



## ซูเทนที<sup>TM</sup> SUTENT<sup>TM</sup>

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา  
ซูเทนที (SUTENT)
2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ  
แต่ละแคปซูล ประกอบด้วยตัวยา sunitinib (ซูนิทีนิบ) 12.5 มิลลิกรัม (ในรูปมาเลต)
3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม  
ขนาด 12.5 มิลลิกรัม: แคปซูลสีส้ม พิมพ์อักษรสีขาว “Pfizer” บนปลอกแคปซูล และ “STN 12.5 mg” บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุแกรนูลสีเหลืองถึงส้ม
4. คุณสมบัติทางคลินิก
  - 4.1 ข้อบ่งใช้  
sunitinib ใช้รักษามะเร็งของเนื้อเยื่อส่วนโครงในกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal stromal tumor (GIST)) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย imatinib mesylate แล้วเกิดการดื้อยา หรือไม่สามารถทนต่อยาได้ (ดูหัวข้อ 5.1)  
  
sunitinib มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย (metastatic renal cell carcinoma (MRCC)) และชนิดลุกลาม (advanced renal cell carcinoma) (ดูหัวข้อ 5.1)  
  
sunitinib มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเนื้องอกต่อมไร้ท่อแบบ well-differentiated ของตับอ่อน (well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)) ชนิดที่มีการลุกลามเฉพาะที่จนไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable locally advanced) หรือชนิดแพร่กระจาย (metastatic disease) (ดูหัวข้อ 5.1)

Sunitinib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งของเซลล์ไตที่เกิดซ้ำ (recurrent renal cell carcinoma [RCC]) หลังจากที่ได้รับการตัดไต (ดูหัวข้อ 5.1)

#### 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

สำหรับการรักษา GIST และ MRCC ขนาดยาที่แนะนำของ sunitinib คือ 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรับประทานยา 2 สัปดาห์ (แผนการรักษา 4/2) เพื่อให้ครบวงจรการรักษา 6 สัปดาห์

สำหรับการรักษาเสริมของ RCC นั้น ขนาดยาที่แนะนำของ sunitinib คือ 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งตามแผนการรักษา 4/2 เป็นเวลาเก็ารรอบการรักษา (ประมาณ 1 ปี) โดยแต่ละรอบการรักษา มีระยะเวลา 6 สัปดาห์

ขนาดยาสำหรับการรักษา pNET ขนาดยาที่แนะนำของ sunitinib คือ 37.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งโดยไม่ต้องมีช่วงพักการรับประทานยา

sunitinib อาจรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

หากลิ้มรับประทานยา ให้ข้ามยามื้อนั้นไป แล้วกลับมารับประทานขนาดเดิมในวันต่อมา ไม่ต้องรับประทานเพิ่มเพื่อชดเชยมื้อที่ไม่ได้รับประทาน

#### การปรับเปลี่ยนขนาดยา (Dose Modifications)

##### ความปลอดภัยและการทนต่อยา

สำหรับการรักษา GIST และ MRCC อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล อาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 75 มิลลิกรัมหรือลดลงเหลือ 25 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับการรักษาเสริมของ RCC อาจปรับขนาดยาลดลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัมขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล อาจลดลงไปถึง 37.5 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดที่ให้ในการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC ระยะที่ 3 คือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับการรักษา pNET อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล ขนาดยาสูงสุดที่ให้ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 คือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน

อาจต้องหยุดใช้ยา โดยขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล

#### การยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4

ควรหลีกเลี่ยงการให้ sunitinib ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงเช่น rifampicin (ดูหัวข้อ 4.5) ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาด sunitinib ครั้งละ 12.5 มิลลิกรัม จนได้ขนาดสูงสุด 87.5 มิลลิกรัม (GIST และ RCC) หรือ 62.5 มิลลิกรัม (pNET) ต่อวัน ทั้งนี้ต้องเฝ้าระวังติดตามความสามารถในการทนต่อยา

ควรหลีกเลี่ยงการให้ sunitinib ร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงเช่น ketoconazole (ดูหัวข้อ 4.5) ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องลดขนาด sunitinib ลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัมจนถึงขนาดยาต่ำสุด 37.5 มิลลิกรัม (GIST และ RCC) หรือ 25 มิลลิกรัม (pNET) ต่อวัน

แนะนำให้พิจารณาเลือกใช้ยาร่วมตัวอื่นที่ไม่มีผลหรือมีผลน้อยต่อการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 แทน

#### การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของ sunitinib ในผู้ป่วยเด็ก

#### การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ จากผลการศึกษาทางคลินิกของ sunitinib ที่ 34% ของผู้เข้าร่วมการศึกษา มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยหรือประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยอายุน้อยกว่ากับผู้ป่วยสูงอายุอย่างมีนัยสำคัญ

#### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยา sunitinib ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh class B) ยังไม่มีการศึกษา sunitinib ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh class C) (ดูหัวข้อ 5.2)

#### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นเมื่อให้ sunitinib ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ขั้นรุนแรงระดับอ่อน) หรือที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease (ESRD)) ที่ต้องทำการล้างไต การปรับขนาดของยาที่ให้ในครั้งต่อไป ควรขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยา

## ของผู้ป่วยแต่ละราย

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ sunitinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อ sunitinib หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของยา

### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ผิวหนังและเนื้อเยื่อ

การเปลี่ยนสีของผิวหนัง อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากสีของตัวยาสำคัญ (สีเหลือง) เป็นปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยมากในการศึกษาทางคลินิก ควรแนะนำผู้ป่วยว่าสีผมหหรือผิวหนังอาจมีสีจางลงระหว่างการรักษากับ sunitinib ผลอื่นๆ ต่อผิวหนังที่อาจพบได้แก่ ผิวแห้ง ผิวหนา หรือผิวแตกมีตุ่มน้ำ หรือบางครั้งอาจพบผื่นที่ฝ่ามือ และฝ่าเท้า

เหตุการณ์ดังกล่าวข้างต้นจะไม่เกิดสะสมและมักกลับคืนเป็นปกติ โดยทั่วไปไม่มีผลให้ต้องหยุดการรักษา

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังอย่างรุนแรง ซึ่งรวมถึง erythema multiforme (EM) และกรณีซึ่งอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome (SJS) ที่บางครั้งเป็นอันตรายถึงชีวิต หากพบอาการแสดงหรืออาการของ SJS หรือ EM (เช่น ผื่นที่ผิวหนังซึ่งลุกลามและมักมีตุ่มพองหรือแผลพุพองที่เยื่อเมือกร่วมด้วย) ควรหยุดยา sunitinib และห้ามกลับไปให้ยาอีกหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็น SJS ในบางกรณีที่สงสัยว่าเกิด EM ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ยา sunitinib ได้ใหม่ที่ขนาดยาลดลงหลังจากหายจาก EM แล้ว ผู้ป่วยบางรายในกลุ่มนี้ได้รับยากลุ่ม corticosteroid หรือยาต้านฮิสตามีนร่วมด้วย

