4/5 est nul ou minime (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez des sujets volontaires sains, l'ASC moyenne et la C_{\max} d'une dose unique de 5 mg d'INLYTA ont été respectivement 79 % et 71 % moins élevées après l'administration de rifampine, un inducteur puissant des CYP3A4/5, à raison de 600 mg 1 fois par jour pendant 9 jours.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

La solubilité de l'axitinib diminue lorsque le pH augmente, et l'administration concomitante de médicaments qui élèvent le pH gastrique (p. ex., inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H_2 et antiacides) peut entraîner une diminution de l'exposition plasmatique à l'axitinib. Il est recommandé d'éviter la prise d'un antiacide dans les 2 heures qui précèdent et les 2 heures qui suivent l'administration d'INLYTA.

L'effet du rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (20 mg 1 fois par jour), sur la concentration à l'état d'équilibre de l'axitinib (5 mg 2 fois par jour) a été évalué auprès de 6 patients présentant une tumeur solide. L'ASC moyenne et la C_{\max} de l'axitinib ont diminué de 15 % (rapports des moyennes géométriques de 0,85; IC à 90 % = 0,59 à 1,23) et 42 % (rapport des moyennes géométriques de 0,58; IC à 90 % = 0,26 à 1,30) respectivement en présence de rabéprazole, mais l'ampleur de l'effet de l'inhibiteur de la pompe à protons a varié d'un patient à l'autre.

Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et les produits qui contiennent de l'extrait de pamplemousse peuvent faire augmenter la concentration plasmatique de l'axitinib et sont donc à éviter.

INLYTA peut être administré avec ou sans nourriture (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La prise d'INLYTA en même temps qu'un repas à teneur modérée en gras a fait diminuer l'exposition de 10 % par rapport à la prise à jeun le matin. Un repas riche en gras et en calories a fait augmenter l'exposition de 19 % par rapport à la prise à jeun le matin (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été démontrée. Le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) est un inducteur des CYP3A4/5 susceptible d'abaisser la concentration plasmatique d'axitinib et est donc à éviter.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les effets d'INLYTA sur les résultats des essais de laboratoire n'ont pas été étudiés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et modification posologique

INLYTA en monothérapie

La posologie initiale recommandée d'INLYTA est de 5 mg 2 fois par jour, par voie orale (*voir* ESSAIS CLINIQUES). INLYTA peut être pris avec ou sans nourriture (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les comprimés INLYTA doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Il est recommandé de réduire ou d'augmenter la dose en fonction de la tolérance du patient.

Si INLYTA est bien toléré à la posologie initiale de 5 mg 2 fois par jour et que le patient ne subit aucun effet indésirable de grade supérieur à 2, selon les critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]), pendant deux semaines consécutives, est normotendu et ne prend aucun antihypertenseur, la posologie peut être portée à 7 mg 2 fois par jour. Par la suite, en utilisant les mêmes critères, la posologie d'INLYTA peut être portée à un maximum de 10 mg 2 fois par jour si les doses de 7 mg 2 fois par jour sont bien tolérées.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'abandon temporaire ou définitif du traitement par INLYTA ou une réduction de la dose (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). S'il est nécessaire de réduire la dose d'INLYTA, on peut diminuer la dose de 5 mg 2 fois par jour à 3 mg 2 fois par jour, puis à 2 mg 2 fois par jour.

INLYTA en association avec le pembrolizumab

Pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu de traitement à action générale contre un AR métastatique, la posologie recommandée d'INLYTA, en association avec le pembrolizumab, est la suivante :

- Pembrolizumab : dose de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses, selon l'échéance la plus longue, en association avec :
- INLYTA : dose de 5 mg administrée par voie orale 2 fois par jour (comme indiqué pour INLYTA en monothérapie), jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Lorsqu'INLYTA est utilisé en association avec le pembrolizumab, comme dans l'étude KEYNOTE-426, l'augmentation de la dose d'INLYTA peut être envisagée chez les patients ayant toléré la dose initiale de 5 mg, à

des intervalles de six semaines ou plus (c'est-à-dire au moins deux cycles de traitement).

Pour de plus amples renseignements sur la posologie recommandée pour le pembrolizumab, veuillez consulter la monographie du produit.

Des réponses atypiques (comme une augmentation initiale transitoire du volume de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivie d'une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent les premiers signes d'une progression de la maladie peuvent rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Modification recommandée de la posologie d'INLYTA en association avec le pembrolizumab

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui sont traités par INLYTA en association avec le pembrolizumab :

- Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 3 fois la LSN, mais < 10 fois la LSN, sans que le taux de bilirubine total concomitant soit ≥ 2 fois la LSN, suspendre le traitement par le pembrolizumab et INLYTA jusqu'à ce que ces effets indésirables passent au grade 0 ou 1. Envisager une corticothérapie. Après le rétablissement des taux, envisager de traiter de nouveau avec un seul des deux médicaments ou avec les deux de façon successive. Si le traitement par INLYTA est repris, il convient d'envisager de réduire la dose (comme indiqué pour INLYTA en monothérapie).
- Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine total concomitant ≥ 2 fois la LSN, cesser définitivement l'administration du pembrolizumab et d'INLYTA, et envisager une corticothérapie.

Veuillez consulter les recommandations relatives à la prise en charge de la toxicité, à l'ajustement posologique chez les populations particulières et aux contre-indications du pembrolizumab, le médicament qui est administré en association avec INLYTA, dans la monographie qui a été rédigée par le fabricant de ce médicament.

Dans les cas de traitement de l'adénocarcinome rénal par l'association INLYTA-pembrolizumab, cesser l'administration de l'un ou des deux agents, selon ce qui est préférable. Il n'y a pas de réduction de la dose recommandée pour le pembrolizumab. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement par INLYTA ou cesser définitivement celui-ci.

Personnes âgées

Aucune modification de la dose, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est requise chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir* INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'INLYTA n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). D'après les données pharmacocinétiques, la dose initiale d'INLYTA doit être réduite environ de moitié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). INLYTA n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son emploi est à éviter dans cette population de patients, car on ignore quelle dose initiale serait appropriée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale

L'axitinib n'a pas été évalué auprès d'insuffisants rénaux. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre INLYTA aux patients atteints de néphropathie terminale. Aucun ajustement de la dose fondé sur le fonctionnement rénal n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Inhibiteurs puissants des CYP3A4/5

L'administration concomitante d'INLYTA avec un inhibiteur puissant des CYP3A4/5 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et la téli-thromycine) peut faire augmenter la concentration plasmatique d'axitinib et n'est donc pas recommandée (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose oubliée

Si le patient vomit ou qu'il oublie une dose, il ne doit pas prendre une dose supplémentaire : il doit simplement prendre la dose suivante selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de dose excessive d'INLYTA, il n'y a aucun traitement spécifique à administrer.

Dans l'étude clinique contrôlée de phase III déterminante sur INLYTA dans le traitement de l'ARM, un patient a eu des étourdissements (grade 1) après avoir reçu, par erreur, des doses de 20 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.

Une hypertension, des convulsions liées à l'hypertension et une hémoptysie fatale comptent parmi les réactions indésirables observées chez des patients ayant reçu 10 mg ou 20 mg d'INLYTA 2 fois par jour en début de traitement dans le cadre d'une étude clinique de détermination de la dose.

Si l'on soupçonne un surdosage, on doit interrompre l'administration d'INLYTA et prodiguer les soins de soutien qui s'imposent.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Il a été démontré que l'axitinib inhibe la tyrosine kinase associée au VEGFR-1, au VEGFR-2 et au VEGFR-3 (récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Ces récepteurs jouent un rôle dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et l'évolution métastatique du cancer. On a démontré *in vitro* que l'axitinib inhibe la prolifération et la survie cellulaires endothéliales médiées par le VEGF. *In vivo*, l'axitinib a inhibé la phosphorylation du VEGFR-2 dans le système vasculaire tumoral de xénogreffes exprimant cette protéine cible; on a aussi observé un retard de la croissance tumorale, une régression tumorale et une inhibition des métastases dans de nombreux modèles expérimentaux de cancer.

Pharmacodynamie

Électrocardiographie

Dans un essai croisé à répartition aléatoire, 35 sujets en santé ont reçu une dose orale unique de 5 mg d'INLYTA; cette dose était administrée seule ou le 4^e jour d'un traitement de 7 jours par le kétoconazole (400 mg par jour). La dose de 5 mg d'axitinib a été associée à une diminution moyenne de la fréquence cardiaque de 5 battements par minute. INLYTA n'a pas produit de variations moyennes marquées (> 20 ms) de l'intervalle QTc dans les 3 heures suivant son administration, mais on ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'un léger allongement (< 10 ms) de l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de 5 mg d'axitinib 2 fois par jour pendant 15 jours chez des patients atteints d'un ARM (N = 20)

	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-∞} (ng.h/mL)	T_{max}^b (h)
Moyenne géométrique (CV [%]) ^a	27,8 (79)	265 (77)	2,00 (1,0-2,5)

^a CV (%) = coefficient de variation de part et d'autre de la moyenne arithmétique.

