

Prise en charge des carcinomes différenciés de la thyroïde



K. BENMOHAMMED,
Service d'Endocrinologie et de Diabétologie,
CHU Lakhdar Benbadis, Constantine.

Résumé

Le carcinome différencié de la thyroïde (CDT), 4ème cancer de la femme en Algérie, est le cancer endocrinien le plus fréquent. Il reste cependant d'excellent pronostic, malgré l'augmentation nette de son incidence de par le monde. Sa prise en charge thérapeutique a considérablement évolué ces dernières années. Elle s'est enrichie en 2016 et 2017 par de nouvelles classifications anatomopathologiques, classification TNM et de nouvelles recommandations Américaine et Française basées sur un système de stratification du risque de rechute. L'objectif principal de cette réactualisation des recommandations est d'éviter de sur-traiter des tumeurs dont le pronostic reste favorable et de diminuer ainsi le risque de morbidité.

>>> Mots-clés :

Thyroïde, cancer, carcinome différencié de la thyroïde.

Introduction

Le carcinome différencié de la thyroïde (CDT), bien que rare, représente le cancer endocrinien le plus fréquent. Il reste d'excellent pronostic malgré l'augmentation nette de son incidence de par le monde.

Le profil des CDT s'est considérablement modifié depuis plus de vingt ans où dans la majorité des cas, l'expression clinique de ces tumeurs était manifeste au moment du diagnostic avec des métastases ganglionnaires d'emblée, alors qu'actuellement, ces cancers sont de plus en plus petits, asymptomatiques et découverts fortuitement. En l'absence de traitement de ces microcancers, ils ne provoqueraient ni symptômes ni surmortalité.

Raison pour laquelle la prise en charge thérapeutique a considérablement évolué ces dernières années. L'intensité du traitement et du suivi est adaptée, pour chaque patient, au risque de rechute et de décès par cancer. Il s'agit donc d'une prise en charge proportionnée au risque afin d'éviter de sur-traiter des tumeurs dont le pronostic reste favorable et de diminuer ainsi le risque de morbidité. Les nouvelles recommandations de l'American Thyroid Association (ATA) publiées en 2016 ont bien structuré cette prise en charge qui est basée en particulier sur le principe d'éviter un sur-diagnostic et un sur-traitement des cancers différenciés de la thyroïde à faible risque ; recommandations suivies par les sociétés savantes françaises en décembre 2017, qui ont adapté et actualisé leurs anciennes recommandations devenues obsolètes ^[1,2].

Épidémiologie

Les CDT, représentent 90 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens. Ils dérivent des cellules épithéliales thyroïdiennes dont les sous-types sont le carcinome papillaire (PTC) (85% des CDT) ; et le carcinome folliculaire (FTC) (12% des CDT) ^[3].

Leur incidence est en augmentation, et intéresse 4/100.000 habitants chez les hommes et 13,5/100.000 chez les femmes, avec une mortalité stable de l'ordre de 0,5/100.000.

Abstract

Differentiated thyroid carcinoma (DTC), the fourth cancer of women in Algeria, is the most common endocrine cancer. It remains an excellent prognosis despite its clear incidence increase worldwide. Its therapeutic management has considerably evolved in last years. It was enriched in 2016 and 2017 by new anatomopathological classifications, TNM classification and the new American and French recommendations based on a stratification system of relapse risk. The main objective of this recommendations update is to avoid overtreating tumors whose prognosis remains favorable and thus reduce morbidity risk.

>>> Key-words :

Thyroid, cancer, differentiated thyroid carcinoma.

Cette augmentation d'incidence est liée en particulier au développement des moyens de diagnostic avec l'augmentation des carcinomes papillaires infra centimétriques, qui représentent environ 40 % de l'ensemble de ces cancers [4].

Selon les dernières données épidémiologiques de 2017, du *National Cancer Institute Américain*, le cancer de la thyroïde est le 4^{ème} cancer de la femme aux États Unis. Il représente 3,4 % de l'ensemble des cancers, avec 56.870 nouveaux cas et 2.010 cas de décès (0,3 % de l'ensemble des décès par cancers) enregistrés en 2017 [5].

Le taux de survie à 5 ans reste excellent (98,2 %). En Algérie, le cancer de la thyroïde est aussi le 4^{ème} cancer de la femme selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2014 [6].

Systèmes de classification

Il existe plusieurs systèmes de classification, les uns basés sur le risque de mortalité (Système TNM, Macis) ; les autres sur le risque de rechute (SFE, ATA).

Jusque-là, on utilisait la classification TNM de l'AJCC, 7^{ème} édition de 2010, mais récemment une 8^{ème} édition a été publiée en 2017 (Tableau 1) [7,8]. Les modifications de cette nouvelle édition comparativement à la précédente portent sur les éléments suivants :

- T3 est subdivisée en T3a (taille > 4 cm, restant strictement en intra-thyroïdien) et T3b (tumeur quelle que soit la taille avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens : muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omo-hyoïdien).

- L'extension extra-thyroïdienne minime au tissu adipeux péri-thyroïdien n'est pas prise en compte et n'est pas retenue comme facteur de risque ;

- L'âge pour la stadification est majoré de 45 ans à 55 ans ;
- L'envahissement ganglionnaire du compartiment central (N1a) intègre désormais le compartiment médiastinal supérieur (secteur VII).

Les recommandations de l'ATA publiées en 2016 utilisent donc l'ancienne classification TNM de 2010 pour l'évaluation du risque de rechute, alors que les nouvelles recommandations françaises de 2017 jumelées de plusieurs sociétés savantes (Société Française d'Endocrinologie, Société Française de Médecine Nucléaire, Société Française de Pathologie, Société Française de Biologie Clinique, Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne, Société Française d'ORL) ; ont intégré cette 8^{ème} édition de la classification TNM, mais tiennent toujours compte de l'extension extra-thyroïdienne minime et de la nature de l'atteinte ganglionnaire (compartiment, taille, nombre de métastases ganglionnaires et présence d'une rupture capsulaire) [2].

	TNM 7 ^{ème} édition de 2010	TNM 8 ^{ème} édition de 2017
T		
T1a	T ≤ 1 cm sans extension extra-thyroïdienne	T ≤ 1 cm sans extension extra-thyroïdienne
T1b	T > 1 cm et ≤ 2 cm sans extension extra-thyroïdienne	T > 1 cm et ≤ 2 cm sans extension extra-thyroïdienne
T2	T > 2 cm et ≤ 4 cm sans extension extra- thyroïdienne	T > 2 cm et ≤ 4 cm sans extension extra- thyroïdienne
T3	T > 4 cm limitée à la thyroïde ou quelle que soit la taille tumorale avec extension extra-thyroïdienne minime	T3a : T > 4 cm limitée à la thyroïde T3b : quelle que soit la taille tumorale avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens (muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omohyoïdien)
T4a	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'oesophage ou du nerf récurrent	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'oesophage ou du nerf récurrent
T4b	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N		
N0*	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1a	Envahissement ganglionnaire secteur VI (central)	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs pré-trachéal ou récurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)
N1b	Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou médiastinal	Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV ou V) ou retropharyngé
M		
M0	Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance	Métastase à distance

Tableau 1 : Classification des cancers de la thyroïde selon l'AJCC, 7^{ème} édition de 2010, et 8^{ème} édition de 2017 [7,8]

En gras, les modifications portées à la 8^{ème} Edition comparativement à la 7^{ème} édition de la classification de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

*Usuellement, pour statuer sur un statut N0, il faut 6 ganglions analysables négatifs; dans le cas contraire le statut est Nx.

Stade	TNM 7 ^{ème} édition de 2010		TNM 8 ^{ème} édition de 2017	
	Âge < 45 ans	Âge ≥ 45 ans	Âge < 55 ans	Âge ≥ 55 ans
I	VT, VN, M0	T1 N0	VT, VN, M0	T1a/T1b/T2, N0, M0
II	VT, VN, M1	T2, N0, M0	VT, VN, M1	T3, N0, M0 T1/T2/T3, N1, M0
III	-	T1/T2/T3, N1a, M0 T3, N0, M0	-	T4a, VN, M0
IVA	-	T1/T2/T3, N1b, M0 T4a, N0/N1, M0	-	T4b, VN, M0
IVB	-	T4b N0/N1, M0	-	VT, VN, M1
IVC	-	VT, VN, M1	-	-

V: Quelque soit

Tableau 1 : Classification des cancers de la thyroïde selon l'AJCC, 7^{ème} édition de 2010, et 8^{ème} édition de 2017 (7,8) (suite)

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des CDT est multidisciplinaire, reposant sur la chirurgie, l'iode 131 et la substitution hormonale, et prend en considération la stratification du risque de rechutes.