#### ภาวะเลือดออก

ภาวะเลือดออกที่รายงานจากประสบการณ์หลังยารวบรวมจำหน่ายซึ่งบางรายพบการเสียชีวิตร่วมนั้น ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร (GI) ทางเดินหายใจ ก้อนมะเร็ง ทางเดินปัสสาวะ และสมอง ในการศึกษาทางคลินิกพบภาวะเลือดออกในเนื้องอกที่สัมพันธ์กับการรักษาประมาณ 2% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น GIST เหตุการณ์เหล่านี้อาจเกิดขึ้นโดยฉับพลัน และในกรณีของเนื้องอกที่ปอด อาจมาด้วยอาการไอเป็นเลือดหรือมีเลือดออกในปอดที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย MRCC, GIST และมะเร็งปอดชนิด non-small cell ชนิดแพร่กระจาย (NSCLC) และจากประสบการณ์หลังยารวบรวมจำหน่ายมีรายงานว่า พบอาการเลือดออกในปอด บางรายถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib ปัจจุบัน sunitinib ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น NSCLC

จากการศึกษาแบบปิดฉลากที่ทำในระหว่างการรักษา (double-blind treatment phase) ในผู้ป่วย GIST พบภาวะเลือดออกที่ปรากฏระหว่างการรักษา 18% ของผู้เข้าร่วมการศึกษา (37 จาก 202 คน) ที่ได้รับ sunitinib เมื่อเทียบกับ 17% ของผู้เข้าร่วมการศึกษา (17 จาก 102 คน) ที่ได้รับยาหลอก ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (treatment-naive) พบภาวะเลือดออกใน 39% ของผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib เทียบกับ 11% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ผู้เข้าร่วมการศึกษา 17 ราย (4.5%) ที่ได้รับ sunitinib เทียบกับ ผู้เข้าร่วมการศึกษา 5 ราย (1.7%) ที่ได้รับ IFN- $\alpha$  มีภาวะเลือดออกในระดับความรุนแรงขั้น 3 หรือมากกว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib สำหรับรักษา MRCC ที่ดื้อต่อยากลุ่ม cytokine (cytokine-refractory MRCC) มีประสบการณ์ภาวะเลือดออก 26% ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib สำหรับการรักษาสเสริมของ RCC ผู้ป่วยร้อยละ 30.7 มีภาวะเลือดออกเมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 8.2 ที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งไม่รวมถึงภาวะเลือดกำเดาไหล 21.7% ของ ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib เทียบกับ 9.85% ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังผู้ป่วยโดยการตรวจและนับเม็ดเลือด (complete blood counts) ร่วมกับการตรวจร่างกายอย่างใกล้ชิด

#### ทางเดินอาหาร

พบผลแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร พบได้น้อยในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งในช่องท้องที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib โดยบางครั้งผลแทรกซ้อนที่เกิดกับระบบทางเดินอาหาร อาจทำให้เสียชีวิตได้ รวมถึงทางเดินอาหารทะลุ

อาการอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการคลื่นไส้ ท้องเสีย เยื่อบุในช่องปากอักเสบ อาหารไม่ย่อย อาเจียน เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยที่สุดในการรักษา การรักษาแบบประคับประคองอาจรวมการรักษาเพื่อต้านอาเจียนหรือท้องเสีย

#### ตับอ่อนอักเสบ

มีรายงานตับอ่อนอักเสบในการศึกษาทางคลินิกของ sunitinib พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ lipase และ amylase ในซีรัมของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งก่อนที่บชนิดต่างๆ ที่ได้รับ sunitinib การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ lipase เป็นแบบชั่วคราวและโดยทั่วไปไม่เกี่ยวข้องกับอาการและอาการแสดงของตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งก่อนที่บชนิดต่างๆ หากเกิดอาการตับอ่อนอักเสบ ผู้ป่วยควรหยุดใช้ sunitinib และให้การรักษาแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม

### พิษต่อตับ

พบความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ sunitinib กรณีที่เกิดตับวายซึ่งมีบางรายเสียชีวิตนั้นพบไม่ถึง 1% ในผู้ป่วยเนื้องอกชนิดก้อนที่รักษาด้วย sunitinib ให้ตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับ (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], ระดับ bilirubin) ก่อนเริ่มการรักษา ระหว่างการรักษาในแต่ละรอบ และเมื่อมีอาการบ่งชี้ทางคลินิก ควรระงับการให้ยา sunitinib ไว้ก่อนหากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับตับในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 และเลิกใช้ยา หากผลข้างเคียงต่อตับยังคงอยู่แม้จะหยุดการใช้ยาแล้ว

### ภาวะทางโลหิตวิทยา

มีรายงานการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและการลดลงของเกล็ดเลือดในการศึกษาทางคลินิก เหตุการณ์ดังกล่าวจะไม่เกิดสะสม มักกลับคืนเป็นปกติ และโดยทั่วไปไม่มีผลให้ต้องหยุดใช้ยา นอกจากนี้จากประสบการณ์หลังยาวางจำหน่ายยังมีรายงานของภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติซึ่งบางรายพบการเสียชีวิตร่วมด้วย

ควรทำ complete blood counts เมื่อเริ่มแต่ละวงจรการรักษาแต่ละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา sunitinib

### ระบบหลอดเลือดและหัวใจ

จากประสบการณ์หลังยาวางจำหน่ายมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจรวมถึงหัวใจล้มเหลว โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia) และกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction) ซึ่งบางรายพบการเสียชีวิตร่วมด้วย จึงต้องระมัดระวังเมื่อให้ sunitinib กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือมีประวัติของเหตุการณ์เหล่านี้ ในการศึกษาทางคลินิกพบการลดลงของ left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 20% และลดต่ำกว่าระดับต่ำสุดของค่าปกติ (Lower limit of normal; LLN) ประมาณ 2% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น GIST ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib 4% (7 จาก 169 คน) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น MRCC ที่ต้องได้รับการรักษาด้วย cytokine และ 2% (2 จาก 102 คน) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก การลดลงของ LVEF จะไม่ทรุดลงไปอีกและมักจะดีขึ้นเมื่อให้การรักษาต่อไป

ในการศึกษาการรักษาเมะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib และ IFN- $\alpha$  27% และ 15% ตามลำดับ มีค่า LVEF ต่ำกว่าระดับต่ำสุดของค่าปกติ และมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 ราย (น้อยกว่า 1%) ที่ได้รับ sunitinib มีภาวะ

## หัวใจล้มเหลวจากการที่มีเลือดคั่ง (congestive heart failure)

ในการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC มีรายงานพบ ejection fraction ที่ลดลง จากทุกสาเหตุ ร้อยละ 1.3 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และร้อยละ 2.0 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib รายใดได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ CHF

ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลวจากการที่มีเลือดคั่ง หรือภาวะหัวใจซีกซ้ายล้มเหลว มีรายงานพบได้ประมาณ 0.8% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเนื้องอกชนิดก้อนที่ปอด และใน 1% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 ผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 ราย (1.2%) ที่ได้รับ sunitinib มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ถึงแก่ชีวิตที่สัมพันธ์กับการรักษา