^b Médiane et valeurs minimale et maximale pour le T_{max}.

Absorption

Après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg, la médiane du temps nécessaire pour que l'axitinib atteigne sa concentration maximale a varié entre 2,5 et 4,1 heures. L'administration quotidienne produit une accumulation approximativement 1,4 fois plus élevée que l'administration d'une dose unique. À des doses de 1 à 20 mg, la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'axitinib est à peu près linéaire. La biodisponibilité absolue moyenne de l'axitinib après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg est de 58 %.

La prise d'INLYTA en même temps qu'un repas à teneur modérée en gras a fait diminuer l'exposition de 10 % par rapport à la prise à jeun le matin. Un repas riche en gras et en calories a fait augmenter l'exposition de 19 % par rapport à la prise à jeun le matin.

Distribution

L'axitinib se lie fortement (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines; il se lie de préférence à l'albumine et de façon modérée à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Chez des patients atteints d'un ARM (n = 20) ayant reçu des doses de 5 mg 2 fois par jour et n'étant pas à jeun, les moyennes géométriques (CV [%]) pour la clairance et le volume de distribution apparent étaient de 38 litres/heure (80 %) et 160 litres (105 %), respectivement.

Biotransformation

L'axitinib est métabolisé principalement dans le foie par les CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par la CYP1A2, la CYP2C19 et l'UGT1A1.

Excrétion

La demi-vie plasmatique de l'axitinib varie de 2,5 à 6,1 heures, et l'état d'équilibre devrait être atteint en 2 à 3 jours de traitement.

Après l'administration d'une dose radioactive de 5 mg d'axitinib par voie orale, environ 41 % de la radioactivité a été récupérée dans les selles et 23 %, dans l'urine. L'axitinib sous forme inchangée, représentant 12 % de la dose, était le principal composant identifié dans les selles. On n'a pas détecté d'axitinib sous forme inchangée dans l'urine; l'acide carboxylique et le sulfoxyde, deux métabolites, étaient responsables de la majorité de la radioactivité dans l'urine. Dans le plasma, le N-glucuroconjugué représentait le composant radioactif prépondérant (50 % de la radioactivité circulante), tandis que l'axitinib sous forme inchangée et le métabolite sulfoxyde étaient chacun responsables d'environ 20 % de la radioactivité circulante. Les métabolites sulfoxyde et N-glucuroconjugué exercent, in vitro, une action environ 400 fois et 8000 fois moins puissante, respectivement, que l'axitinib sur le VEGFR-2.

Populations particulières et états pathologiques

Âge, sexe et origine ethnique : D'après les analyses démographiques des paramètres pharmacocinétiques chez des patients atteints d'un cancer métastatique (dont l'ARM) et des sujets

volontaires sains, l'âge, le sexe, le poids, l'origine ethnique, la fonction rénale, le génotype UGT1A1 et le génotype CYP2C19 n'exercent pas d'effet d'importance clinique.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'INLYTA n'ont pas été établies chez les enfants (*voir* INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : Les données obtenues in vitro et in vivo indiquent que l'axitinib est métabolisé principalement dans le foie. Comparativement aux sujets ayant un fonctionnement hépatique normal, l'exposition systémique après l'administration d'une dose unique d'INLYTA était semblable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et approximativement 2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). INLYTA n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance rénale : INLYTA n'a pas été évalué auprès d'insuffisants rénaux. D'après une analyse pharmacocinétique de sous-populations de patients (classées selon le fonctionnement rénal préexistant) regroupant 590 volontaires sains et patients, dont 5 atteints d'insuffisance rénale sévère ($15 \text{ mL/min} \leq \text{clairance de la créatinine [Clcr]} < 29 \text{ mL/min}$), 64 atteints d'insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} < 59 \text{ mL/min}$) et 139 atteints d'insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} < 89 \text{ mL/min}$), la présence d'une insuffisance rénale légère à sévère n'aurait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'axitinib. Des données existent sur un seul cas de néphropathie terminale.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable de 25 °C; écart acceptable de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés INLYTA sont offerts comme suit :

- 1 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge et de forme ovale, portant l'inscription en creux « Pfizer » d'un côté et « 1 XNB » de l'autre; chaque comprimé contient 1 mg d'axitinib.
- 3 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge et de forme ronde, portant l'inscription en creux « Pfizer » d'un côté et « 3 XNB » de l'autre; chaque comprimé contient 3 mg d'axitinib.
- 5 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge et de forme triangulaire, portant l'inscription en creux « Pfizer » d'un côté et « 5 XNB » de l'autre; chaque comprimé contient 5 mg d'axitinib.
- 7 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge et en forme de losange, portant l'inscription en creux « Pfizer » d'un côté et « 7 XNB » de l'autre; chaque comprimé contient 7 mg d'axitinib.

Les comprimés renferment les excipients suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et rouge Opadry II comme ingrédients inactifs. L'enrobage pelliculé rouge Opadry II renferme les ingrédients suivants : lactose monohydraté, HPMC 2910/hypromellose 15cP, dioxyde de titane, triacétine (triacétate de glycérol), oxyde ferrique rouge.

Conditionnement des comprimés INLYTA à 1 mg :

- flacons de 60 comprimés;
- plaquettes alvéolées en aluminium contenant 28 ([14 comprimés/plaquette] × [2 plaquettes]) ou 56 ([14 comprimés/plaquette] × [4 plaquettes]) comprimés.

Conditionnement des comprimés INLYTA à 3 mg :

- flacons de 60 comprimés;
- plaquettes alvéolées en aluminium contenant 28 ([14 comprimés/plaquette] × [2 plaquettes]) ou 56 ([14 comprimés/plaquette] × [4 plaquettes]) comprimés.

Conditionnement des comprimés INLYTA à 5 mg :

- flacons de 60 comprimés;
- plaquettes alvéolées en aluminium contenant 28 ([14 comprimés/plaquette] × [2 plaquettes]) ou 56 ([14 comprimés/plaquette] × [4 plaquettes]) comprimés.

Conditionnement des comprimés INLYTA à 7 mg :

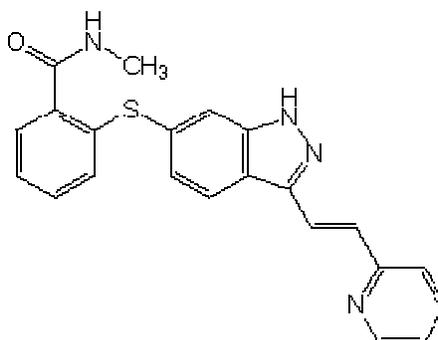
- flacons de 60 comprimés;
- plaquettes alvéolées en aluminium contenant 28 ([14 comprimés/plaquette] × [2 plaquettes]) ou 56 ([14 comprimés/plaquette] × [4 plaquettes]) comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Axitinib
Nom chimique :	<i>N</i> -méthyl-2-[3-((<i>E</i>)-2-pyridine-2-yl-vinyl)-1 <i>H</i> -indazol-6-ylsulfanyl] benzamide
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ OS
Masse moléculaire :	386,47 daltons
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : L'axitinib est une poudre blanche à jaune pâle ayant un pKa de 4,8. La solubilité de l'axitinib dans des solutions aqueuses de pH 1,1 à 7,8 est supérieure à 0,2 µg/mL. Le coefficient de partage (n-octanol/eau) est de 3,5.

ESSAIS CLINIQUES

INLYTA dans le traitement d'un l'ARM à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase associée au VEGFR

L'innocuité et l'efficacité d'INLYTA ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte de phase III avec répartition aléatoire. Des patients (N = 723) atteints d'un ARM dont la maladie avait évolué pendant ou après l'administration d'un traitement systémique, notamment un traitement par le sunitinib, le bevacizumab, le temsirolimus ou une cytokine, ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir INLYTA (n = 361) ou le sorafénib (n = 362). Le paramètre d'évaluation principal, soit la SSP, a fait l'objet d'une évaluation centralisée indépendante à l'insu. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective, la survie globale et la qualité de vie.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Le tableau 6 présente les caractéristiques démographiques des participants à l'étude clinique de phase III sur INLYTA.

Parmi les 723 patients inscrits à cette étude, 389 (54 %) avaient déjà reçu un traitement à base de sunitinib, 251 (35 %), un traitement à base de cytokine (interleukine-2 ou interféron alpha), 59 (8 %), un traitement à base de bevacizumab et 24 (3 %), un traitement à base de temsirolimus. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients du groupe INLYTA et du groupe sorafénib étaient semblables quant à l'âge, au sexe, à l'origine ethnique, à l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), à la région géographique et au traitement antérieur.