Les recommandations françaises de 2017 à l'instar des recommandations américaines de 2015, subdivisent le risque de rechute en risque faible, intermédiaire et élevé (Tableau 2).

Recommandations Américaines	Recommandations Françaises
<p>Faible risque de rechute (< 5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome papillaire thyroïdien avec tous les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • pT1-pT2 N0-Nx M0 et chirurgie R0 • et absence de sous types agressifs (cellules cylindriques, cellules hautes, cellules en « clous de tapissier » (hobnail)) • et absence d'invasion vasculaire à l'histologie • et absence d'adénopathie diagnostiquée en pré opératoire ou si pN1 sur des curages prophylactiques, leur nombre est ≤ 5 et leur taille maximale < 0.2 cm • et si de l'iode est administrée, absence de fixation en dehors du lit thyroïdien sur la première scintigraphie corps entier post ablation. • à variante folliculaire encapsulé pT1-pT2 • intra thyroïdien < 4 cm avec BRAF non muté • Micro carcinome papillaire uni focal intra thyroïdien BRAF muté • Micro carcinome papillaire multifocal - Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire pT1-pT2 et pT3 intra thyroïdien et absence d'invasion ou invasion vasculaire minimale < 4 emboles 	<ul style="list-style-type: none"> - résection complète ; - et pas d'histologie péjorative ; - et pas d'invasion vasculaire ; - et pT1a/pT1b/pT2, sans EET, N0/Nx ; - ou stade pT1a/pT1b, sans EET, N1a (atteinte du compartiment central) avec atteinte limitée (≤ 5 ganglions métastatiques et métastases < 2 mm) ; - ou pT1a/pT1b, avec EETm (identifiable uniquement à l'anatomopathologie), anciennement classée pT3 dans la classification pTNM 2010, N0/Nx/N1a limité (≤ 5 ganglions métastatiques et métastases < 2 mm) ; - ou carcinome vésiculaire bien différencié de stade pT1, pT2, pT3a sans EET et sans invasion vasculaire ou avec invasion vasculaire minimale (< 4 emboles) ; - et en cas d'administration iode 131 : pas de foyer en dehors du lit thyroïdien ; - non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) de plus de 4 cm

Risque intermédiaire de rechute (entre 10% et 30 %)

- Les variantes agressives du carcinome papillaire : à cellules hautes (Tall cell variant), à cellules cylindriques (columnar cell variant), à cellules en « clou de tapissier »
 - Présence d'embolies vasculaires < 4 embolies
 - pT3 à extension extra thyroïdienne minime
 - les extensions ganglionnaires
 - palpables
 - >5 et dont la taille < 2 mm, sans rupture capsulaire
 - ou ≤ 5 dont la taille est comprise entre 2 mm et 30 mm sans rupture capsulaire
 - les tumeurs avec fixation extra-thyroïdienne à la scintigraphie post-dose à l'iode 131 lors de la totalisation isotopique.
- pT2, N0/Nx, avec extension EETm; pT3a (tumeur > 4 cm, autre que NIFTP), N0/Nx, avec ou sans EETm ;
 - ou pT2/pT3a N1a avec atteinte ganglionnaire limitée (≤ 5 ganglions métastatiques, taille des métastases < 2 mm) ;
 - ou pT1a/pT1b/pT2/pT3a, N1 (N1a or N1b) avec atteinte ganglionnaire intermédiaire, ou importante (mais avec métastase(s) restant < 3 cm) ;
 - ou N1 métastatique clinique au diagnostic (cN1) ;
 - ou histologie péjorative (cellules hautes, cellules en clous de tapissier, cellules cylindriques, oxyphiles pour les cancers vésiculaires) ;
 - ou carcinome papillaire avec invasion vasculaire limitée (< 4 embolies) ;
 - ou, en cas d'administration d'¹³¹I : présence d'une fixation ganglionnaire sur la scintigraphie.

Les recommandations américaines utilisent la classification TNM de 2010, et celles françaises utilisent la classification TNM de 2017.
EET : extension extra-thyroïdienne ; EETm : extension extra-thyroïdienne minime

Tableau 2 : Risque de rechute des cancers différenciés de la thyroïde selon les recommandations Américaines et Françaises ^(1,2)

Traitement chirurgical : La thyroïdectomie totale ou subtotale reste le traitement de choix dans la plupart des cas, facilitant ainsi l'éventuel complément thérapeutique par l'iode 131 ainsi que la surveillance post opératoire par le dosage de la thyroglobuline (Tg).

Cette attitude est la plus adoptée en pratique par les endocrinologues en Algérie et en Europe. Cependant, et selon les recommandations de l'ATA, une lobectomie seule est suffisante en cas de carcinome intra thyroïdien, infracentimétrique unifocal et en l'absence d'antécédents de radiothérapie du cou et de la tête, de cancer thyroïdien familial et d'atteinte ganglionnaire clinique (recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire).

Concernant le curage ganglionnaire central prophylactique, il n'est pas envisagé en cas de PTC T1 ou T2 non invasif, sans atteinte ganglionnaire clinique (cN0) et pour la plupart des cancers folliculaires. Ce curage central prophylactique sera plutôt indiqué en cas de PTC T3 ou T4 sans atteinte ganglionnaire clinique (cN0), ou bien en cas d'atteinte clinique ganglionnaire latérale (cN1b) ; ou si besoin pour planifier les étapes ultérieures du traitement (recommandation faible, évidence faible).

Quant au curage thérapeutique du compartiment central (VI), il est indiqué si atteinte clinique des chaînes ganglionnaires centrales. De même, le curage thérapeutique du compartiment latéral n'est indiqué que s'il y a une confirmation cytologique de métastase dans ce compartiment lors de la biopsie.

Traitement isotopique : Les différentes indications du traitement par l'iode 131 sont résumées dans le tableau 3. Dans les CDT à faible risque de récurrence, l'indication et l'activité de l'iode 131 requise restent jusque-là sujettes à beaucoup de controverses aussi bien au niveau national qu'au niveau international, du fait en particulier de l'absence d'études prospectives.

L'étude multicentrique française Estimabl 2 et l'étude anglaise IoN, incluant des patients à faible risque et à risque intermédiaire sont en cours. Leurs résultats ne seront connus que vers 2020 ⁽⁸⁾.