จากการศึกษาทางคลินิกของยา sunitinib ที่ได้คัดผู้เข้าร่วมการศึกษานอกหากที่มีอาการทางหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (รวมทั้งอาการเจ็บหน้าอกชนิดรุนแรง/ไม่คงที่) การผ่าตัดต่อหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (coronary/peripheral artery bypass graft) ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการ โรคหลอดเลือดสมองผิดปกติ (แตก ตีบ อุดตัน) หรือสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischaemic attack) หรือการอุดตันของหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) ภายในช่วง 12 เดือนก่อนได้รับ sunitinib พบว่ายังไม่สามารถทราบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเหล่านี้ร่วมด้วยอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติที่สัมพันธ์กับยาหรือไม่ แพทย์ควรได้รับคำแนะนำให้พิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงนี้กับประโยชน์ของยาที่อาจเป็นไปได้ ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิดสำหรับอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลวในขณะที่ได้รับ sunitinib ควรพิจารณาประเมินค่า LVEF ก่อนการรักษาและประเมินเป็นระยะๆ ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ sunitinib ในผู้ป่วยที่ปราศจากปัจจัยเสี่ยงด้านหัวใจก็ควรได้รับการประเมินค่า LVEF ก่อนการรักษาด้วย

แนะนำให้หยุดใช้ sunitinib เมื่อปรากฏอาการทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว แต่มี ejection fraction น้อยกว่า 50% และลดลงมากกว่า 20% ของค่าก่อนการรักษาควรหยุดใช้ sunitinib และ/หรือลดขนาดยาลง

## QT Interval Prolongation

ยา sunitinib ที่ระดับความเข้มข้นประมาณ 2 เท่าของขนาดที่ใช้รักษา ทำให้ QTcF (Fridericia's

---

\* จากการศึกษาทางคลินิกขั้นต้น ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น GIST และ MRCC ที่ต้องต่อยากลุ่ม cytokine

correction) interval ยาวนานขึ้น (ดูหัวข้อ 5.2) แต่ไม่มีผู้ป่วยความรุนแรงมากกว่าชั้น 2 ตามเกณฑ์คำจำกัดความทั่วไปของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ฉบับที่ 3 เรื่องอุบัติการณ์ QT/QTc interval ยาวนานขึ้น (Common Terminology Criteria for Adverse Events เวอร์ชัน 3.0 (CTCAE) QT/QTc interval prolongation) QT interval prolongation ซึ่งอาจนำไปสู่การเพิ่มความเสียหายหัวใจห้องล่างเต้นไม่เป็นจังหวะ (ventricular arrhythmia) รวมทั้ง torsade de pointes พบการเกิด torsade de pointes น้อยกว่า 0.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib จึงแนะนำให้ใช้ sunitinib ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติของ QT interval prolongation ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยารักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจที่เกี่ยวข้องอยู่เดิม หัวใจเต้นช้า หรือมีความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในร่างกาย การให้การรักษาร่วมกันกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อาจเพิ่มความเข้มข้นของ sunitinib ในพลาสมา จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และควรลดขนาดของยา sunitinib ที่ใช้ลง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.5)

#### ภาวะความดันโลหิตสูง

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมากที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเนื้องอกชนิดก้อนที่บวม ซึ่งส่วนใหญ่เป็น GIST และ RCC ที่ดื้อต่อยา กลุ่ม cytokine\* ประมาณ 2.7% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการลดขนาด sunitinib ลงหรือเลื่อนการใช้ยาออกไปชั่วคราว ไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษารายใดที่ต้องหยุดการรักษาด้วย sunitinib ประมาณ 4.7% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง (ความดันซิสโตลิกมากกว่า 200 มม.ปรอท หรือความดันไดแอสโตลิกมากกว่า 110 มม.ปรอท) พบภาวะความดันโลหิตสูงประมาณ 33.9% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib ในการรักษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนเทียบกับ 3.6% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ IFN- $\alpha$  พบความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง 12% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และพบ น้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ในการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC มีรายงานพบภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยร้อยละ 36.9 ที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วยร้อยละ 11.8 ที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 มีรายงานภาวะความดันโลหิตสูงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib 26.5% เทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก 4.9% และ เกิดภาวะความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น pNET ที่ได้รับ sunitinib 10% และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก 3% ควรตรวจผู้ป่วยเพื่อค้นหาภาวะความดันโลหิตสูงและทำการควบคุมตามความเหมาะสม แนะนำให้หยุดยาชั่วคราวในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา โดยอาจจะกลับมาใช้ยาได้ใหม่เมื่อควบคุม

---

\* จากการศึกษาทางคลินิกขั้นต้น ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น GIST และ MRCC ที่ดื้อต่อยา กลุ่ม cytokine

ความดันโลหิตได้อย่างเหมาะสมแล้ว

หลอดเลือดโป่งพองและการฉีกขาดของหลอดเลือดแดง (aneurysms and artery dissections)

การใช้สารยับยั้งวิถี Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดโป่งพองและ/หรือการฉีกขาดของหลอดเลือดแดงได้ จึงควรพิจารณาถึงความเสี่ยงอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติของการเกิดภาวะหลอดเลือดโป่งพองก่อนเริ่มใช้ยา sunitinib

ต่อมธัยรอยด์ทำงานผิดปกติ (Thyroid Dysfunction)

แนะนำให้ตรวจวัดค่าพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของต่อมธัยรอยด์ และผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่อง (hypothyroidism) หรือภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูง (hyperthyroidism) ควรได้รับการรักษาตามมาตรฐานปฏิบัติทางการแพทย์ก่อนเริ่มการรักษาด้วย sunitinib ในระหว่างการรักษาด้วย sunitinib ควรสังเกตผู้ป่วยทุกรายอย่างใกล้ชิดว่ามีสัญญาณและอาการของภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์หรือไม่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณและ/หรืออาการที่บ่งถึงภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของต่อมธัยรอยด์และได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ต่อไป

ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น GIST ที่ได้รับ sunitinib พบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องที่ไม่ได้เป็นมาแต่กำเนิด 6.2% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบ 1% ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่อง 16% จากการรักษาด้วย sunitinib เทียบกับกลุ่มที่ได้รับกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ซึ่งพบเพียง 3 ราย (น้อยกว่า 1%) และจากการศึกษาในกลุ่มที่ดื้อต่อ cytokine 2 โครงการ พบได้ 4% นอกจากนี้ยังมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ thyroid stimulating hormone (TSH) ใน 2% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น MRCC ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย cytokine โดยรวม 7% ของผู้ป่วย MRCC ที่ดื้อต่อ cytokine มีหลักฐานทางคลินิกหรือห้องปฏิบัติการของภาวะ hypothyroidism ที่เกิดจากการรักษา ในการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC ภาวะ hypothyroidism ได้รับการรายงานเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 18.0 ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib และ ร้อยละ 1.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 มีรายงานภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องในผู้เข้าร่วมการศึกษา 6 ราย (7.2%) ที่ได้รับ sunitinib และผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 ราย (1.2%) ที่ได้รับยาหลอก