Tableau 6. Résumé des données démographiques des participants à l'essai de phase III sur INLYTA (population en intention de traiter)

Caractéristique		INLYTA N = 361 n (%)	Sorafénib N = 362 n (%)
Âge	< 65 ans	238 (66)	238 (66)
	≥ 65 ans	123 (34)	124 (34)
Sexe	Homme	265 (73)	258 (71)
	Femme	96 (27)	104 (29)
Origine ethnique	Race blanche	278 (77)	269 (74)
	Asiatique	77 (21)	81 (22)
	Race noire	1 (< 1)	4 (1)
	Autre	5 (1)	8 (2)
Indice fonctionnel ECOG	ECOG 0	195 (54)	200 (55)
	ECOG 1	165 (45)	160 (44)
	ECOG > 1	1 (< 1)	0 (0)
Région géographique	Amérique du Nord	88 (24)	98 (27)
	Europe	187 (52)	170 (47)
	Asie	73 (20)	79 (22)
	Autre	13 (4)	15 (4)
Pronostic selon la classification MSKCC	Favorable	100 (28)	101 (28)
	Intermédiaire	134 (37)	130 (36)
	Mauvais	118 (33)	120 (33)
	Non déterminé	9 (2)	11 (3)
Traitement antérieur	À base de sunitinib	192 (53)	195 (54)
	À base de cytokine	126 (35)	125 (35)
	À base de bevacizumab	31 (9)	29 (8)
	À base de temsirolimus	12 (3)	13 (4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Résultats des études

La dose quotidienne moyenne d'INLYTA était d'environ 5 mg 2 fois par jour. On a observé une différence statistiquement significative en faveur d'INLYTA, par rapport au sorafénib, pour le paramètre d'évaluation principal, soit la SSP (voir le tableau 7 et les figures 1 à 3). Le degré d'augmentation de la SSP médiane dans le groupe axitinib par rapport au groupe sorafénib variait selon les sous-groupes stratifiés en fonction du traitement antérieur. Les sous-groupes qui avaient suivi un traitement antérieur par le temsirolimus ou le bevacizumab étaient trop petits pour permettre une évaluation fiable des données d'efficacité. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement quant à la survie globale.

Tableau 7. Résultats d'efficacité selon une évaluation indépendante

Critère d'évaluation/ population de l'étude	INLYTA	Sorafénib	RRI (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
SSP^{a,b}				
Ensemble de la population en intention de traiter	n = 361	n = 362		
Médiane, mois (IC à 95 %)	6,7 (6,3; 8,6)	4,7 (4,6; 5,6)	0,67 (0,54; 0,81)	< 0,0001 ^c
Sous-groupe ne répondant pas au sunitinib	n = 194	n = 195		
Médiane, mois (IC à 95 %)	4,8 (4,5; 6,4)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,57; 0,96)	0,0215 ^d
Sous-groupe ne répondant pas à la cytokine	n = 126	n = 125		
Médiane, mois (IC à 95 %)	12,1 (10,1; 13,9)	6,5 (6,3; 8,3)	0,46 (0,32; 0,68)	< 0,0001 ^d
Survie globale				
Ensemble de la population en intention de traiter	n = 361	n = 362		
Médiane, mois (IC à 95 %)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NSS
Sous-groupe ne répondant pas au sunitinib	n = 194	n = 195		
Médiane, mois (IC à 95 %)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NSS
Sous-groupe ne répondant pas à la cytokine	n = 126	n = 125		
Médiane, mois (IC à 95 %)	29,4 (24,5; NÉ)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NSS

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (INLYTA/sorafénib); NÉ = non évaluable; NSS = non statistiquement significatif; SSP = survie sans progression

^a Temps écoulé entre la répartition aléatoire et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues, selon la première éventualité.

^b Déterminée par une évaluation radiologique indépendante selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

^c Valeur *p* bilatérale d'après le test Mantel-Haenzel sur le traitement stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG et le traitement antérieur (la comparaison est considérée statistiquement significative si la valeur *p* bilatérale est < 0,023). La valeur *p* unilatérale est < 0,0001 d'après le test Mantel-Haenzel sur le traitement stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG et le traitement antérieur (la comparaison est considérée statistiquement significative si la valeur *p* unilatérale est < 0,023).

^d Valeur *p* bilatérale d'après le test Mantel-Haenzel sur le traitement stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG. La valeur *p* unilatérale est égale à 0,0107 pour le sous-groupe ne répondant pas au sunitinib et est inférieure à 0,0001 pour le sous-groupe ne répondant pas à la cytokine d'après le test Mantel-Haenzel sur le traitement en fonction de l'indice fonctionnel ECOG.

Le taux de réponse objective était déterminé par une évaluation radiologique indépendante selon les critères RECIST. De façon globale, une réponse objective a été confirmée chez 19,4 % (IC à 95 % = 15,4 à 23,9 %) des patients traités par l'axitinib et 9,4 % (IC à 95 % = 6,6 à 12,9 %) des patients recevant le sorafénib. Le risque relatif (RR) était de 2,06 (IC à 95 % = 1,41 à 3,00), avec une valeur *p* bilatérale égale à 0,0001*. Dans le sous-groupe ne répondant pas au sunitinib, une réponse objective a été confirmée chez 11,3 % (IC à 95 % = 7,2 à 16,7 %) des patients recevant l'axitinib et 7,7 % (IC à 95 % = 4,4 à 12,4 %) des patients recevant le sorafénib (RR de 1,48 [IC à 95 % = 0,79 à 2,75]; valeur

p bilatérale de 0,2169**). Dans le sous-groupe ne répondant pas à la cytokine, une réponse objective a été confirmée chez 32,5 % (IC à 95 % = 24,5 à 41,5 %) des patients recevant l'axitinib et 13,6 % (IC à 95 % = 8,1 à 20,9 %) des patients recevant le sorafénib (RR de 2,39 [IC à 95 % = 1,43 à 3,99]; valeur p bilatérale de 0,0004***).

* Valeur p unilatérale = 0,0001; ** Valeur p unilatérale = 0,1085; *** Valeur p unilatérale = 0,0002

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP d'après une évaluation indépendante – Ensemble de la population de patients

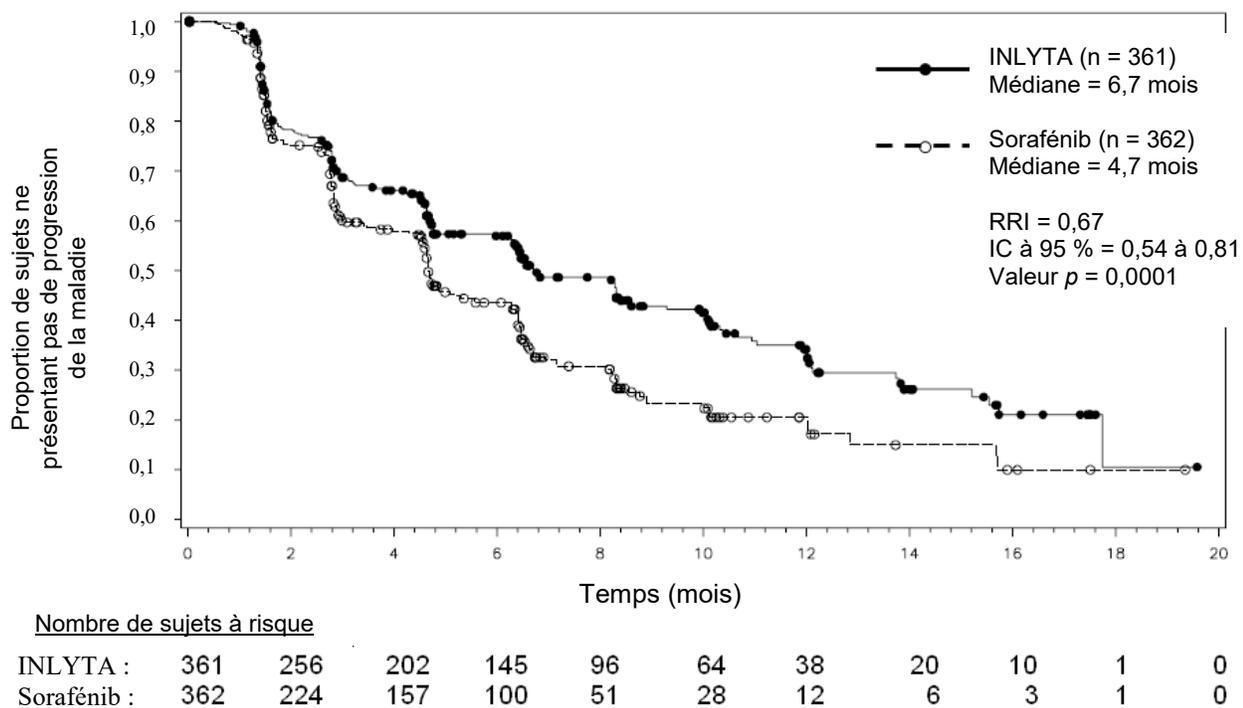


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP d'après une évaluation indépendante – Sous-groupe précédemment traité par le sunitinib