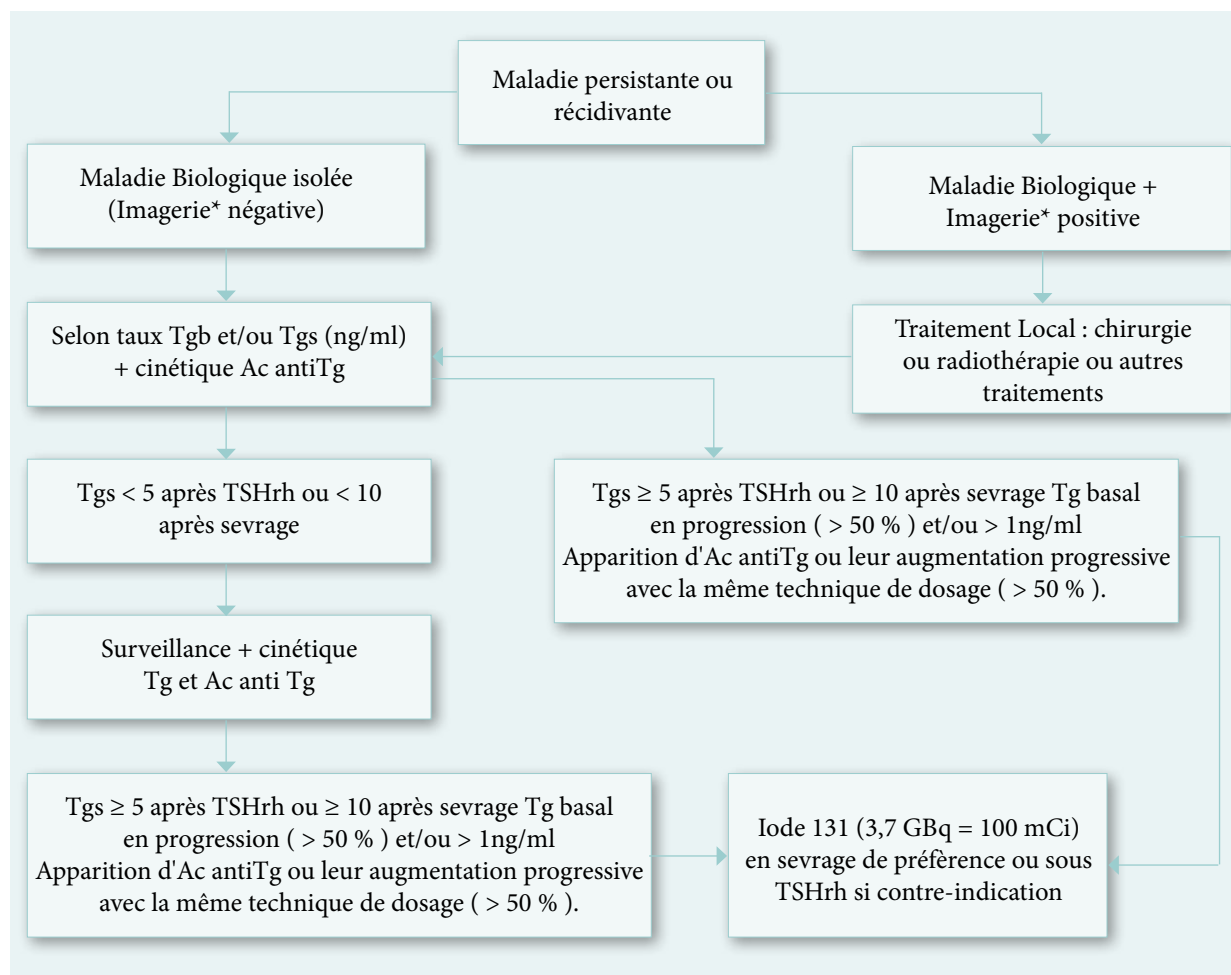
L'indication de l'iode 131 dépendra, en attendant plus de preuves tangibles, de la qualité du geste chirurgical initial, l'analyse de l'ensemble de facteurs de risque de récurrences et la simplification de la surveillance en cas d'ablation. L'avis du patient compte aussi dans la décision thérapeutique.

		Indication iode 131, Type de recommandation, Niveau de preuve	Activité d'iode 131, Mode de préparation, Type de recommanda- tion, Niveau de preuve
Faible risque de récurrence (RF)	pT1a unifocal pT1a multifocal (somme des lésions ≤ 1 cm), N0/Nx, sans EET NIFTP ≤ 4 cm	Pas de traitement par Iode 131 Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	
	pT1aN0/Nx (somme des lésions > 1 cm) multi- focal pT1aN0/Nx avec EETm pT1bN0/Nx unifocal, sans EET Carcinome vésiculaire pT2/pT3a, N0/Nx, sans embolie, sans EET NIFTP > 4 cm ou doute sur la qualité de l'exhaustivité de l'analyse de la capsule du nodule	Iode 131 optionnel, Niveau de preuve intermédiaire	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : TSHrh Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire
	Carcinome papillaire pT2 N0/Nx sans EET Carcinome vésiculaire pT2/pT3a N0/Nx avec invasion vasculaire minimale (< 4 embolies), sans EET pT1a/pT1b, N0/Nx/N1 (atteinte ganglionnaire centrale minimale) et/ou EETm (microscopique)	Iode 131 recommandé Recommandation faible Niveau de preuve faible	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : TSHrh Recommandation forte Niveau de preuve élevé
Risque intermédiaire de récurrence (RI)	pT2, N0/Nx avec extension extra-thyroïdienne minime pT3a (diamètre > 4 cm), N0/Nx, avec ou sans EETm pT2/pT3aN1 avec atteinte ganglionnaire centrale minime (≤ 5 ganglions et taille < 2mm) pT1a/pT1b/pT2/pT3a, N1 (N1a or N1b) avec atteinte ganglionnaire intermédiaire à impor- tante (et ganglion < 3 cm) Atteinte ganglionnaire clinique (cN1) Histologie péjorative Carcinome papillaire avec invasion vasculaire minimale (< 4 embolies)	Iode 131 recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Activité : en fonction des caractéristiques du RI et de l'atteinte ganglionnaire (voir plus bas) Préparation : TSHrh ou sevrage
	Atteinte ganglionnaire limitée (≤ 5 ganglions de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx En présence d'un critère de RI	Iode 131 recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire	Activité : Faible ou forte Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire

<p>Atteinte ganglionnaire limitée (≤ 5 ganglions de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx En présence de plusieurs critères de RI</p>	<p>Iode 131 recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire</p>	<p>Activité : Une forte activité peut être envisagée Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire</p>
<p>Atteinte ganglionnaire intermédiaire (≤ 5 ganglions de taille : 2 à 10 mm) Tout patient de RI</p>	<p>Iode 131 recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire</p>	<p>Activité : Une forte activité peut être envisagée. Recommandation forte. Niveau de preuve intermédiaire Le sevrage en hormones thyroïdiennes ou l'utilisation de la TSHrh sont possibles. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p>
<p>Atteinte ganglionnaire importante : cN1 et/ou ganglions ≥ 10 mm et ≤ 30 mm et/ou rupture capsulaire et/ou plus de 5 ganglions Tout patient de RI</p>	<p>Iode 131 recommandé Recommandation forte Niveau de preuve intermédiaire</p>	<p>Activité : Une forte activité d'iode 131 est indiquée. Recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire. Le sevrage en hormones thyroïdiennes ou l'utilisation de la TSHrh sont possibles. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p>
<p>Risque élevé de récurrence (RE) Résection incomplète pT3b (extension musculaire macroscopique), tous N pT4, tous N N1 avec atteinte ganglionnaire sévère (au moins une métastase > 30 mm) Carcinome papillaire ou vésiculaire avec invasion vasculaire > 4 embolies M1 Contingent histologique peu différencié</p>	<p>Iode 131 recommandé en routine Recommandation forte, Niveau de preuve intermédiaire</p>	<p>Activité : forte activité Préparation : sevrage Recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire.</p>

EET : extension extra-thyroïdienne ; EETm : extension extra-thyroïdienne minimale.

Tableau 3 : Indication de l'iode 131 selon les recommandations Françaises [2]



Imagerie*: imagerie fonctionnelle (scintigraphie à l'iode 131 et/ou TEP au 18F-FDG) et/ou morphologique (échographie cervicale, scanner), Tgb : Thyroglobuline basale, Tgs : Thyroglobuline stimulée, Ac anti Tg : Anticorps anti-thyroglobuline

Figure 1 : Conduite pratique devant un carcinome différencié de la thyroïde persistant ou récidivant ⁽²⁾

Traitement hormonal substitutif : le traitement freinateur par de la Lévothyroxine a été longtemps utilisé. Son bénéfice sur la survie est bien démontré dans les cancers à haut risque, alors qu'aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans les cancers de faible risque. Ce bénéfice est en fait, mis en balance avec les effets secondaires potentiels d'un tel freinage, en particulier osseux (augmentation de la résorption osseuse, possible risque de fracture), et cardiaques (troubles du rythme). Globalement, les objectifs thérapeutiques sous traitement hormonal sont des valeurs de TSH < 0,1 mU/L en cas de maladie persistante, entre 0,1 et 0,5 mU/L si rémission chez les sujets à haut risque, et entre 0,5 et 2 mU/L si rémission chez les sujets à faible risque de

récidive ; tout en prenant en considération le terrain du patient (âge > 60 ans, ménopause, présence d'ostéoporose, de tachycardie et de fibrillation auriculaire).

Surveillance : Elle est à vie, progressivement espacée et adaptée pour chaque malade selon le pronostic, l'évolution, en fonction de la réponse au traitement et la stratification dynamique du risque.

- Le dosage de Thyroglobuline (Tg) sera réalisé avec une trousse de dosage de deuxième génération ultrasensible (Tg2) en situation basale (sous traitement substitutif) couplé à un dosage d'anticorps anti-Thyroglobuline (Ac antiTg) 4 à 6 semaines après la chirurgie chez les sujets à faible risque. Dans ce groupe, et en cas de thyroïdec-

tomie totale, l'objectif de Tg2 basale doit être ≤ 2 ng/mL avec Ac anti-Tg négatifs. Si l'oblectomie sans totalisation chirurgicale, l'objectif de Tg2 basale sera ≤ 5 ng/L avec Ac anti-Tg négatifs.