จากรายงานในการวิจัยทางคลินิกและประสบการณ์ภายหลังยาออกสู่ตลาดแล้ว พบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูง ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะ การทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องตามมา

#### อาการชัก (Seizures)

ในการศึกษาทางคลินิกของ sunitinib สังเกตพบอาการชักในรายที่หลักฐานการตรวจทางรังสีพบการกระจายของมะเร็งไปยังสมอง นอกจากนี้มีรายงานน้อยมาก (น้อยกว่า 1%) ของผู้ป่วยที่มีอาการชัก บางรายถึงแก่ชีวิต และหลักฐานการตรวจทางรังสีพบ reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) ผู้ป่วยที่มีอาการชักจาก RPLS อาจมีอาการ/อาการแสดงของ RPLS เช่น ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ ความดันตัวลดลง การทำงานทางสมองเปลี่ยนไป และสูญเสียการมองเห็น รวมทั้งตาบอดจากรอยโรคในสมอง (cortical blindness) ควรได้รับการควบคุมอาการด้วยยา รวมทั้งควบคุมภาวะความดันโลหิตสูง แนะนำให้หยุดใช้ sunitinib ชั่วคราวตามด้วยการรักษาอาการที่เกิด ภายหลังจากที่อาการกลับสู่ปกติแล้วอาจกลับไปให้การรักษาตามเดิมโดยอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

#### การผ่าตัด (Surgical Procedures)

มีรายงานการสมานแผลบกพร่องในระหว่างการรักษาด้วยยา sunitinib เพื่อเป็นการป้องกันไว้ก่อน จึงแนะนำให้หยุดการใช้ยา sunitinib ไว้ชั่วคราวในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดใหญ่ ประสบการณ์ทางคลินิกเกี่ยวกับระยะเวลาที่จะกลับมาเริ่มรักษาด้วยยา sunitinib ต่อหลังจากการผ่าตัดใหญ่ยังมีจำกัด ดังนั้นการตัดสินใจกลับมาเริ่มรักษาด้วยยา sunitinib ต่อนั้นควรขึ้นอยู่กับความคืบหน้าทางคลินิกถึงการฟื้นตัวจากการผ่าตัดของผู้ป่วย

#### การตายของกระดูกขากรรไกร (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ)

การตายของกระดูกขากรรไกรถูกพบน้อยมากในการศึกษาวิจัยทางคลินิกและถูกรายงานว่าเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา sunitinib หลังจากที่มีการวางตลาดของยาตัวนี้ไปแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดอาการดังกล่าวนี้เกิดจากการได้รับยาบิสฟอสเฟต (bisphosphonates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) มาก่อนหรือได้รับยานี้พร้อมกัน ซึ่งกรณีดังกล่าวนี้ถูกจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการตายของกระดูกขากรรไกร ดังนั้นควรระมัดระวังเมื่อได้รับยา sunitinib พร้อมกันกับหรือต่อจากยาบิสฟอสเฟต (bisphosphonates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การทำหัตถการในช่องปากที่ก่อให้เกิดแผล เป็นอีกปัจจัยที่ถูกจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดของการตายของกระดูกขากรรไกร ก่อนได้รับยา sunitinib ควรมีการตรวจฟันและการป้องกันทางทันตกรรมอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา sunitinib และได้รับยาบิสฟอสเฟต

(bisphosphonates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อน หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงวิธีการต่างๆ ที่รุกรานพื้น

#### กลุ่มอาการมะเร็งถูกทำลาย (Tumor Lysis Syndrome, TLS)

ในการศึกษาทางคลินิก พบผู้ป่วย TLS น้อยราย ซึ่งบางรายถึงขั้นเสียชีวิต และมีรายงานจากประสบการณ์หลังยารวบรวมจำหน่ายในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ TLS มักเป็นผู้ป่วยที่มีขนาดของเนื้องอกใหญ่ก่อนการรักษา ควรเฝ้าระวังติดตามผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิดและให้การรักษาตามที่ระบุทางคลินิก

#### Necrotizing Fasciitis

มีรายงาน necrotizing fasciitis รวมถึงที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง ซึ่งพบได้น้อย แต่บางกรณีอันตรายถึงชีวิต ควรหยุดใช้ Sunitinib ในผู้ป่วยที่เกิด necrotizing fasciitis และเริ่มการรักษาที่เหมาะสมโดยทันที

#### เส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (thrombotic microangiopathy)

ในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานพบภาวะเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (thrombotic microangiopathy, TMA) รวมไปถึงภาวะผื่นจ้ำเลือดจากเกล็ดเลือดน้อย (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) และกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic uremic syndrome, HUS) ที่บางครั้งสามารถนำไปสู่ภาวะไตวาย หรือมีอันตรายถึงแก่ชีวิต และมีรายงานจากประสบการณ์หลังยารวบรวมจำหน่ายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib เพียงชนิดเดียว และในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib ร่วมกับ bevacizumab ควรหยุดการรักษาด้วย sunitinib ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ TMA พบว่าภาวะ TMA ที่เกิดจากยานี้สามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา

#### ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)

มีรายงานภาวะโปรตีนในปัสสาวะ และ nephrotic syndrome แนะนำให้ตรวจหาค่าปัสสาวะตั้งต้นไว้และควรตรวจติดตามผู้ป่วยว่ามีภาวะโปรตีนในปัสสาวะเกิดขึ้นหรือแย่ลงหรือไม่ ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยอย่างเป็นระบบในการใช้ sunitinib ต่อไปในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในปัสสาวะขั้นปานกลางหรือรุนแรง ควรหยุดใช้ sunitinib ในผู้ป่วยที่เป็น nephrotic syndrome

#### ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

มีรายงานระดับกลูโคสในเลือดลดลง ซึ่งบางกรณีแสดงอาการทางคลินิกพร้อมด้วย ระหว่างการรักษาด้วย sunitinib ควรตรวจระดับกลูโคสในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานเป็นประจำเพื่อประเมินว่าจำเป็นต้องปรับขนาดยารักษาเบาหวานหรือไม่ เพื่อลดความเสี่ยงต่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

#### 4.5 ปฏิกริยากับยาอื่นและรูปแบบอื่นของปฏิกริยา

ยาที่อาจเพิ่มความเข้มข้นของ sunitinib ในพลาสมา

การให้ sunitinib ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงเช่น ketoconazole มีผลเพิ่มค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของสารประกอบเชิงซ้อน [sunitinib + primary active metabolite] ขึ้น 49% และ 51% ตามลำดับ หลังจากให้ sunitinib เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

การให้ sunitinib ร่วมกับยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงตัวอื่นๆ (เช่น ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, grapefruit juice) อาจเพิ่มความเข้มข้นของ sunitinib ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาของ sunitinib ลง (ดูหัวข้อ 4.2)

ยาที่อาจลดความเข้มข้นของ sunitinib ในพลาสมา

การให้ sunitinib ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampin มีผลลดค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของสารประกอบเชิงซ้อน [sunitinib + primary active metabolite] ลง 23% และ 46% ตามลำดับ หลังจากให้ sunitinib เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