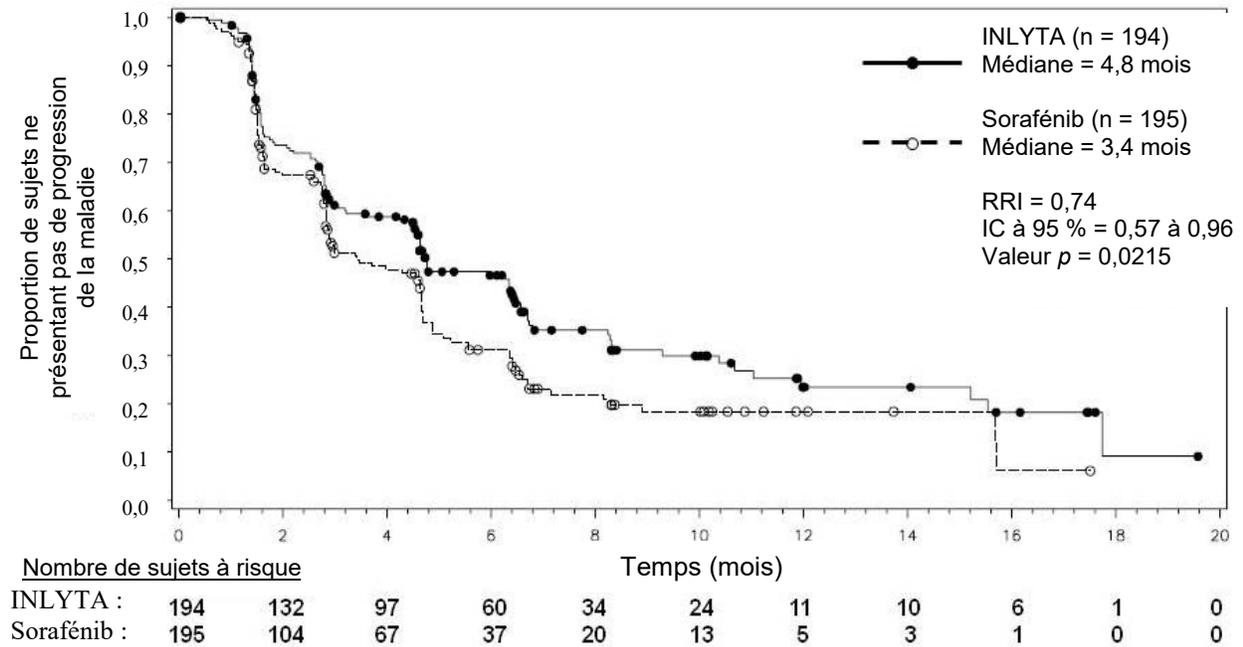
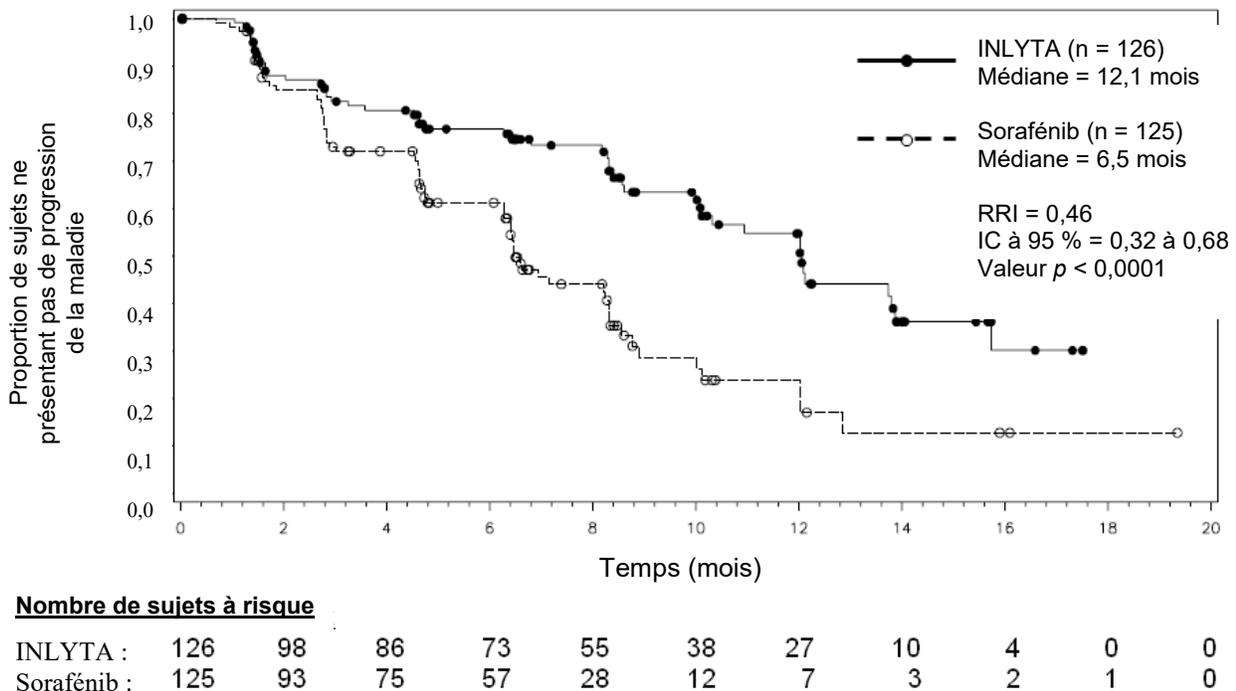


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP d'après une évaluation indépendante – Sous-groupe précédemment traité par une cytokine



Aucun lien n'a été établi entre l'efficacité d'INLYTA et les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales suivantes : l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique, le pronostic selon la classification MSKCC et l'indice fonctionnel ECOG.

Dans le cadre de l'étude déterminante, les évaluations de la qualité de vie étaient fondées sur les scores globaux à deux questionnaires précisés dans le protocole, EuroQoL EQ-5D et FKSI-15, remplis par le patient lui-même. L'analyse a comparé les patients des deux groupes de traitement. Les évaluations n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre le traitement par l'axitinib et le traitement par le sorafénib; toutefois, INLYTA a réduit le risque de 17 % par rapport au sorafénib pour le « temps écoulé jusqu'à la détérioration » (paramètre d'évaluation composite prédéfini), défini comme étant le temps écoulé jusqu'à la première des éventualités suivantes : décès, progression de la maladie ou détérioration significative de la qualité de vie d'après le questionnaire FKSI-15 (RRI = 0,83 [IC à 95 % = 0,70 à 0,98]; valeur *p* bilatérale = 0,0282[§]).

[§] Valeur *p* unilatérale = 0,0141.

INLYTA, en association avec le pembrolizumab, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu de traitement

Aspects démographiques de l'étude et plan de l'essai

L'efficacité de l'association pembrolizumab-axitinib a été étudiée lors d'un essai ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire et comparatif contre agent actif (KEYNOTE-426), réalisé auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, à un stade avancé ou métastatique, indépendamment de l'expression de PD-L1 (le ligand 1 de mort cellulaire programmée) par la tumeur et de la catégorie de pronostic selon l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Étaient exclus les patients atteints d'une affection auto-immune ou d'un problème de santé ayant requis une immunosuppression systémique au cours des deux années précédentes. Les patients ont été répartis de façon aléatoire (rapport de 1:1) pour recevoir du pembrolizumab à 200 mg toutes les 3 semaines avec de l'axitinib à 5 mg 2 fois par jour, ou du sunitinib à 50 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines suivi d'un congé thérapeutique de 2 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la catégorie de pronostic (favorable, intermédiaire ou défavorable) et la région où habitaient les participants (Amérique du Nord, Europe occidentale ou « reste du monde »).

Le traitement par le pembrolizumab et l'axitinib était poursuivi jusqu'à ce qu'une progression de la maladie soit observée (d'après les critères RECIST 1.1, vérifiée par évaluation centralisée indépendante à l'insu ou confirmée par l'investigateur), qu'une toxicité inacceptable soit constatée ou, dans le cas du pembrolizumab, pendant 24 mois ou 35 administrations, selon ce qui correspondait à la période la plus longue. La poursuite de l'administration de l'association pembrolizumab-axitinib était autorisée au-delà de la progression de la maladie d'après les critères RECIST 1.1 si le l'état clinique du patient était stable et que l'investigateur estimait qu'un bienfait clinique en était tiré. Le traitement par le pembrolizumab pouvait être repris lors d'une progression subséquente de la maladie et administré pendant une période maximale de 1 an. L'état de la tumeur était évalué au début de l'étude, après la répartition aléatoire (à la semaine 12), puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54, et toutes les 12 semaines par la suite.