- A un an, sera réalisée une échographie cervicale, Tg2 basale avec Ac anti-Tg.
- Au-delà de la première année en cas de rémission complète : surveillance annuelle de Tg2 basale avec Ac anti-Tg et TSH pendant 5 ans. A 5 ans : échographie cervicale et Tg2 basale avec Ac anti-Tg
- Au-delà de 5 ans : Tg2 basale, Ac anti-Tg et TSH tous les deux ans jusqu'à 10 ans puis tous les 5 ans.
- En cas de traitement isotopique et en l'absence de fixation, la surveillance se fera comme suit :
 - La première année : évaluation de la Tg2 basale et Ac anti-Tg entre 2 et 3 mois, puis évaluation à un an avec rhTSH : Tg2, Ac anti-Tg et échographie cervicale
 - La rémission est complète si : Tg2 basale < 0.2 ng/mL et < 1 ng/mL sous rhTSH avec Ac anti-Tg négatifs.
 - Au-delà de la première année en cas de rémission complète : surveillance annuelle jusqu'à 5 ans avec Tg2 basale et Ac anti-Tg et échographie à 5 ans.
 - Au-delà de 5 ans : surveillance tous les deux ans avec Tg2 basale et Ac anti-Tg, jusqu'à 10 ans puis tous les 5 ans.

Traitement de la maladie récidivante

ou persistante : La récurrence tumorale est définie par la présence d'une maladie survenant chez un patient classé en rémission complète. Alors que la persistance, survient chez un patient n'étant jamais en rémission complète depuis sa prise en charge initiale. La maladie persistante ou récidivante est mise en évidence par l'examen clinique, les marqueurs sériques (Tg et/ou anticorps anti-Tg) ; et l'imagerie (scintigraphie à l'iode 131 et/ou TEP au 18F-FDG, échographie cervicale, scanner).

A noter que les cas fixant le 18F-FDG sont peu ou pas répondeurs au traitement à l'iode 131. Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen anatomopathologique, et/ou le dosage de la Tg sur le liquide de rinçage pour les ganglions, soit par la présence d'une fixation en dehors du lit thyroïdien sur la scintigraphie. Par ailleurs, une progression de la Tg et/ou des anticorps anti-Tg, la réascension de la Tg et/ou des anticorps anti-Tg sans anomalies en imagerie sont en faveur d'une maladie dite biologique. Dans les autres situations, la maladie est

présumée sans certitude. La conduite devant ces cas là est résumée sur la figure 1.

Le cancer thyroïdien réfractaire :

Il s'agit d'une pathologie rare représentant 4-5 cas/million et par an et définie par l'une des caractéristiques suivantes [2] :

- L'ensemble des lésions ne fixe pas l'iode 131 (après administration d'une activité thérapeutique dans des conditions satisfaisantes de stimulation, et après avoir éliminé les éventuelles causes de faux-négatif) ou certaines lésions seulement fixent l'iode 131 ;
- Les lésions progressent en taille selon les critères RECIST dans un intervalle de temps de 12 à 14 mois qui suivent un traitement par iode malgré une fixation significative de l'iode 131 et un traitement par iode 131 bien mené.

De nouvelles molécules (thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)), sont actuellement disponibles pour la prise en charge de ces cancers. Des études de phase III avaient démontré une efficacité sur la survie sans progression en comparaison à un placebo. Cependant, l'impact sur la survie globale n'est pas encore démontré. En outre, certaines thérapies ciblées peuvent inhiber les voies de signalisation responsables de la différenciation et le caractère iodo-fixant et donc une restauration de la fixation à l'iode chez certains patients est possible dans le futur.

Conclusion :

La prise en charge des CTD s'est beaucoup modifiée ces dernières années avec l'actualisation des recommandations des différentes sociétés savantes. Elle est basée maintenant sur une stratification dynamique du risque de récurrences, un traitement rationalisé par l'iode 131, un traitement substitutif freinateur dépendant de la stratification du risque du cancer et de la stratification du risque du traitement lui-même.

Date de soumission :

08 Avril 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Nexavar 200 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, rouges, marqués de la croix Bayer sur une face et "200" sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome hépatocellulaire

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (Cf. rubrique 5.1).

Carcinome rénal

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptes.

Carcinome thyroïdien différencié

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nexavar doit être suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

Posologie

La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg).

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament.

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ou d'un carcinome rénal (CR) avancé, la posologie de Nexavar sera ramenée à deux comprimés de 200 mg de sorafénib une fois par jour (Cf. rubrique 4.4).

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome thyroïdien différencié (CTD), la posologie de Nexavar sera ramenée à 600 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg et un comprimé de 200 mg à douze heures d'intervalle). Si une diminution supplémentaire de la dose est nécessaire, la posologie de Nexavar peut être ramenée à 400 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle), et si nécessaire, elle peut être encore réduite à un comprimé de 200 mg une fois par jour. Une fois qu'une amélioration des réactions indésirables non hématologiques a été obtenue, la dose de Nexavar peut être réaugmentée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Nexavar chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans).

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse (Cf. rubrique 5.2).

Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique est recommandée chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (Cf. rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale

Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Toxicités dermatologiques

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous sorafénib sont les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions cutanées (rash). Ceux-ci sont habituellement de Grade 1 et 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CCT) et apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par sorafénib. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de sorafénib, ou dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement (Cf. rubrique 4.8).

Hypertension artérielle

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez des patients traités par sorafénib. En général, cette hypertension était d'intensité légère à modérée, survenait en début de traitement et répondait à un traitement standard par des antihypertenseurs. Il conviendra de surveiller régulièrement la pression artérielle et de la traiter le cas échéant, conformément aux pratiques médicales habituelles. En cas d'hypertension sévère ou persistante, ou de crise hypertensive malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (Cf. rubrique 4.8).

Hémorragie

Une augmentation du risque hémorragique peut survenir suite à l'administration de sorafénib. Si un événement hémorragique nécessite une intervention médicale, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (Cf. rubrique 4.8).

Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 1, Cf. rubrique 5.1), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/ infarctus du myocarde apparaissant sous

traitement a été supérieure dans le groupe sorafénib (4,9%) comparativement au groupe placebo (0,4%). Dans l'étude 3 (Cf. rubrique 5.1), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/ infarctus du myocarde reliés au traitement a été de 2,7% dans le groupe sorafénib comparativement à 1,3% dans le groupe placebo. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études. Un arrêt temporaire ou définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque et/ou un infarctus du myocarde (Cf. rubrique 4.8).

Allongement du QT

Il a été montré que le sorafénib allongeait l'espace QT/QT_c (Cf. rubrique 5.1), ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Il convient d'utiliser le sorafénib avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QT_c tels que les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients traités par de fortes doses cumulées d'anthracycline, les patients traités par certains anti-arythmiques ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ainsi que les patients présentant des troubles du bilan électrolytique tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. Lors de l'utilisation du sorafénib chez ces patients, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et du bilan électrolytique (magnésium, potassium, calcium) doit être envisagée.

Perforation gastro-intestinale

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1% des patients sous sorafénib. Dans certains cas ces perforations n'étaient pas associées à des tumeurs intra-abdominales décelables. Le traitement par sorafénib doit être interrompu (Cf. rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le sorafénib étant essentiellement éliminé par voie hépatique, l'exposition au sorafénib pourrait être augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Cf. rubriques 4.2 et 5.2).

Administration concomitante de warfarine

Des saignements peu fréquents ou des élévations de l'INR (International Normalised Ratio) ont été décrits chez certains patients prenant de la warfarine alors qu'ils recevaient un traitement par sorafénib. Les patients prenant simultanément de la warfarine ou de la phenprocoumon doivent être surveillés régulièrement afin de détecter une modification du taux de prothrombine, de l'INR ou l'apparition d'épisodes hémorragiques (Cf. rubriques 4.5 et 4.8).

Complications de la cicatrisation des plaies

Aucune étude spécifique concernant l'effet du sorafénib sur la cicatrisation des plaies n'a été effectuée. Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire du sorafénib est recommandée à titre préventif. Il existe peu de données cliniques concernant le meilleur moment de ré-instauration du traitement après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par sorafénib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies.

Sujets âgés

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée.

Interactions médicamenteuses

La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafénib avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie UGT1A1 (par exemple l'irinotécane) ou la voie UGT1A9 (Cf. rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (Cf. rubrique 4.5).