การให้ sunitinib ร่วมกับยาในกลุ่มเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงตัวอื่นๆ (เช่น dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital หรือ Hypericum perforatum ที่รู้จักในชื่อ St. John's Wort) อาจลดความเข้มข้นของ sunitinib ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ หรือพิจารณาเลือกใช้ยาร่วมที่ไม่มีหรือมีศักยภาพต่ำในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 หากจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดของ sunitinib ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.2)

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ไม่มีการศึกษาการใช้ sunitinib ในสตรีมีครรภ์

การศึกษาในสัตว์พบว่า มีพิษต่อการสืบพันธุ์ รวมทั้งความผิดปกติของตัวอ่อนในครรภ์ (ดูหัวข้อ 5.3) ไม่ควรใช้ sunitinib ในระหว่างตั้งครรภ์ หรือผู้หญิงที่ไม่ได้รับการคุมกำเนิดเพียงพอ ถ้าประโยชน์ที่อาจได้รับไม่มากกว่าความเสี่ยงที่เกิดกับทารกในครรภ์ หากใช้ sunitinib ในระหว่างตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ขณะได้รับ sunitinib ผู้ป่วยควรได้รับรู้ถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะกำลังได้รับการรักษาด้วย sunitinib

มีการศึกษาผลของ sunitinib (ขนาดยา 0.3, 1.0, 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ต่อการพัฒนา ก่อนและหลังการคลอดของหนู (rat) ตั้งท้อง พบว่าที่ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน อัตราการเพิ่มของน้ำหนักตัวของแม่หนูลดลงในระหว่างตั้งท้องและในระยะให้นม แต่ไม่พบความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์ในขนาดยาที่ให้จนถึง 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (exposure โดยประมาณ มากกว่าหรือเท่ากับ 2.3 เท่าของค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาที่แนะนำต่อวัน [RDD]) ที่ขนาดยา 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน พบว่าน้ำหนักตัวของลูกหนูลดลงในระยะก่อนและหลังการหย่านม ไม่พบความเป็นพิษต่อการพัฒนาที่ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (exposure โดยประมาณ มากกว่าหรือเท่ากับ 0.9 เท่าของค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ในผู้ป่วยที่ได้รับ RDD)

sunitinib ไม่ทำให้เกิดความเสียหายทางพันธุกรรมเมื่อทดสอบในหลอดทดลอง (การกลายพันธุ์ [AMES Assay] ความผิดปกติของโครโมโซมเม็ดเลือดขาวมนุษย์) และการทดสอบในร่างกาย bone marrow micronucleus ของหนู

#### การเจริญพันธุ์

ตามข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิก ภาวะการเจริญพันธุ์ของชายและหญิงลดลงได้ในขณะรักษาด้วย sunitinib (ดูหัวข้อ 5.3)

#### สตรีให้นมบุตร

sunitinib และ/หรือ เมตาบอไลต์ของยาถูกขับออกทางน้ำนมหนู จึงไม่ควรให้นมบุตรขณะได้รับ sunitinib ถึงแม้จะยังไม่ทราบว่ายาถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ เนื่องจากยาโดยทั่วไปถูกขับออกทางน้ำนมและเพราะมีโอกาสเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ร้ายแรงต่อทารก จึงไม่ควรให้เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองระหว่างใช้ยา sunitinib

- 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับถ่ายปัสสาวะและควบคุมเครื่องจักรกล  
ไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับถ่ายปัสสาวะและควบคุมเครื่องจักรกล ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำว่าอาจเกิดอาการมีแรงในระหว่างการรักษาด้วย sunitinib

- 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา  
สรุปข้อมูลความปลอดภัย  
ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่สัมพันธ์การใช้ sunitinib ที่สำคัญที่สุด บางอย่างนั้นก่อให้เกิดการเสียชีวิต คือ ไตวาย หัวใจวาย pulmonary embolism รุทะลุในทางเดินอาหาร และ การมี

เลือดออกที่ส่วนต่าง ๆ (ยกตัวอย่างเช่น การมีเลือดออกที่ทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร เนื้อ  
งอก ทางเดินปัสสาวะ และสมอง) ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ไม่มีความรุนแรงในระดับใดก็ตามที่  
พบได้บ่อยที่สุด (พบในผู้ป่วยในการศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียนสำหรับโรค RCC, GIST และ pNET)  
รวมถึงความอยากอาหารลดลง การรับรสเปลี่ยนไป ความดันโลหิตสูง อ่อนล้า ความผิดปกติใน  
ระบบทางเดินอาหาร (ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ เยื่อบุในช่องปากอักเสบ อาหารไม่ย่อย และอาเจียน)  
การเปลี่ยนสีของผิวหนัง กลุ่มอาการผื่น palmar plantar erythrodysesthesia syndrome อาการ  
เหล่านี้อาจมีความรุนแรงลดลงเมื่อได้รับการรักษาต่อเนื่อง อาจเกิดภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์  
บกพร่องขึ้นในระหว่างการรักษา ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา (ยกตัวอย่างเช่น ภาวะเม็ดเลือด  
ขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ และโลหิตจาง) เป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่  
พบได้บ่อยที่สุด

เหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตนอกเหนือจากที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อ 4.4 ด้านบนหรือในหัวข้อ 4.8  
ด้านล่าง ซึ่งได้รับการพิจารณาแล้วว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการใช้ sunitinib นั้นรวมถึงระบบ  
อวัยวะหลายระบบล้มเหลว ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular  
coagulation) ภาวะเลือดออกในเยื่อบุช่องท้อง ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง ภาวะโพรงเยื่อหุ้มปอด  
มีอากาศ (pneumothorax) ภาวะช็อก และการเสียชีวิตอย่างกะทันหัน

รายการปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่จัดทำในรูปแบบตาราง

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานในผู้ป่วย GIST, MRCC และ pNET ในชุดข้อมูลรวมที่มี  
ผู้ป่วย 7,115 รายได้แสดงไว้ด้านล่าง โดยได้จัดเรียงตามระบบอวัยวะของร่างกาย ความถี่ และ  
ระดับความรุนแรง (NCI-CTCAE) นอกจากนี้ ยังได้รวมปฏิกริยาไม่พึงประสงค์หลังวางจำหน่ายที่  
ได้รับการระบุไว้ในการศึกษาทางคลินิกด้วย ได้มีการแสดงผลไม่พึงประสงค์ตามความรุนแรงจาก  
มากไปหาน้อยในแต่ละหมวดความถี่