Les caractéristiques des 861 patients (432 dans le groupe pembrolizumab-axitinib et 429 dans le groupe sunitinib) étaient les suivantes au début de l'étude KEYNOTE-426 : âge médian de 62 ans (min.-max. : 26-90 ans); 38 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus; 73 % étaient des hommes; 79 % étaient de race blanche et 16 % étaient d'origine asiatique; 99,9 % d'entre eux présentaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 70 %; de plus, on comptait respectivement 31 %, 56 % et 13 % des patients dans les catégories de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable selon l'IMDC.

Résultats de l'étude

Les paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et la SSP (d'après une évaluation centralisée indépendante à l'insu selon les critères RECIST 1.1, modifiés en fonction du suivi maximal de 10 lésions cibles et de 5 lésions cibles par organe). Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (d'après une évaluation centralisée indépendante à l'insu selon les critères RECIST 1.1, modifiés en fonction du suivi maximal de 10 lésions cibles et de 5 lésions cibles par organe). La durée médiane du suivi dans le groupe pembrolizumab-axitinib a été de 13,2 mois (min.-max. : 0,1-21,5 mois). Le tableau 8 résume les valeurs des paramètres clés d'évaluation de l'efficacité au moment déterminé pour la première analyse provisoire. Les bienfaits obtenus sur les plans de la SG et de la SSP ont été observés dans la population en intention de traiter, indépendamment de l'expression de PD-L1.

Tableau 8. Résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique lors de l'étude KEYNOTE-426

Paramètre	Pembrolizumab-axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité : SG^a		
Nombre de patients présentant une manifestation (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	Non atteinte (ND-ND)	Non atteinte (ND-ND)
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,53 (0,38-0,74)	
Valeur p^{\dagger}	0,00005	
Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité : SSP^a		
Nombre de patients présentant une manifestation (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	15,1 (12,6-17,7)	11,1 (8,7-12,5)
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,69 (0,56-0,84)	
Valeur p^{\dagger}	0,00012	
Paramètre secondaire d'évaluation de l'efficacité : TRO^a		
Taux de réponse globale [‡] (IC à 95 %)	59 % (54-64)	36 % (31-40)
Réponse complète	6 %	2 %
Réponse partielle	53 %	34 %
Valeur p^{\S}	< 0,0001	

^a Les valeurs initiales allouées au risque d'erreur de type 1 pour la SG, la SSP et le TRO (test unilatéral) étaient respectivement de 0,023, 0,002 et 0,025. Les limites des valeurs p lors de l'analyse provisoire de la SG et de la SSP étaient de 0,0001 et de 0,0013, respectivement. Dans le cas du TRO, après réallocation du risque alpha pour la SSP et la SG consécutive à un ajustement prédéterminé dû à la multiplicité des tests, la limite de la valeur p était de 0,025.

* Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

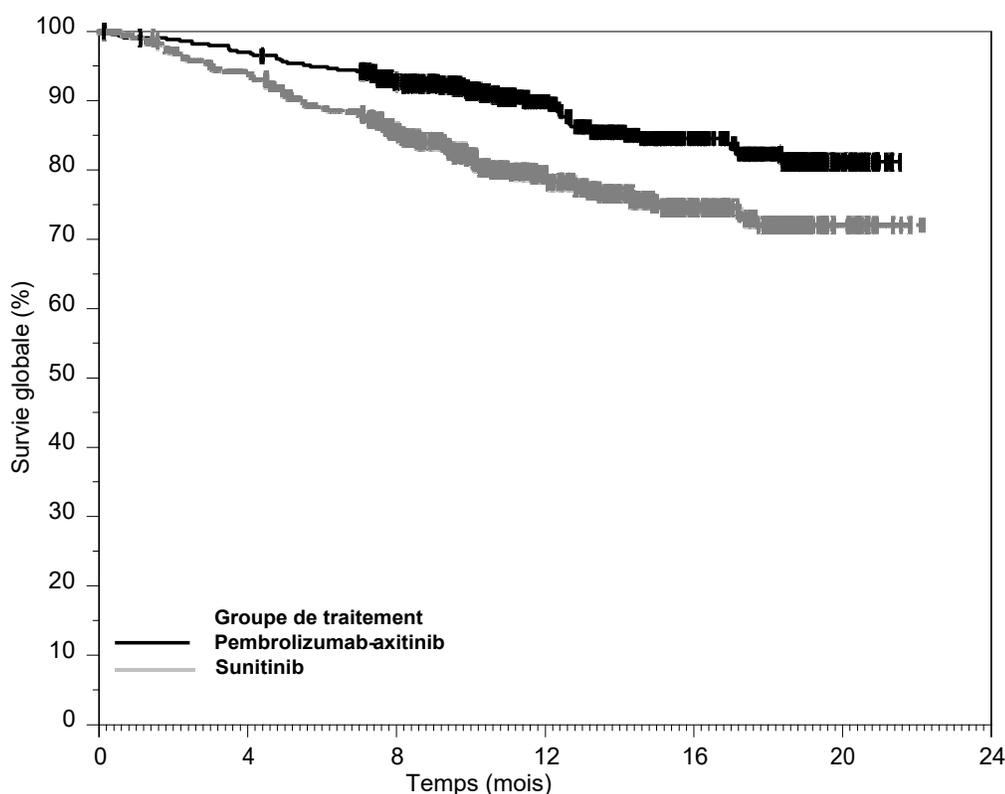
† D'après le test de Mantel-Haenszel stratifié.

‡ D'après la proportion de patients dont la meilleure réponse globale était une réponse complète ou une réponse partielle.

§ D'après la méthode de Miettinen et de Nurminen stratifiée en fonction du groupe de pronostic selon l'IMDC et la région habitée.

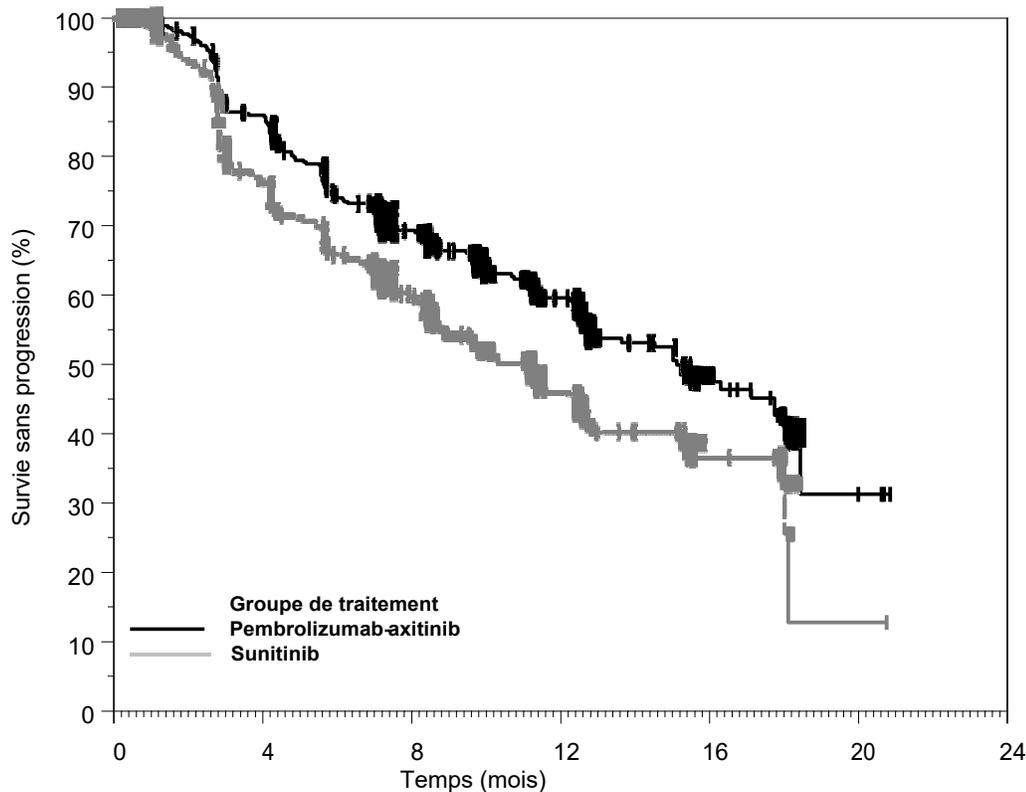
ND : non disponible

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)



Nombre de sujets à risque	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab-axitinib :	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib :	429	401	341	211	110	20	0

Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)



Nombre de sujets à risque	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab-axitinib :	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib :	429	302	193	89	29	1	0

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir aussi la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE de la PARTIE I.