L'administration concomitante de néomycine ou d'autres antibiotiques à l'origine de perturbations de la flore gastro-intestinale saprophyte peut conduire à une diminution de la biodisponibilité du sorafénib (voir rubrique 4.5). Le risque de diminution des concentrations plasmatiques du sorafénib doit être pris en compte avant de commencer un traitement avec des antibiotiques.

Un taux de mortalité plus élevé a été rapporté chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde pulmonaire traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine.

Ces résultats ont été observés dans deux études randomisées incluant des patients souffrant d'un cancer du poulmon non à petites cellules. Le Hazard Ratio pour la survie globale dans le sous-groupe de patients présentant un carcinome épidermoïde pulmonaire était de 1,81 (IC 95% : 1,19-2,74) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à paclitaxel / carboplatine et de 1,22 (IC 95% : 0,82-1,80) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à gemcitabine/cisplatine. Aucune cause prédominante de décès n'a été observée; en revanche une insuffisance respiratoire, des hémorragies et des effets indésirables d'origine infectieuse ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine.

Mises en garde spécifiques à la maladie

Cancer thyroïdien différencié (CTD)

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé aux médecins d'évaluer soigneusement le pronostic pour chaque patient en prenant en compte la taille maximale des lésions (voir rubrique 5.1), les symptômes associés à la maladie (voir rubrique 5.1) et la vitesse de progression.

La prise en charge des réactions indésirables suspectées d'être liées au médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib. Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), 37% des sujets ont fait l'objet d'une interruption du traitement et 35% d'une diminution de la posologie dès le cycle 1 du traitement par sorafénib.

Les réactions indésirables n'ont été que partiellement atténuées après diminution de la posologie. Il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de façon répétée, en tenant compte de l'activité anti-tumorale et de la tolérance.

Hémorragie dans le cadre du CTD

En raison du risque potentiel d'hémorragie, les infiltrations trachéennes, bronchiques et œsophagiennes doivent être traitées localement avant d'administrer le sorafénib chez les patients atteints de CTD.

Hypocalcémie dans le cadre du CTD

Il est recommandé de surveiller étroitement la calcémie chez les patients traités par le sorafénib pour un CTD. Dans les essais cliniques, l'hypocalcémie a été plus fréquente et plus sévère chez les patients atteints d'un CTD, en particulier ceux présentant des antécédents d'hypoparathyroïdie, que chez les patients atteints d'un carcinome rénal ou hépatocellulaire. Des hypocalcémies de grade 3 et 4 sont survenues chez 6,8% et 3,4% des patients atteints de CTD traités par le sorafénib (voir rubrique 4.8).

L'hypocalcémie sévère doit être corrigée afin de prévenir les complications de type allongement de l'intervalle QT ou torsades de pointes (voir la rubrique « Allongement du QT »).

Suppression de la TSH dans le cadre du CTD

Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), des augmentations des taux de TSH au-delà de 0,5 mU/L ont été observées chez des patients traités par le sorafénib. Lors de l'utilisation du sorafénib chez des patients atteints de CTD, il est recommandé de surveiller étroitement le taux de TSH.

Carcinome rénal

Les patients à haut risque (selon la classification des groupes de pronostic du MSKCC [Memorial Sloan Kettering Cancer Center]) n'ont pas été inclus dans l'étude clinique de phase III dans le carcinome rénal (voir l'étude 1 dans la rubrique 5.1), et le rapport bénéfice/risque du traitement n'a donc pas été évalué chez ces patients.

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

Inducteurs enzymatiques

L'administration de rifampicine pendant 5 jours précédant l'administration d'une dose unique de sorafénib a induit une réduction moyenne de 37% de l'ASC du sorafénib. D'autres inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glucuroconjugaison (par exemple *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, et la dexaméthasone) peuvent également augmenter le métabolisme du sorafénib et ainsi diminuer ses concentrations.

Inhibiteurs du CYP3A4

Le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré une fois par jour pendant 7 jours chez des volontaires sains de sexe masculin, n'a pas modifié l'ASC moyenne obtenue après une dose unique de 50 mg de sorafénib. Ces données suggèrent que les interactions pharmacocinétiques cliniques entre le sorafénib et les inhibiteurs du CYP3A4 sont improbables.

Substrats du CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9

Le sorafénib inhibe *in vitro* les CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 de façon équivalente. Toutefois, des études cliniques de pharmacocinétique ont montré que l'administration concomitante de sorafénib 400 mg deux fois par jour et de cyclophosphamide (un substrat du CYP2B6), ou de paclitaxel (un substrat du CYP2C8), n'a pas conduit à une inhibition cliniquement significative. Ces données suggèrent que le sorafénib administré à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour pourrait ne pas être un inhibiteur *in vivo* du CYP2B6 ou du CYP2C8.

En outre, un traitement concomitant par le sorafénib et la warfarine, un substrat du CYP2C9, n'a pas entraîné de modification des valeurs moyennes de l'INR et du taux de prothrombine par rapport au traitement placebo. Ainsi, on peut donc considérer que le risque d'inhibition du CYP2C9 par le sorafénib est faible. Cependant, il convient de surveiller régulièrement l'INR des patients traités par la warfarine ou la phénprocoumone (Cf. rubrique 4.4).

Substrats des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19

L'administration concomitante de sorafénib et de midazolam, dextrométhorphan ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des cytochromes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'a pas modifié l'exposition à ces produits. Ceci indique que le sorafénib n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de ces isoenzymes du cytochrome P450. Ainsi, les interactions pharmacocinétiques cliniques du sorafénib avec les substrats de ces enzymes sont-elles improbables.

Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9

Le sorafénib inhibe *in vitro* la glucuroconjugaison catalysée par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (Cf. ci-dessous et rubrique 4.4).

Etudes *in vitro* de l'induction enzymatique du CYP

Les activités du CYP1A2 et du CYP3A4 n'ont pas été modifiées après traitement de cultures d'hépatocytes humains par le sorafénib, indiquant qu'il est improbable que le sorafénib soit un inducteur enzymatique du CYP1A2 et du CYP3A4.

Substrats de la P-gp

Le sorafénib inhibe *in vitro* la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp tels que la digoxine ne peut être exclue lors d'un traitement concomitant avec le sorafénib.

Association avec d'autres agents anti-cancéreux

Dans des études cliniques, le sorafénib a été administré avec différents agents anti-cancéreux à leurs posologies habituelles, notamment gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine, paclitaxel, carboplatine, capécitabine, doxorubicine, irinotécan, docétaxel et cyclophosphamide. Le sorafénib n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine, du cisplatine, du carboplatine, de l'oxaliplatine ou du cyclophosphamide.

Paclitaxel/Carboplatine

- L'administration de paclitaxel (225 mg/m²) et de carboplatine (ASC = 6) avec le sorafénib (≤ 400 mg deux fois par jour), avec un arrêt du sorafénib de trois jours autour de l'administration (deux jours avant et le jour de l'administration du paclitaxel/carboplatine) n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats pharmacocinétiques du paclitaxel.

- L'administration concomitante de paclitaxel (225 mg/m², une fois toutes les 3 semaines) et de carboplatine (ASC=6) avec le sorafénib (400 mg, deux fois par jour, sans arrêt du sorafénib) a conduit à une augmentation de l'exposition respectivement de 47% au sorafénib, de 29% au paclitaxel et de 50% à 6-OH paclitaxel. Les résultats pharmacocinétiques du carboplatine n'ont pas été affectés. Ces données indiquent qu'un ajustement de la dose n'est pas nécessaire lors de l'administration concomitante de paclitaxel et de carboplatine avec le sorafénib lorsque celui-ci est arrêté pendant trois jours (deux jours précédant l'administration du paclitaxel/Carboplatine et le jour de l'administration). La signification clinique de l'augmentation des expositions au sorafénib et au paclitaxel lors de l'administration concomitante de sorafénib sans un arrêt du sorafénib n'est pas connue.

Capécitabine

L'administration concomitante de capécitabine (750-1 050 mg/m², deux fois par jour, du 1er au 14^{ème} jour d'un cycle de 21 jours) avec le sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, administration continue sans interruption) n'a pas entraîné de changement significatif de l'exposition au sorafénib mais une augmentation de l'exposition de 15-50% à la capécitabine et de 0-52% à 5-FU. La signification clinique de ces augmentations faibles à modestes de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU lors de l'administration concomitante avec le sorafénib n'est pas connue.