ความถี่ได้รับการกำหนดให้เป็น: พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10) พบบ่อย (มากกว่าหรือ  
เท่ากับ 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100)  
พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000) พบน้อยมาก (น้อยกว่า 1/10,000)  
ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 1. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานในการศึกษาทางคลินิก

| ระบบอวัยวะของร่างกาย                 | พบบ่อยมาก                                                                                    | พบบ่อย                                                                                                                                                                                                                                  | พบบ่อย                                                      | พบน้อย                                                                                | ไม่ทราบ |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต       |                                                                                              | การติดเชื้อไวรัส <sup>a</sup><br>การติดเชื้อในทางเดินหายใจ <sup>b,*</sup><br>ฝี <sup>c,*</sup><br>การติดเชื้อรา <sup>d</sup><br>การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ<br>การติดเชื้อที่ผิวหนัง <sup>e</sup><br>ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ <sup>f,*</sup> | Necrotising fasciitis*<br>การติดเชื้อแบคทีเรีย <sup>g</sup> |                                                                                       |         |
| ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง  | ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ<br>ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ<br>โลหิตจาง<br>ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ | ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphopenia)                                                                                                                                                                                              | ภาวะเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ                                     | ภาวะเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (thrombotic microangiopathy)<br><sup>h,*</sup> |         |
| ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน        |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                         | ภาวะภูมิไวเกิน                                              | Angioedema                                                                            |         |
| ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ             | ภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่อง (hypothyroidism)                                          |                                                                                                                                                                                                                                         | ภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูง (hyperthyroidism)            | ต่อมธัยรอยด์อักเสบ (thyroiditis)                                                      |         |
| ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ | ความอยากอาหารลดลง <sup>i</sup>                                                               | ขาดน้ำ<br>ภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย (hypoglycaemia)                                                                                                                                                                                         |                                                             | กลุ่มอาการมะเร็งถูกทำลาย (tumour lysis syndrome)*                                     |         |
| ความผิดปกติทางจิตเวช                 | นอนไม่หลับ                                                                                   | ซึมเศร้า                                                                                                                                                                                                                                |                                                             |                                                                                       |         |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย     | พบบ่อยมาก                                        | พบบ่อย                                                                                                                                       | พบไม่บ่อย                                                                                                                                                                                                                     | พบน้อย                                                                         | ไม่ทราบ |
|--------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ความผิดปกติของระบบประสาท | มีหนังปวดศีรษะ<br>การรับรสเปลี่ยนไป <sup>j</sup> | ปลายประสาทผิดปกติ<br>ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia)<br>ความรู้สึกลดน้อยเกิน (hypoesthesia)<br>ความรู้สึกมากเกินไป (hyperaesthesia)    | การตกเลือดในสมอง (cerebral haemorrhage)*<br>โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident)*<br>สมองขาดเลือดชั่วคราว                                                                                                              | กลุ่มอาการ posterior reversible encephalopathy syndrome*                       |         |
| ความผิดปกติของตา         |                                                  | อาการบวมรอบเบ้าตา (periorbital oedema)<br>เปลือกตาบวม น้ำหลังน้ำตาเพิ่มขึ้น                                                                  |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                |         |
| ความผิดปกติของหัวใจ      |                                                  | กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia) <sup>k,*</sup><br>ปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจลดลง (ejection fraction decreased) <sup>l</sup> | โรคหัวใจล้มเหลว<br>กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด <sup>m,*</sup><br>ภาวะหัวใจวาย*<br>ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy)*<br>น้ำซึมซ่านในถุงหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)<br>ค่า electrocardiogram QT ยาวขึ้น | ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว (left ventricular failure)*<br>Torsade de pointes |         |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย                                                 | พบบ่อยมาก                           | พบบ่อย                                                                                                                                                                                                       | พบไม่บ่อย                                 | พบน้อย | ไม่ทราบ                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| ความผิดปกติในหลอดเลือด                                               | ความดันโลหิตสูง                     | ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis)<br>ร้อนวูบวาบ<br>หน้าแดง                                                                                                                                | เลือดออกที่เนื้องอก (tumour haemorrhage)* |        | หลุด<br>เลือดโป่ง<br>พองและ<br>การฉีก<br>เซาะของ<br>หลอดเลือด<br>เลือดแดง* |
| ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ<br>ช่องอก และอวัยวะ<br>คั่นระหว่างปอด | หายใจลำบาก<br>การตกเลือดกำเดา<br>ไอ | การอุดตันของหลอดเลือดปอด*<br>น้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด*<br>ไอเป็นเลือด (haemoptysis)<br>หายใจลำบากเมื่อออกแรง<br>ปวดบริเวณตะเข็บคอหอย<br>ช่องปาก (oropharyngeal pain) <sup>n</sup><br>คัดจมูก<br>จมูกแห้ง | เลือดออกในปอด*<br>ภาวะการหายใจล้มเหลว*    |        |                                                                            |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย          | พบบ่อยมาก                                                                                                                                 | พบบ่อย                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | พบน้อย                                                                                                                              | พบน้อย | ไม่ทราบ |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร | <p>ปากอักเสบ<sup>o</sup></p> <p>ปวดท้อง<sup>p</sup></p> <p>อาเจียน</p> <p>ท้องเสีย</p> <p>อาหารไม่ย่อย</p> <p>คลื่นไส้</p> <p>ท้องผูก</p> | <p>โรค gastro-oesophageal reflux disease</p> <p>ภาวะกลืนลำบาก (dysphagia)</p> <p>เลือดออกในทางเดินอาหาร*</p> <p>หลอดอาหารอักเสบ (oesophagitis)*</p> <p>อาการแน่นท้อง (abdominal distension)</p> <p>อาการอึดอัดท้อง</p> <p>เลือดออกที่ไส้ตรง</p> <p>เลือดออกที่เหงือก</p> <p>แผลเปื่อยในปาก</p> <p>อาการปวดทวารหนัก (proctalgia)</p> <p>ริมฝีปากอักเสบ (cheilitis)</p> <p>ริดสีดวงทวาร</p> <p>อาการแสบร้อนช่องปาก (glossodynia)</p> <p>ปวดในช่องปาก</p> <p>ปากแห้ง</p> <p>อาการท้องอืด</p> <p>รู้สึกไม่สบายในช่องปาก</p> <p>เรอ</p> | <p>การเกิดรูทะลุในทางเดินอาหาร<sup>a,*</sup></p> <p>ตับอ่อนอักเสบ</p> <p>แผลพุพองที่ทวารหนัก</p> <p>ลำไส้ใหญ่อักเสบ<sup>r</sup></p> |        |         |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย                                     | พบบ่อยมาก                                                                                                                                  | พบบ่อย                                                                                                                                                                                                                                                                     | พบบ่อยน้อย                                                                            | พบน้อย                                                                                                                         | ไม่ทราบ |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ความผิดปกติในตับและทางเดินน้ำดี                          |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            | ภาวะตับวาย*<br>ถุงน้ำดีอักเสบ (cholecystitis) <sup>s,*</sup><br>การทำงานของตับผิดปกติ | ตับอักเสบ                                                                                                                      |         |
| ความผิดปกติของผิวหนังและหนังกำพร้า                       | ผิวหนังเปลี่ยนสี <sup>i</sup><br>กลุ่มอาการ palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome<br>ผื่น <sup>u</sup><br>สีผิวเปลี่ยน<br>ผิวหนังแห้ง | ผิวหนังหลุดลอก<br>เป็นแผ่น<br>ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง <sup>v</sup><br>ผื่นแดง<br>ตุ่มพอง<br>Erythema<br>ผื่นร่วน<br>สิ่ว<br>คัน<br>ผิวหนังมีสารสีเกิน (skin hyperpigmentation)<br>รอยโรคบนผิวหนัง<br>ภาวะหนังหนา (hyperkeratosis)<br>ผิวหนังอักเสบ<br>เล็บผิดปกติ <sup>w</sup> |                                                                                       | Erythema multiforme*<br>กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome*<br>ภาวะ ผิวหนังอักเสบเป็นหนอง<br>ภาวะ toxic epidermal necrolysis* |         |
| ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน | ปวดตามแขนขา<br>ปวดข้อ<br>ปวดหลัง                                                                                                           | ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก<br>กล้ามเนื้อหดเกร็ง<br>ปวดกล้ามเนื้อ<br>กล้ามเนื้ออ่อนแรง                                                                                                                                                                                          | การตายของกระดูก<br>ขากรรไกร<br>การเกิดรูทะลุ*                                         | ภาวะ rhabdomyolysis*<br>โรคกล้ามเนื้อลีบ (myopathy)                                                                            |         |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย                    | พบบ่อยมาก                                      | พบบ่อย                                                                                     | พบบ่อยน้อย                | พบน้อย                        | ไม่ทราบ |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------|
| ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ       |                                                | ภาวะไตวาย*<br>ภาวะไตวายเฉียบพลัน*<br>ปัสสาวะมีสีผิดปกติ (chromaturia)<br>ปัสสาวะมีโปรตีนปน | การมีเลือดออกในท่อปัสสาวะ | กลุ่มอาการ nephrotic syndrome |         |
| ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะบริเวณที่ฉีดยา | เยื่อเมือกอักเสบ<br>อ่อนล้า*<br>บวมน้ำ*<br>ไข้ | เจ็บหน้าอก<br>อาการปวด<br>อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่<br>หนาวสั่น                                | แผลหายช้าผิดปกติ          |                               |         |