Pharmacologie non clinique

Innocuité pharmacologique

Dans les études pharmacologiques sur l'innocuité, aucun effet sur l'appareil respiratoire ou cardiovasculaire lié à l'axitinib n'a été observé chez la souris, le rat ou le chien après l'administration de doses orales uniques pouvant atteindre 30 mg/kg chez la souris et le chien et 500 mg/kg chez le rat. Des changements hémodynamiques (baisse de la TA et augmentations/diminutions de la fréquence cardiaque reliées dans le temps à l'administration du produit par rapport à celle de l'excipient) ont été observés chez la souris après l'administration

de doses répétées de 30 mg/kg/jour (environ 35 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC à la dose initiale recommandée).

Dans un essai sur les canaux potassiques hERG (*human ether-à-go-go related gene*) chez l'humain, on a observé une inhibition de 7 % à 3 µM, soit la plus forte concentration pouvant être évaluée. La concentration d'axitinib nécessaire pour inhiber les canaux hERG à 50 % (CI₅₀) est considérée > 3 µM, ce qui signifie qu'il existe une marge de sécurité ≥ 8000 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après la C_{max} à la dose initiale recommandée.

TOXICOLOGIE

Les propriétés toxicologiques non cliniques de l'axitinib ont fait l'objet d'études exhaustives, comme le démontre le tableau 9.

Tableau 9. Principales réactions observées lors des études de toxicologie sur l'axitinib

Toxicité d'une dose unique						
Espèce/ souche	Durée	Dose ^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité ^b
Souris/ CD-1	1 jour	2000 ^c	Aucune observation	2000	> 2000	NC
Chien/ beagle	1 jour	2000 ^c	Changements fécaux (selles non formées, mucoïdes, décolorées)	2000	> 2000	19,1
Toxicité de doses multiples						
Espèce/ souche	Durée	Dose ^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité ^b
		50	Diminution du gain pondéral			
Souris/ CD-1	14 jours	250	Diminution du poids du thymus et des réticulocytes	250 (M)/ 50 (F)	500 (M)/ 250 (F)	351,2 (M)/ 23,5 (F)
		500	Mortalité; diminution des paramètres des globules rouges; diminution du poids des testicules/épididymes			
		10	Aucune observation			
Souris/ CD-1	28 jours	30	Augmentation du TCMH, du VCM et des réticulocytes; épaissement du cartilage de conjugaison	10	30	1,4
		250	Atrophie/dégénérescence des testicules; absence de corps jaune			
		10	Affection odontologique des incisives; diminution du corps jaune			
Souris/ CD-1	13 ou 26 semaines ^d	30	Diminution des globules rouges; hyperplasie, inflammation de la muqueuse cœcale	< 10	10	< 1,5
		100	Mortalité; hypospermie dans les testicules; épaissement du cartilage de conjugaison; atrophie de l'utérus			

DSEIO = dose sans effet indésirable observable; DMEIO = dose minimale avec effet indésirable observé (c.-à-d. la dose immédiatement supérieure à la DSEIO); NC = non calculée; M = mâle; F = femelle; TCMH = taux corpusculaire moyen d'hémoglobine; VCM = volume corpusculaire moyen

^a Dose quotidienne totale; doses administrées 2 fois par jour à environ 6 heures d'intervalle, à moins d'avis contraire.

^b Calcul de la marge de sécurité : [ASC totale_{DSEIO, DSEO}/ASC totale de 265 ng•h/mL à la dose de 5 mg 2 fois par jour recommandée chez l'humain]; les niveaux d'exposition (ASC) chez les animaux ont été mesurés vers la fin de l'étude, à moins d'avis contraire.

^c Administration d'une dose unique suivie d'une période d'observation de 14 jours.

^d L'étude comportait une période de récupération de 4 semaines faisant suite à une période de traitement de 13 semaines.

Tableau 9. Principales réactions observées lors des études de toxicologie sur l'axitinib (suite)

Toxicité de doses multiples (suite)						
Espèce/ souche	Durée	Dose^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité^b
Chien/ beagle	14 jours	25/50 ^e	Diminution de poids; érythème de la muqueuse buccale	25/50	50/100	12,5 ^f
		50/100 ^e	Zones sombres sur la muqueuse intestinale, le rectum, l'estomac			
		150/300 ^e	Mortalité; diminution des réticulocytes			
Chien/ beagle	28 jours	10	Selles anormales (décolorées); retard de maturation sexuelle, absence de corps jaune ou petits follicules	< 10	10	< 0,3
		30	Diminution des réticulocytes; inflammation ou ulcération de la muqueuse buccale et de la langue; hémorragie gastro-intestinale, inflammation, nécrose fibrinoïde des vaisseaux; épaississement du cartilage de conjugaion; déplétion des grains de zymogène dans le pancréas avec prolifération des cellules acineuses ou apoptose accrue des cellules acineuses			
		100	Mortalité; pauvreté en cellules de la moelle osseuse; cellules géantes multinucléées dans les testicules			
		6	Selles anormales (non formées, mucoïdes, liquides, décolorées)			
Chien/ beagle	13 ou 26 semaines ^d	10	Mortalité; pauvreté de la moelle osseuse en cellules érythroïdes; nécrose fibrinoïde des artérioles avec inflammation dans l'estomac; déplétion des grains de zymogène dans le pancréas	6	10	0,5
		1 (M)	Incidence accrue d'anomalies fécales			
Chien/ beagle	39 semaines ^g	3 (M)	Diminution du poids des testicules, dégénérescence/atrophie des testicules et cellules syncytiales; débris cellulaires intracavitaires de l'épididyme	1 (M)/ 6 (F)	3 (M)/ > 6 (F)	0,02 (M)/ 0,6 (F)
		6 (M)	Hypospermie de l'épididyme			
		6 (F)	Incidence accrue d'anomalies fécales			

DSEIO = dose sans effet indésirable observable; DMEIO = dose minimale avec effet indésirable observé (c.-à-d. la dose immédiatement supérieure à la DSEIO); M = mâle; F = femelle

^a Dose quotidienne totale; doses administrées 2 fois par jour à environ 6 heures d'intervalle, à moins d'avis contraire.

^b Calcul de la marge de sécurité : [ASC totale_{DSEIO, DSEO}/ASC totale de 265 ng•h/mL à la dose de 5 mg 2 fois par jour recommandée chez l'humain]; les niveaux d'exposition (ASC) chez les animaux ont été mesurés vers la fin de l'étude, à moins d'avis contraire.

^d L'étude comportait une période de récupération de 4 semaines faisant suite à une période de traitement de 13 semaines.

^e X/Y où X = dose administrée à partir du jour 1 jusqu'à la 1^{re} dose du jour 9 et Y = dose administrée à partir de la 2^e dose du jour 9 jusqu'à la fin de la période de traitement (jour 14).

^f Marge de sécurité calculée selon les niveaux d'exposition (ASC) mesurés chez les animaux au jour 1.

^g L'étude comportait une période de récupération de 8 semaines faisant suite à une période de traitement de 39 semaines.

Tableau 9. Principales réactions observées lors des études de toxicologie sur l'axitinib (suite)

Toxicité pour la reproduction et le développement						
Reproduction et fertilité – Mâles						
Espèce/ souche	Durée	Dose ^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité ^b
		10	Diminution de la densité du sperme			
Souris/ CD-1	≥ 70 jours	30	Diminution de la densité du sperme (statistiquement significative)	< 10	10	< 3,6
		100	Baisse du nombre de spermatozoïdes, diminution du poids des testicules			
Reproduction et fertilité – Femelles						
Espèce/ souche	Durée	Dose ^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité ^b
Souris/ CD-1	≥ 15 jours	30	Diminution de la fertilité et de la viabilité embryonnaire	< 30	30	< 10,8
Développement embryofœtal						
Espèce/ souche	Durée	Dose ^a (mg/kg/ jour)	Principales réactions	DSEIO (mg/kg/jour)	DMEIO (mg/kg/jour)	Marge de sécurité ^b
Souris/ CD-1	JG6 à 17	1	Ralentissements réversibles de l'ossification comparables à ceux observés dans le groupe témoin historique	1 ^h	3 ^h	0,1
		3	Palatoschisis, variations courantes de l'ossification squelettique			

DSEIO = dose sans effet indésirable observable; DMEIO = dose minimale avec effet indésirable observé (c.-à-d. la dose immédiatement supérieure à la DSEIO); JG = jour de gestation

^a Dose quotidienne totale; doses administrées 2 fois par jour à environ 6 heures d'intervalle, à moins d'avis contraire.