Doxorubicine/Irinotécan

L'administration concomitante de sorafénib a entraîné une augmentation de 21% de l'ASC de la doxorubicine. Lors d'une administration simultanée avec l'irinotécan, dont le métabolite actif, le SN-38, est ensuite métabolisé par la voie de l'enzyme UGT1A1, il a été observé une augmentation de 67 à 120% de l'ASC du SN-38 et une augmentation de 26 à 42% de l'ASC de l'irinotécan. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue (Cf. rubrique 4.4).

Docétaxel

Le docétaxel (75 ou 100 mg/m² administré une fois tous les 21 jours) administré en association avec le sorafénib (200 mg ou 400 mg deux fois par jours administré du 2^{ème} au 19^{ème} jour d'un cycle de 21 jours avec un arrêt de trois jours autour de l'administration du docétaxel) a induit une augmentation de 36 à 80% de l'ASC et de 16 à 32% du C_{max} du docétaxel. La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (Cf. rubrique 4.4).

Association avec d'autres agents

Néomycine

L'administration concomitante de néomycine, un agent antimicrobien non systémique utilisé pour éradiquer la flore gastrointestinale, interfère avec le cycle entéro-hépatique du sorafénib (voir rubrique 5.2, Métabolisme et Elimination) conduisant à une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités avec la néomycine pendant 5 jours, l'exposition moyenne au sorafénib a été diminuée de 54%. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés mais dépendront probablement de leur capacité à interférer avec les microorganismes à activité glucuronidase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sorafénib chez la femme enceinte. Les

études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (Cf. rubrique 5.3). Chez le rat, il a été montré que le sorafénib et ses métabolites traversaient la barrière placentaire et des effets nocifs peuvent être attendus sur le fœtus. Le sorafénib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après avoir attentivement évalué les besoins de la mère et les risques encourus par le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage du sorafénib dans le lait maternel humain. Chez l'animal, le sorafénib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Le sorafénib étant susceptible d'avoir des effets nocifs sur la croissance et le développement de l'enfant (Cf. rubrique 5.3), les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par sorafénib.

Fertilité

Les résultats issus des études réalisées chez l'animal indiquent en outre que le sorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (Cf. rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aucune donnée ne semble montrer que le sorafénib puisse avoir ce type d'effet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus importants étaient infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/ crise hypertensive.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied (correspondant au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA) et rash.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous par classes de systèmes d'organes (dictionnaire MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000) non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Ensemble des effets indésirables rapportés chez des patients au cours des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et Infestations	infection	folliculite		
Affections hématalogiques et du système lymphatique	lymphopénie	leucopénie neutropénie anémie thrombopénie		
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire) choc anaphylactique	œdème de Quincke
Affections endocriniennes			hypothyroïdie	hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie hypophosphatémie		hypocalcémie hypokaliémie hyponatrémie	déshydratation
Affections psychiatriques		dépression		
Affections du système nerveux		neuropathie sensitive périphérique pérgueusie		leucoencéphalopathie postérieure réversible*
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes		
Affections cardiaques		insuffisance cardiaque congestive* ischémie myocardique et infarctus du myocarde*		allongement du QT
Affections vasculaires	hémorragie (y compris gastro-intestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*) hypertension artérielle	bouffées vasomotrices		crise hypertensive*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		rhinorrhée dysphonie	pneumopathie interstitielle* (pneumopathie, pneumopathie post-radique, détresse respiratoire aigüe, etc.)	
Affections gastro-intestinales	diarrhée nausée vomissements constipation	stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie) dyspepsie dysphagie reflux gastro-œsophagien		pancréatite gastrite perforations gastro-intestinales*
Affections hépatobiliaires				augmentation de la bilirubine et ictere, cholestyite, cholangite
Affections de la peau et de ses tissus cutané	sécheresse cutanée rash alopecie syndrome main-pied** érythème prurit	kérato-acanthome/ carcinome épidermoïde cutané dermatite exfoliative acné desquamation cutanée hyperkératose	eczéma érythème polymorphe	réactivation de la dermatite radio-induite syndrome de Stevens-Johnson vasculaire leucocytoclasique syndrome de Lyell*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie	myalgie spasmes musculaires		rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale protéinurie		syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile		gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée) fièvre	asthénie syndrome pseudo-grippal inflammation des muqueuses		

* Effets indésirables fatals ou pouvant menacer le pronostic vital. Ces effets sont « peu fréquents » ou ont une fréquence moindre que « peu fréquents ».

** Le syndrome main-pied correspond au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire dans MedDRA.

Informations supplémentaires sur certains effets indésirables

Insuffisance cardiaque congestive

Au cours des essais cliniques menés par le laboratoire, l'insuffisance cardiaque congestive a été rapportée comme un effet indésirable chez 1,9% des patients traités par le sorafénib (N=2 276). Lors de l'étude 11213 (Carcinome rénal), des effets indésirables compatibles avec une insuffisance cardiaque congestive ont été observés chez 1,7% des patients traités par sorafénib et chez 0,7% des patients du bras placebo. Dans l'étude 100554 (Carcinome hépatocellulaire- CHC), 0,99% des patients traités par sorafénib et 1,1% des patients du bras placebo ont présenté ces effets indésirables.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Au cours des essais cliniques, certains effets indésirables médicamenteux, comme le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopecie, la perte de poids, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie et le kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, se sont produits de façon nettement plus fréquente chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié que chez les patients atteints de carcinome rénal ou hépatocellulaire.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de CHC (étude 3) et de CR (étude 1)

Des élévations de la lipasémie et de l'amyasémie ont été très fréquemment rapportées. Des élévations de la lipasémie de grade 3 ou 4 selon le CTCAE (Critères communs de toxicité) sont survenues chez 11% et 9% des patients dans le groupe traité par sorafénib respectivement dans l'étude 1 (Carcinome rénal) et l'étude 3 (Carcinome hépatocellulaire), contre 7% et 9% chez les patients du groupe placebo. Des élévations de l'amyasémie de CTCAE grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1% et 2% des patients du groupe sorafénib respectivement dans l'étude 1 et l'étude 3, contre 3% chez les patients de chaque groupe placebo. Des cas de pancréatite clinique ont été rapportés chez 2 des 451 patients traités par sorafénib (CTCAE Grade 4) dans l'étude 1, 1 des 297 patients traités par sorafénib dans l'étude 3 (CTCAE Grade 2), et chez 1 des 451 patients du groupe placebo (CTCAE Grade 2) dans l'étude 1.

Une hypophosphatémie a été très fréquemment observée chez 45% et 35% des patients traités par sorafénib contre 12% et 11% des patients sous placebo respectivement dans l'étude 1 et 3. Une hypophosphatémie de CTCAE Grade 3 (1 à 2 mg/dl) est survenue dans l'étude 1 chez 13% des patients traités par sorafénib et chez 3% des patients du groupe placebo, dans l'étude 3 chez 11% des patients traités par sorafénib et chez 2% des patients du groupe placebo. Aucun cas d'hypophosphatémie de CTCAE Grade 4 (< 1 mg/dl) n'a été rapporté ni dans le groupe traité par sorafénib ni dans le groupe placebo dans l'étude 1, et 1 cas a été rapporté dans le groupe placebo dans l'étude 3. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib est inconnue.

Les anomalies biologiques de CTCAE Grade 3 ou 4 survenues chez $\geq 5\%$ des patients traités par sorafénib incluaient des lymphopénies et des neutropénies.

Une hypocalcémie a été rapportée chez 12% et 26,5% des patients traités par sorafénib contre 7,5% et 14,8% des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. La plupart des cas d'hypocalcémie rapportés ont été de faible grade (CTCAE grade 1 et 2). Une hypocalcémie de CTCAE grade 3 (6,0 à 7,0 mg/dL) s'est produite chez 1,1% et 1,8% des patients traités par sorafénib et chez 0,2% et 1,1% des patients sous placebo, et une hypocalcémie de CTCAE grade 4 (< 6,0 mg/dL) s'est produite chez 1,1% et 0,4% des patients traités par sorafénib et chez 0,5% et 0% des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. L'étiologie de l'hypocalcémie associée au sorafénib est inconnue.