^b Calcul de la marge de sécurité : [ASC totale DSEIO, DSEIO/ASC totale de 265 ng•h/mL à la dose de 5 mg 2 fois par jour recommandée chez l'humain]; les niveaux d'expositions (ASC) chez les animaux ont été obtenus vers la fin de l'étude, à moins d'avis contraire.

^h Effets sur le développement embryofœtal, et non sur la mère.

Toxicité d'une dose unique

Chez la souris et le chien, l'axitinib a été bien toléré après l'administration d'une dose unique pouvant atteindre 2000 mg/kg, comme en témoigne l'absence d'effets indésirables au cours de la période d'observation de 14 jours.

Toxicité de doses multiples

Les principaux effets toxiques après l'administration de doses répétées ont été observés dans l'appareil digestif, le système hématopoïétique, l'appareil locomoteur (dysplasie du cartilage de conjugaison et caries dentaires) et les organes reproducteurs chez la souris et le chien, reflétant souvent l'effet de l'axitinib sur les réseaux vasculaires (*voir le tableau 6*). Les effets toxiques gastro-intestinaux (hémorragie, inflammation, nécrose fibrinoïde des vaisseaux) chez le chien s'accompagnaient, d'un point de vue clinique, d'incidences accrues de selles anormales, quoique des augmentations des anomalies fécales aient également été observées chez le chien sans résultats afférents à l'examen microscopique. Les effets gastro-intestinaux chez la souris se sont caractérisés par une hyperplasie de la muqueuse et une inflammation dans le cæcum et le côlon

après 6 mois de traitement. Les effets sur le système hématopoïétique reflétaient principalement un effet sur les globules rouges circulant dans l'organisme et ont été observés au cours d'études d'une durée d'au moins 14 jours chez la souris et le chien. On a observé une dysplasie du cartilage de conjugaison chez des souris et des chiens immatures ayant reçu l'axitinib pendant au moins 1 mois, ainsi que des caries dentaires chez des souris traitées pendant plus de 1 mois. Des effets sur les organes reproducteurs mâles ont été décelés au niveau des testicules/de l'épididyme (diminution du poids des organes, atrophie ou dégénérescence, baisse du nombre de cellules germinales, hypospermie ou spermatozoïdes de formes anormales) chez la souris et le chien. Les observations au niveau des organes reproducteurs des femelles chez la souris et le chien comprenaient des signes de retard de la maturation sexuelle, une diminution du corps jaune ou l'absence de corps jaune, une diminution du poids de l'utérus et une atrophie de l'utérus. Une réversibilité partielle ou complète a été démontrée pour les effets toxiques sur l'appareil digestif, le système hématopoïétique, l'appareil locomoteur et les organes reproducteurs observés après 13 ou 39 semaines de traitement. Des marges de sécurité associées aux principaux effets toxiques ont été déterminées dans la marge thérapeutique ou sous-thérapeutique.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Fonction de reproduction et fertilité des mâles et femelles

L'axitinib présente un potentiel d'altération de la fonction de reproduction et de la fertilité chez l'humain. Après au moins 70 jours de traitement, l'axitinib n'a pas nui à l'accouplement ni à la fertilité chez les souris mâles à toutes les doses évaluées. Cependant, des diminutions du poids des testicules, de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes ont été notées après au moins 70 jours de traitement. Chez la souris femelle, des diminutions de la fertilité et de la viabilité embryonnaire ont été observées à toutes les doses évaluées après au moins 15 jours de traitement par l'axitinib. Comme l'indique le tableau 6, la dose sans effet indésirable observable pour ces effets n'a pas été déterminée.

Développement embryofœtal

Chez des souris gravides exposées à l'axitinib, on a observé une incidence accrue de palatoschisis et des variations courantes dans l'ossification squelettique à des concentrations sous-thérapeutiques (*voir le tableau 6*).

Cancérogénicité

L'axitinib n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Génotoxicité

L'axitinib a fait l'objet d'une série de tests de toxicologie génétique, notamment un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) effectué in vitro, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris effectué in vivo. L'axitinib ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène lors de ces tests; cependant, le test du micronoyau sur moelle osseuse de souris in vivo a démontré que l'axitinib est aneugène à des niveaux d'exposition (ASC) > 18 350 ng·h/mL.

RÉFÉRENCES

1. Baffert F, Le T, Sennino B, Thurston G, Kuo CJ, Hu-Lowe D, McDonald DM. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H547–559.
2. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Rewolinski DA, *et al.* Nonclinical anti-angiogenesis and anti-tumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7272–7283.
3. Liu G, Rugo HS, Wilding G, McShane TM, Evelhoch JL, Ng C, *et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2005;23:5464–5473.
4. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, *et al.* Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006;116(10):2610–2621.
5. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Hutson TE, Szczylik C, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378 (9807):1931-1939.
6. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, *et al.* Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462-4468.
7. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, *et al.* Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–984.
8. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, *et al.* Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5474-5483.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

**PRINLYTA^{MD}
(comprimés d'axitinib)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation d'INLYTA pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INLYTA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

INLYTA est utilisé dans le traitement des adultes qui sont atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal) métastatique (s'étant propagé à d'autres parties du corps) et qui ont reçu d'autres traitements.

INLYTA est utilisé en association avec un autre médicament, le pembrolizumab, dans le traitement des adultes qui sont atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal) s'étant propagé à d'autres parties du corps et n'ayant jamais été traité auparavant.

Les effets de ce médicament :

INLYTA cible spécifiquement l'activité de certaines enzymes, appelées tyrosine kinases, qui jouent un rôle majeur dans la transmission des signaux chimiques requis pour certains processus cellulaires cruciaux. INLYTA prévient la croissance de vaisseaux sanguins dans les tissus avoisinants d'une tumeur solide et prévient la croissance de cellules cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas INLYTA si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'axitinib ou à l'un des autres ingrédients d'INLYTA, énumérés à la section « **Les ingrédients non médicinaux :** ».

L'ingrédient médicinaux :

Axitinib

Les ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et rouge Opadry® II. L'enrobage pelliculé rouge Opadry® II renferme les ingrédients suivants : lactose monohydraté, HPMC 2910/hypromellose 15cP, dioxyde de titane, triacétine (triacétate de glycérol) et oxyde ferrique rouge.

La présentation :

INLYTA est offert en comprimés pour la voie orale contenant 1 mg, 3 mg, 5 mg ou 7 mg d'axitinib.

Les comprimés INLYTA à 5 mg sont pelliculés, de forme triangulaire, et portent les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « 5 XNB » de l'autre.

Les comprimés INLYTA à 1 mg sont pelliculés, de forme ovale, et portent les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « 1 XNB » de l'autre.

Les comprimés INLYTA à 3 mg sont pelliculés, de forme ronde, et portent les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « 3 XNB » de l'autre.

Les comprimés INLYTA à 7 mg sont pelliculés, ont la forme d'un losange et portent les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « 7 XNB » de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

INLYTA doit être prescrit et administré par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

INLYTA n'a pas été étudié chez des patients dont le foie fonctionne très mal (insuffisance hépatique sévère).

Les effets secondaires graves suivants peuvent survenir lors du traitement par INLYTA :

- tension artérielle élevée (hypertension) et crise hypertensive;
- caillot sanguin dans une veine ou une artère;
- saignement (dans le cerveau, l'appareil respiratoire ou l'appareil digestif);
- perforation gastro-intestinale (déchirure de l'estomac ou de la paroi intestinale) pouvant entraîner la mort;
- syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible; les symptômes peuvent inclure des maux de tête, de la confusion, des convulsions et une perte de vision;
- troubles cardiaques pouvant être mortels.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser INLYTA si :

- vous souffrez d'hypertension artérielle et de complications liées à celle-ci, par exemple une séparation des couches de la paroi d'une artère (dissection artérielle);
- vous avez des problèmes de glande thyroïde;
- vous avez récemment eu un problème lié à la formation d'un caillot dans une veine ou une artère, par exemple un accident vasculaire cérébral (AVC), une crise cardiaque, une embolie ou une thrombose;
- vous avez des problèmes de saignement;
- vous avez une plaie non guérie à la suite d'une intervention chirurgicale ou si une intervention chirurgicale est planifiée pour vous;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous souffrez d'un trouble digestif;
- vous souffrez d'un trouble neurologique;
- vous avez des problèmes cardiaques;

- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. INLYTA peut nuire à la fécondité des hommes et des femmes;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si INLYTA passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider s'il est préférable pour vous de prendre INLYTA ou d'allaiter. Vous ne devez pas faire les deux;
- vous souffrez d'intolérance au lactose, un trouble héréditaire rare.

Emploi chez les enfants (moins de 18 ans) :

Il n'est pas recommandé d'administrer INLYTA aux enfants, car son emploi n'a pas été étudié chez des sujets de moins de 18 ans.

Contraception :

- INLYTA peut causer des anomalies congénitales.
- Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par INLYTA et ne doivent pas non plus planifier une grossesse.
- Les hommes et les femmes doivent recourir à la contraception pendant le traitement par INLYTA. Consultez votre médecin au sujet des méthodes de contraception efficaces.
- Si vous tombez enceinte au cours du traitement par INLYTA, appelez votre médecin sans tarder.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prise concomitante d'autres médicaments :

Si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base de plantes médicinales, vous devez en informer votre médecin. INLYTA et certains autres médicaments peuvent interagir entre eux et causer des effets secondaires graves.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- de la dexaméthasone (un stéroïde);
- un médicament contre l'asthme, la tuberculose, l'épilepsie (anticonvulsivant), une infection bactérienne (antibiotique), une infection à levures (antifongique), la dépression ou le VIH/sida;
- un médicament à base de plantes médicinales (tel que le millepertuis commun);
- un antiacide, comme le rabéprazole, qu'il faut éviter de prendre 2 heures avant et 2 heures après la prise d'INLYTA.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de tous vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous recevez une nouvelle ordonnance. Ne prenez aucun autre médicament en même temps qu'INLYTA sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

De plus, évitez de boire du jus de pamplemousse ou de manger du pamplemousse, car ce fruit peut modifier la quantité d'INLYTA présente dans votre organisme.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Prenez INLYTA exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Dose initiale habituelle : 5 mg 2 fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture.
- Dose maximale : 10 mg 2 fois par jour.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Évitez de boire du jus de pamplemousse ou de manger du pamplemousse, car ce fruit peut modifier la quantité d'INLYTA présente dans votre organisme.
- INLYTA peut être utilisé seul ou en association avec le pembrolizumab. Si vous le prenez avec le pembrolizumab, il est important de consulter les renseignements destinés aux patients sur le pembrolizumab. Pour obtenir ces renseignements :
 - visitez le <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou
 - consultez votre professionnel de la santé.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés INLYTA, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou l'urgence du centre hospitalier le plus proche, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous vomissez ou oubliez une dose d'INLYTA, ne prenez pas une dose supplémentaire : prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Appelez votre médecin sans tarder si vous prenez une trop grande quantité d'INLYTA.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

INLYTA peut causer les effets secondaires graves suivants :

- tension artérielle élevée;
- diminution du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie);
- aggravation d'un problème de saignement;
- caillot sanguin dans une veine, une artère ou un poumon;
- déchirure de la paroi intestinale (perforation de l'intestin).

Effets secondaires très fréquents (pouvant survenir chez au moins 1 personne sur 10) :

- diminution du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) s'accompagnant de symptômes tels que fatigue, constipation, sécheresse de la peau et gain de poids;

- diarrhée (selles fréquentes ou molles);
- nausées;
- vomissements;
- constipation;
- irritation de la bouche, de la langue ou de la gorge;
- douleurs abdominales;
- maux d'estomac;
- fatigue ou sensation de faiblesse;
- enrouement (trouble de la voix);
- diminution de l'appétit;
- perte de poids;
- douleurs articulaires;
- douleurs aux extrémités;
- maux de tête;
- altération du goût;
- présence de protéines dans l'urine;
- toux;
- essoufflement;
- syndrome mains-pieds : éruptions cutanées, rougeurs, démangeaisons ou desquamation (peau qui pèle);
- peau sèche;
- démangeaisons;
- perte de cheveux;
- rougeurs sur la peau;
- tension artérielle élevée;
- saignements (saignement de nez, sang dans les urines, saignement rectal, toux accompagnée de crachats de sang).

Effets secondaires courants (pouvant survenir chez au moins 1 personne sur 100, mais chez moins de 10 personnes sur 100) :

- étourdissements;
- douleurs au haut du ventre;
- douleurs musculaires;
- déshydratation;
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang;
- hémorroïdes;
- bourdonnement d'oreilles;
- augmentation de la lipase (enzyme du pancréas);
- caillot sanguin dans un poumon;
- formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde;
- certains troubles vasculaires de la rétine;
- augmentation du nombre de globules rouges dans le sang;
- épisodes passagers s'apparentant à un AVC;
- augmentation de la fonction thyroïdienne (hyperthyroïdie) s'accompagnant de symptômes tels que perte de poids rapide, transpiration et rythme cardiaque plus rapide;
- excès de bilirubine dans le sang pouvant causer un jaunissement de la peau;
- douleur à la langue;
- insuffisance rénale;
- troubles cardiaques.

Effets secondaires peu courants (pouvant survenir chez au moins 0,1 personne sur 100, mais chez moins d'une personne sur 100) :

- augmentation rapide et sévère de la tension artérielle (crise hypertensive);

- perte de la vision d'un œil (occlusion de l'artère rétinienne);
- trouble neurologique appelé « syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible » s'accompagnant de symptômes tels que maux de tête, convulsions, léthargie, confusion, cécité et autres troubles visuels.

Effets secondaires les plus fréquents lorsqu'INLYTA est utilisé en association avec le pembrolizumab :

- diarrhée;
- nausées;
- inflammation des membranes humides tapissant l'intérieur de certaines parties du corps, y compris la bouche, le nez, les poumons et l'estomac;
- sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelles;
- fatigue;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques;
- diminution de l'appétit;
- douleur articulaire;
- présence de protéines dans l'urine;
- altération de la voix;
- démangeaisons;
- éruption cutanée;
- hypertension (haute pression).

Consultez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui persistent. Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles liés à INLYTA. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

INLYTA peut fausser les résultats de certains examens et de certaines analyses sanguines et urinaires. Votre médecin vous fera passer certains examens avant, pendant et après votre traitement et en interprétera les résultats, puis vous dira si vos résultats sont anormaux et si vous devez recevoir un traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Tension artérielle élevée		√	
Saignements (saignement de nez, sang dans les urines, saignement rectal, toux accompagnée de crachats de sang)		√	
Hyperthyroïdie (taux élevé d'hormone thyroïdienne) : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et molles, essoufflement, bouffées de chaleur et, parfois, impression d'avoir le cœur qui débat		√	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (« syndrome mains-pieds ») : rougeur ou enflure des paumes, cors épais et ampoules sur les paumes ou la plante des pieds, picotements ou sensation de brûlure sur la peau, perte de souplesse de la peau		√	
Fréquent			
Troubles cardiaques (cardiomyopathie) accompagnés de symptômes tels que fatigue, essoufflement, enflure des pieds, des chevilles, des jambes et de l'abdomen		√	

Peu fréquent			
Diminution du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) s'accompagnant de symptômes tels que fatigue, constipation, sécheresse de la peau et gain de poids		√	
Caillot de sang dans une veine ou une artère (types de vaisseaux sanguins)		√	
Perforation de l'intestin (déchirure de la paroi intestinale)		√	
* Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile		√	
* Myocardite (inflammation du muscle cardiaque et de la membrane qui enveloppe le cœur) : rythme cardiaque anormal, douleur à la poitrine pouvant rappeler une crise cardiaque, fatigue, fièvre et autres signes d'infection dont maux de tête, courbatures, mal de gorge, diarrhée ou éruption cutanée, douleur ou enflure articulaire, enflure des jambes, essoufflement		√	
* Maladie dévoreuse de chair (infection bactérienne de la peau) : apparition d'une plaque rouge, chaude ou enflée sur la peau qui se répand rapidement, fièvre et douleur intense pouvant s'étendre au-delà de la plaque		√	

* Pneumonite (inflammation des tissus pulmonaires) : essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids non voulue		√	
Très rare			
Dissection artérielle (apparition subite d'une douleur sévère dans le dos, la poitrine ou l'abdomen)		√	
Anévrisme artériel (dilatation localisée d'une artère dans la poitrine, le cœur, le cerveau, un bras ou une jambe) : les symptômes, qui varient selon le siège, comprennent toux, toux avec expulsion de sang, douleur vive inexplicable dans le haut du cou ou le dos, difficulté à avaler, enrouement et pulsation inhabituelle dans la poitrine ou l'abdomen		√	

* Effets secondaires graves liés à l'utilisation d'INLYTA en association avec le pembrolizumab

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'INLYTA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez les comprimés INLYTA à une température ambiante stable de 25 °C (écart acceptable de 15 à 30 °C).
- Conservez ce médicament dans son emballage d'origine.
- Ne prenez pas ce médicament si la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette est dépassée.
- Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou a été ouvert.
- Gardez INLYTA, et tout autre médicament, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Comme tout autre médicament, INLYTA ne doit pas être jeté dans les eaux d'égout ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous défaire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.pfizer.ca, ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI au 1-800-463-6001 (Service de l'information pharmaceutique).

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 28 septembre 2021