Dans les études 1 et 3, une diminution du taux de potassium a été observée chez 5,4% et 9,5% des patients traités par sorafénib, contre 0,7% et 5,9% des patients sous placebo, respectivement. La plupart des cas d'hypokaliémie signalés étaient de faible grade (CTCAE grade 1). Dans ces études, une hypokaliémie de CTCAE grade 3 s'est produite chez 1,1% et 0,4% des patients traités par sorafénib et chez 0,2% et 0,7% des patients sous placebo. Aucun cas d'hypokaliémie de CTCAE grade 4 n'a été rapporté.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de CTD (étude 5)

Une hypocalcémie a été rapportée chez 35,7% des patients traités par sorafénib contre 11,0% des patients sous placebo. Les cas d'hypocalcémie rapportés étaient majoritairement de faible grade. Une hypocalcémie de CTCAE grade 3 est survenue chez 6,8% des patients traités par sorafénib contre 1,9% des patients du groupe placebo, et une hypocalcémie de CTCAE grade 4 chez 3,4% des patients traités par sorafénib contre 1,0% des patients du groupe placebo.

Les autres anomalies biologiques cliniquement pertinentes qui ont été observées au cours de l'étude 5 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Anomalies biologiques apparues sous traitement chez les patients atteints de CTD (étude 5) au cours de la période en double aveugle

Paramètre biologique, (en% des échantillons étudiés)	Sorafénib N = 207			Placebo N = 209		
	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombopénie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropénie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymphopénie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypokaliémie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphatémie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Affections hépatobiliaires						
Augmentation de la bilirubine	8,7	0	0	4,8	0	0
Élévation de l'ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Élévation de l'ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Investigations						
Élévation de l'amyasémie	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Élévation de la lipasémie	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Version 3.0 des critères communs de toxicité (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events)

** L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par sorafénib. La dose la plus élevée de sorafénib ayant été étudiée en clinique est de 800 mg deux fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose ont été principalement des diarrhées et des réactions dermatologiques. En cas

de suspicion de surdosage, le traitement par sorafénib doit être suspendu et il convient d'instaurer un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC: L01XE05

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase ayant démontré *in vitro* et *in vivo* des propriétés à la fois anti-prolifératives et anti-angiogéniques.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafénib inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogénèse tumorale. Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité du sorafénib ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints de carcinome rénal avancé (CR) et des patients atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD).

Carcinome hépatocellulaire

L'étude 3 (étude 100554) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre le groupe sorafénib et le groupe placebo selon le statut ECOG (statut 0: 54% versus 54%; statut 1: 38% versus 39%; statut 2: 8% versus 7%), du stade TNM (stade I: < 1% versus < 1%; stade II: 10,4% versus 8,3%; stade III: 37,8% versus 43,6%; stade IV: 50,8% versus 46,9%) et du stade BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (stade B: 18,1% versus 16,8%; stade C: 81,6% versus 83,2%; stade D: < 1% versus 0%).

L'étude a été arrêtée après qu'une analyse intermédiaire prévue de la survie globale ait montré que le seuil d'efficacité pré-spécifié avait été franchi. Cette analyse de la survie globale a en effet mis en évidence un bénéfice statistiquement significatif du sorafénib par rapport au placebo concernant la survie globale (HR: 0,69, p = 0,00058, Cf. tableau 3).

Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique de score Child Pugh B sont limitées et un seul patient de score Child Pugh C a participé à l'étude.

Tableau 3: Résultats d'efficacité à partir de l'étude 3 (étude 100554) dans le carcinome hépatocellulaire

Paramètre d'efficacité	Sorafénib (N=299)	Placebo (N=303)	Valeur de P	HR (95% CI)
Survie Globale [médiane, semaines (IC à 95%)]	46,3 (40,9 - 57,9)	34,4 (29,4 - 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55 - 0,87)
Temps jusqu'à progression (TTP) [médiane, semaines (IC à 95%)]**	24,0 (18,0 - 30,0)	12,3 (11,7 - 17,1)	0,000007	0,58 (0,45 - 0,74)

IC = intervalle de confiance, HR = Hazard ratio (sorafénib versus placebo)

* statistiquement significatif car la valeur de p était inférieure au seuil d'arrêt de 0,0077

selon O'Brien Fleming

**revue radiologique indépendante

Une deuxième étude internationale, multicentrique, de phase III, randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude 4, 11849) a évalué le bénéfice clinique du sorafénib chez 226 patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé. Cette étude, menée en Chine, Corée et Taiwan a confirmé les résultats de l'étude 3 concernant le rapport bénéfice / risque favorable du sorafénib (HR (Survie Globale): 0,68, p = 0,01414).

En ce qui concerne les facteurs de stratification pré-spécifiés (statut ECOG, présence ou absence d'envahissement vasculaire macroscopique et/ou d'extension tumorale extra-hépatique) pour les études 3 et 4, le HR a systématiquement été en faveur du sorafénib comparé au placebo. Des analyses exploratoires par sous-groupes ont suggéré un effet du traitement moins prononcé chez les patients présentant à l'inclusion des métastases à distance.

Carcinome rénal

La tolérance et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal avancé ont été étudiées au cours de deux études cliniques:

L'étude 1 (étude 11213) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double-aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 903 patients. Seuls les patients présentant un carcinome rénal à cellule claire avec un risque faible et intermédiaire selon la classification du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont été inclus. Les critères principaux d'efficacité de l'étude étaient la survie globale et la survie sans progression.

Environ la moitié des patients avait un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients était dans le groupe de pronostic de niveau bas selon la classification du MSKCC.

La survie sans progression a été évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST. L'analyse de la survie sans progression a été conduite après 342 événements observés chez 769 patients. La médiane de la survie sans progression chez les patients randomisés pour recevoir du sorafénib était de 167 jours comparativement à 84 jours dans le groupe placebo (HR = 0,44 ; IC 95%: 0,35 - 0,55 ; p < 0,000001). L'âge, le groupe de pronostic MSKCC, l'indice de performance ECOG et le traitement préalable n'ont pas affecté l'importance de l'effet du traitement.

Une analyse intermédiaire (seconde analyse intermédiaire) de la survie globale a été conduite après 367 décès sur 903 patients. La valeur nominale alpha de cette analyse était 0,0094. La médiane de survie était de 19,3 mois dans le groupe sorafénib comparativement à 15,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,77 ; 95% IC: 0,63 - 0,95 ; p = 0,015). Au moment de cette analyse, environ 200 patients étaient passés du groupe placebo vers le groupe sorafénib.

L'étude 2 était une étude de phase II d'arrêt randomisé chez des patients atteints de divers cancers métastatiques y compris le carcinome rénal. Les patients stabilisés sous traitement par sorafénib ont été affectés par randomisation à un traitement par placebo ou à la poursuite du traitement par sorafénib. La survie sans progression chez les patients avec un carcinome rénal était significativement plus longue dans le groupe sorafénib (163 jours) que dans le groupe placebo (41 jours) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)

L'étude 5 (étude 14295) était un essai international de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 417 patients atteints de CTD localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif. La survie sans progression (SSP), évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST, constituait le principal critère d'évaluation de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse tumorale et la durée de réponse. À la suite de la progression de la maladie, les patients étaient autorisés à recevoir du sorafénib en ouvert.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie dans les 14 mois précédant leur inclusion et être atteints d'un CTD réfractaire à l'iode radioactif (IRA). Le CTD réfractaire à l'IRA était défini comme suit: présence d'une lésion sans capture de

l'iode sur une scintigraphie à l'IRA, ou patients ayant reçu une dose d'IRA correspondant à une activité cumulée $\geq 22,2$ GBq, ou survenue d'une progression de la maladie après un traitement par IRA dans les 16 mois précédant l'inclusion ou après deux traitements par IRA à 16 mois d'intervalle. Les caractéristiques démographiques initiales et autres caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Des métastases étaient présentes dans les poumons chez 86% des patients, dans les ganglions lymphatiques chez 51% d'entre eux et dans les os chez 27% d'entre eux. Le niveau médian d'activité cumulée d'iode radioactif reçue avant l'inclusion était d'environ 14,8 GBq. La majorité des cas était des carcinomes papillaires (56,8%), suivis de carcinomes folliculaires (25,4%) et de carcinomes peu différenciés (9,6%).

La durée médiane de survie sans progression (SSP) a été de 10,8 mois dans le groupe sorafénib contre 5,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,587 ; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,454 ; 0,758 ; *p* unilatéral < 0,0001).

L'effet du sorafénib sur la SSP a été le même quel que soit la région géographique, l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans), le sexe, le sous-type histologique et la présence ou l'absence de métastases osseuses.

Dans une analyse de la survie globale réalisée 9 mois après le gel de base pour l'analyse finale de la SSP, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (HR = 0,884 ; IC à 95%: 0,633 ; 1,236 ; *p* unilatéral = 0,236). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe sorafénib et était de 36,5 mois dans le groupe placebo. Au total, 157 (75%) des patients randomisés sous placebo et 61 (30%) des patients randomisés sous sorafénib ont reçu un traitement en ouvert par sorafénib.

La durée médiane du traitement, au cours de la période en double aveugle, a été de 46 semaines (intervalle: 0,3-135) chez les patients traités par sorafénib et de 28 semaines (intervalle: 1,7-132) chez les patients ayant reçu le placebo.

Aucune réponse complète (RC) selon les critères RECIST n'a été observée. Le taux de réponse global (RC + réponses partielles [RP]) établi après évaluation radiologique indépendante a été plus élevé dans le groupe sorafénib (24 patients, 12,2%) que dans le groupe placebo (1 patient, 0,5%) (*p* unilatéral < 0,0001). La durée médiane de réponse a été de 309 jours (IC à 95%: 226 ; 505 jours) chez les patients traités par sorafénib ayant présenté une RP.

Une analyse de sous-groupe *post hoc* en fonction de la taille tumorale maximale a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo chez les patients dont la taille tumorale maximale était de 1,5 cm ou plus [HR: 0,54 (IC à 95%: 0,41 ; 0,71)], tandis qu'un effet numériquement plus faible a été décrit chez les patients dont la taille tumorale maximale était inférieure à 1,5 cm [HR: 0,87 (IC à 95%: 0,40 ; 1,89)].

Une analyse de sous-groupe *post hoc* en fonction de la présence de symptômes avant l'initiation du traitement a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo à la fois chez les patients symptomatiques et asymptomatiques. Le HR de la SSP était de 0,39 (IC à 95%: 0,21 ; 0,72) chez les patients symptomatiques et de 0,60 (IC à 95%: 0,45 ; 0,81) chez les patients asymptomatiques.

Allongement du QT

Dans une étude clinique de pharmacologie, des mesures de l'espace QT/QT_c ont été enregistrées chez 31 patients avant (mesures de référence) et après traitement. Après un cycle thérapeutique de 28 jours, au moment de la concentration maximale en sorafénib, l'espace QT_B a été allongé de 4±19 ms et l'espace QT_F de 9±18 ms, par rapport aux mesures de référence (avant traitement). Aucun patient n'a présenté un espace QT_B ou QT_F > 500 ms lors de la surveillance de l'ECG après le traitement (Cf. rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome rénal ou du bassin (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein et de la tumeur rhabdoïde du rein), dans le carcinome du foie et le carcinome des voies biliaires intra-hépatique (à l'exclusion des hépatoblastomes) et dans le carcinome thyroïdien différencié (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et Distribution

La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de sorafénib est de 38 - 49% par rapport à une solution buvable. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Après administration orale, le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en environ 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30% par rapport à une administration à jeun.

Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les C_{max} et ASC moyennes du sorafénib n'augmentaient pas proportionnellement à la dose. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5%.

Une administration répétée de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois plus importante que celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport des concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (vallée) inférieur à 2.

Les concentrations du sorafénib à l'état d'équilibre après administration de 400 mg deux fois par jour ont été évaluées chez des patients atteints de CTD, CR et CHC. La concentration moyenne la plus élevée a été observée chez les patients atteints de CTD (environ deux fois celle observée chez les patients atteints de CR et de CHC), mais la variabilité a toutefois été importante avec tous les types de tumeurs. La cause de cette concentration plus importante chez les patients atteints de CTD n'est pas connue.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison assurée par l'UGT1A9. Les formes conjuguées du sorafénib peuvent être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase permettant la réabsorption des formes non conjuguées du principe actif. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, diminuant ainsi la biodisponibilité moyenne de sorafénib de 54%.

Le sorafénib représente environ 70 - 85% des analytes circulant dans le plasma à l'état d'équilibre. Huit métabolites du sorafénib ont été identifiés, dont cinq ont été détectés dans le plasma. Le principal métabolite circulant du sorafénib dans le plasma, le pyridine N-oxyde, montre une activité *in vitro* comparable à celle du sorafénib et constitue environ 9 - 16% des analytes circulants à l'équilibre.

Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96% de la dose a été éliminée en 14 jours ; 77% de la dose étant excrétée dans les fèces et 19% dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51% de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire du principe actif sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Les analyses des données démographiques ne suggèrent pas de relation entre les propriétés pharmacocinétiques et l'âge (jusqu'à 65 ans), le sexe, ou le poids corporel.

Enfants

Aucune étude n'a été conduite pour déterminer la pharmacocinétique du sorafénib chez l'enfant.

Origine ethnique

Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques chez les patients Caucasiens et Asiatiques.

Insuffisants rénaux

Dans quatre essais cliniques de phase I, l'exposition au sorafénib, à l'état d'équilibre, était comparable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Dans une étude de pharmacologie clinique (dose unique de 400 mg de sorafénib), aucune relation n'a été observée entre l'exposition au sorafénib et la fonction rénale chez les sujets avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse.

Insuffisants hépatiques

Chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A ou B), les expositions étaient comparables et se trouvaient dans la fourchette observée chez des patients sans insuffisance hépatique. Chez des patients non-CHC Child Pugh A et B, la pharmacocinétique du sorafénib était similaire à celle des volontaires sains. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le sorafénib étant principalement éliminé par le foie, l'exposition pourrait augmenter dans cette population de patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance préclinique du sorafénib a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Des études de toxicité à doses répétées ont montré des modifications (dégénérescence et régénérescence) de divers organes pour des expositions inférieures à celles attendues chez l'homme (basé sur des comparaisons d'ASC).

Après administration répétée à de jeunes chiens en période de croissance, des effets sur les os et les dents ont été observés. Pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques, les modifications consistaient en un épaississement irrégulier du cartilage de croissance fémoral, en un déficit cellulaire de la moelle osseuse à proximité du cartilage de croissance altéré, et des altérations de la composition de la dentine. De tels effets n'ont pas été provoqués chez le chien adulte.

Le programme standard d'études de génotoxicité a été réalisé et des résultats positifs ont été obtenus puisqu'une augmentation d'aberrations chromosomiques structurales a été observée lors d'un test *in vitro* évaluant la clastogénicité sur cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en présence d'une activation métabolique. Le sorafénib n'a pas montré de potentiel génotoxique dans le test d'Ames ou dans le test du micronucleus *in vivo* chez la souris. Un produit intermédiaire du procédé de fabrication, également présent dans la substance active finale (< 0,15%) s'est révélé mutagène dans les essais *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames). De plus, le lot de sorafénib testé au cours des études de génotoxicité incluait 0,34% de PAPE.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le sorafénib.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal avec le sorafénib pour évaluer l'effet sur la fertilité. On peut toutefois s'attendre à une altération de la fertilité chez le mâle ou la femelle. En effet, des études à doses répétées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des organes reproducteurs mâles et femelles pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques anticipées (basé sur les ASC). Les modifications caractéristiques étaient des signes de dégénérescence et de retard de développement des testicules, de l'épididyme, de la prostate et des vésicules séminales chez le rat. Chez la femelle du rat, une nécrose centrale du corps jaune et un arrêt du développement folliculaire ont été observés au niveau des ovaires. Chez le chien, on a noté une dégénérescence tubulaire des testicules et une oligospermie.

Le sorafénib s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques. Les effets observés ont été des pertes de poids materno-fœtales, un nombre plus élevé d'avortements et de malformations externes et viscérales.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le tosylate de sorafénib est susceptible de présenter une persistance, une bioaccumulation et une toxicité dans l'environnement. Les informations relatives à l'évaluation du risque environnemental sont disponibles dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) de ce médicament (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline
Hypromellose
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Pellicule du comprimé
Hypromellose
Macrogol (3350)
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 comprimés pelliculés sous blister (Aluminium/Aluminium)

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque potentiel pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

08/05 C 128/424

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

Date de première autorisation: 15/12/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2014 (BEC 5219)

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Adresse: Bayer Algérie SPA. Lot 424 Coopérative El Bouroudj ; Ain Allah Dely Ibrahim 16306 Alger, Algérie. N° standard: + 213 23 30 91 54

Pour toute déclaration d'effets indésirables, prière de contacter:

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance.

Tel/Fax: +213 23 36 75 02/ +213 23 36 75 29

E-mail: cnpm@cnpm.org.dz

Et:

Bayer Pharmacovigilance:

Mobile: + 213 7 70 96 57 84

Fax PV: + 213 23 30 91 43

Email: PV.MAGHREB@BAYER.COM