| ระบบอวัยวะของร่างกาย     | พบบ่อยมาก | พบบ่อย                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | พบไม่บ่อย                                                                                       | พบน้อย | ไม่ทราบ |
|--------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| การตรวจทางห้องปฏิบัติการ |           | น้ำหนักตัวลดลง<br>จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง<br>ระดับเอนไซม์ไมโอเปคสูงขึ้น<br>จำนวนเกล็ดเลือดลดลง<br>ฮีโมโกลบินลดลง<br>ระดับเอนไซม์อะมีเลส (amylase) เพิ่มขึ้น <sup>z</sup><br>ระดับ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น<br>ระดับ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น<br>ระดับ creatine ในเลือดสูงขึ้น<br>ความดันโลหิตสูงขึ้น<br>ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น | ระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น<br>ระดับ thyroid stimulating hormone ในเลือดสูงขึ้น |        |         |

\* รวมเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิต

คำศัพท์ต่อไปนี้ใช้รวมกัน:

- <sup>a</sup> Nasopharyngitis และเริ่มที่ปาก
- <sup>b</sup> หลอดลมอักเสบ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง ปอดบวม และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ
- <sup>c</sup> ฝี ฝีที่แขนขา ฝีที่ทวารหนัก ฝีที่เหงือก ฝีในตับ ฝีในตับอ่อน ฝีที่บริเวณฝีเย็บ ฝีที่บริเวณรอบไส้ตรง ฝีที่ไส้ตรง ฝีที่บริเวณใต้ผิวหนัง ฝีที่ฟัน
- <sup>d</sup> การติดเชื้อราแคนดิดาที่หลอดอาหารและการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก
- <sup>e</sup> เชลล์เนื้อเยื่ออักเสบและการติดเชื้อที่ผิวหนัง
- <sup>f</sup> ภาวะพิษเหตุติดเชื้อและการช็อกเนื่องมาจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

- <sup>g</sup> ฝีในช่องท้อง ภาวะพิษเหตุติดเชื้อในช่องท้อง ถุงล่ำไส้อักเสบ และกระดูกอักเสบ (osteomyelitis)
- <sup>h</sup> ภาวะเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (thrombotic microangiopathy) ภาวะผื่นจ้ำเลือดจากเกล็ดเลือดน้อย (thrombotic thrombocytopenic purpura) และกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic uremic syndrome)
- <sup>i</sup> ความอยากอาหารลดลงและภาวะเบื่ออาหาร
- <sup>j</sup> การรับรสผิดปกติ ภาวะเสียการรับรู้ (ageusia) และการรับรสเปลี่ยนไป
- <sup>k</sup> กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ อาการปวดเค้นหน้าอกแบบไม่คงที่ (angina unstable) หลอดเลือดหัวใจอุดตัน (coronary artery occlusion) และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia)
- <sup>l</sup> ปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจลดลง/ผิดปกติ
- <sup>m</sup> กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด และกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดโดยไม่มีอาการ (silent myocardial infarction)
- <sup>n</sup> ปวดบริเวณตะเข็บคอหอยช่องปากและคอหอยร่วมกลืนเสียง
- <sup>o</sup> ปากอักเสบและแผลร้อนใน (aphthous stomatitis)
- <sup>p</sup> ปวดท้อง ปวดท้องส่วนล่าง และปวดท้องส่วนบน
- <sup>q</sup> ผลทะลุในระบบทางเดินอาหารและผลทะลุในลำไส้
- <sup>r</sup> ลำไส้อักเสบและลำไส้อักเสบเหตุขาดเลือด (colitis ischaemic)
- <sup>s</sup> ถุงน้ำดีอักเสบและถุงน้ำดีอักเสบชนิดไม่มีก้อนนิ่ว (acalculous cholecystitis)
- <sup>t</sup> ผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีเหลือง ผิวหนังเปลี่ยนสี และการสร้างสารสีผิดปกติ
- <sup>u</sup> ผิวหนังอักเสบ ชนิด dermatitis psoriasiform ผื่นที่ผิวหนังหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliative rash) ผื่น ผื่นชนิด erythematous rash ผื่นชนิด follicular rash ผื่นทั่วร่างกาย ผื่นชนิด macular rash ผื่นชนิด maculo-papular rash ผื่นชนิด popular rash ผื่นคัน
- <sup>v</sup> ปฏิกริยาที่ผิวหนังและความผิดปกติที่ผิวหนัง
- <sup>w</sup> เล็บผิดปกติและเล็บเปลี่ยนสี
- <sup>x</sup> อ่อนล้าและอ่อนเปลี้ย
- <sup>y</sup> ใบหน้าบวม น้ำ บวม น้ำ และแขนขาบวม น้ำ
- <sup>z</sup> ระดับ amylase และระดับ amylase สูงขึ้น

คำอธิบายของปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่เลือกใช้

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

มีรายงานพบการติดเชื้อร้ายแรง (อาจมีหรือไม่มีเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ต่ำก็ได้) ในผู้ป่วย รวมถึงการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิต มีรายงานพบการเกิดภาวะ necrotising fasciitis รวมถึงฝีเย็บ โดยบางครั้งมีอันตรายถึงชีวิต (ดูหัวข้อ 4.4)

#### ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

มีรายงานพบจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ตามลำดับในผู้ป่วยร้อยละ 10 และร้อยละ 1.7 ในการศึกษา GIST ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยร้อยละ 16 และร้อยละ 1.6 ในการศึกษา MRCC ระยะที่ 3 และในผู้ป่วยร้อยละ 13 และร้อยละ 2.4 ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 มีรายงานพบจำนวนเกล็ดเลือดลดลงที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ตามลำดับในผู้ป่วยร้อยละ 3.7 และร้อยละ 0.4 ในการศึกษา GIST ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยร้อยละ 8.2 และร้อยละ 1.1 ในการศึกษา MRCC ระยะที่ 3 และในผู้ป่วยร้อยละ 3.7 และร้อยละ 1.2 ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 (ดูหัวข้อ 4.4)

มีรายงานพบเหตุการณ์การมีเลือดออกในผู้ป่วยร้อยละ 18 ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษา GIST ระยะที่ 3 เมื่อเทียบกับในผู้ป่วยร้อยละ 17 ที่ได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib สำหรับโรค MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนนั้น ผู้ป่วยร้อยละ 39 ได้เกิดเหตุการณ์การมีเลือดออกเมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 11 ที่ได้รับ interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 4.5) ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib ได้เกิดเหตุการณ์การมีเลือดออกระดับ 3 หรือสูงกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 1.7%) ที่ได้รับการรักษาด้วย IFN- $\alpha$  จากผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib สำหรับโรค MRCC ที่ต้องการรักษาด้วย cytokine นั้น ผู้ป่วยร้อยละ 26 ได้เกิดการมีเลือดออก มีรายงานพบเหตุการณ์การมีเลือดออก รวมถึงเลือดกำเดาไหลในผู้ป่วยร้อยละ 21.7 ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 9.85 ที่ได้รับยาหลอก (ดูหัวข้อ 4.4)

ในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานพบการมีเลือดออกที่เนื้องอกในผู้ป่วยที่เป็น GIST ร้อยละ 2 โดยประมาณ

#### **ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน**

มีรายงานพบปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมถึง angioedema (ดูหัวข้อ 4.4)

#### **ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ**

มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ประเภทหนึ่งในผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 4) ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษา MRCC ที่ต้องการรักษาด้วย cytokine ทั้งสองโครงการ ในผู้ป่วย 61 ราย (ร้อยละ 16) ที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วย 3 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ในกลุ่มการรักษาที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ของการศึกษา MRCC ในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

นอกจากนี้ ยังได้มีรายงานพบการเพิ่มสูงขึ้นของ thyroid-stimulating hormone (TSH) ในผู้ป่วยที่เป็น MRCC ที่ต้องการรักษาด้วย cytokine จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2) โดยรวมแล้ว ร้อยละ 7

ของประชากร MRCC ได้มีหลักฐานทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการของการเกิดภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยา พบการเกิดภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (acquired hypothyroidism) ในผู้ป่วย GIST ร้อยละ 6.2 ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib เมื่อเทียบกับร้อยละ 1 ที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องในผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 7.2) ที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ที่ได้รับยาหลอก

ได้มีการตรวจติดตามการทำงานของต่อมธัยรอยด์ตามที่ได้วางแผนไว้ในการศึกษา 2 โครงการในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม ชูแทนที่ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม ในการศึกษาหนึ่งโครงการ มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องในผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 13.6) ที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 2.9) ที่ได้รับการรักษามาตรฐาน มีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 0.9) ที่ได้รับ sunitinib และไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูงในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูงในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.0) ที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ในการศึกษาอื่น มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่องในผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย (ร้อยละ 13) ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.8) ที่ได้รับการรักษาด้วย capecitabine มีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 5.0) ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย capecitabine มีรายงานพบภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูงในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 1.7) ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และไม่พบการเกิดภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์สูงในผู้ป่วยรายใดที่ได้รับ capecitabine มีรายงานพบการลดลงของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 1.3) ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และไม่พบการลดลงของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วยรายใดที่ได้รับ capecitabine มีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของระดับ T4 ในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.8) ที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 0.4) ที่ได้รับ capecitabine มีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของระดับ T3 ในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ที่ได้รับ sunitinib และไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ T3 ในผู้ป่วยรายใดที่ได้รับ capecitabine เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับต่อมธัยรอยด์ทั้งหมดที่ได้รับรายงานมีความรุนแรงที่ระดับ 1 ถึง 2 (ดูหัวข้อ 4.4)

#### **ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ**

มีรายงานพบการเกิดอุบัติเหตุการฉีกขาดของหลอดเลือดดำในอัตราที่สูงขึ้นในผู้ป่วย pNET เมื่อเทียบกับผู้ป่วย MRCC และ GIST แต่กระนั้นก็ได้พิจารณาว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เหล่านี้ ซึ่งได้สังเกตพบในการศึกษาทางคลินิก มีความเกี่ยวข้องกับการรักษาของการศึกษา

#### (ดูหัวข้อ 4.4)

#### ความผิดปกติของระบบประสาท

ในการศึกษาทางคลินิกของ sunitinib หลายโครงการและจากการเฝ้าระวังหลังวางจำหน่าย มีรายงานผู้ป่วยไม่กราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ซึ่งผู้ป่วยบางรายเสียชีวิต ได้เกิดอาการชักและพบหลักฐานทางรังสีวิทยาของภาวะ RPLS ได้สังเกตพบการชักในผู้ป่วยโดยมีหรือไม่มีหลักฐานทางรังสีวิทยาของการแพร่กระจายของเนื้องอกไปยังสมอง (ดูหัวข้อ 4.4)

#### ความผิดปกติของหัวใจ

ในการศึกษาทางคลินิกหลายโครงการ มีรายงานพบการลดลงของปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction [LVEF] มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และต่ำกว่าระดับต่ำสุดของปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจตามปกติในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib ร้อยละ 2 โดยประมาณ ในผู้ป่วย MRCC ที่ต้องการรักษาด้วย cytokine ร้อยละ 4 โดยประมาณ และในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ร้อยละ 2 โดยประมาณ ภาวะการลดลงของ LVEF นี้ไม่ปรากฏว่ามีอาการแสบและมักมีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาต่อเนื่อง ในการศึกษาผู้ป่วย MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยร้อยละ 27 ที่ได้รับ sunitinib และผู้ป่วยร้อยละ 15 ที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ได้มีค่า LVEF ต่ำกว่าระดับต่ำสุดของปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจตามปกติ ผู้ป่วย 2 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ที่ได้รับ sunitinib ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (CHF)

ในผู้ป่วย GIST นั้น มีรายงานพบ ‘ภาวะหัวใจล้มเหลว’ ‘ภาวะหัวใจล้มเหลวจากการมีเลือดคั่ง’ หรือ ‘ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว’ ในผู้ป่วยร้อยละ 1.2 ที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และในผู้ป่วยร้อยละ 1 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ในการศึกษา GIST ระยะที่ 3 ที่สำคัญ (N = 312) มีรายงานพบปฏิกิริยาทางหัวใจที่เกี่ยวข้องกับการรักษาซึ่งก่อให้เกิดการเสียชีวิตในผู้ป่วยร้อยละ 1 จากแต่ละกลุ่มย่อยของการศึกษา (นั่นคือ กลุ่มที่ได้รับ sunitinib และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ในการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วย MRCC ที่ต้องการรักษาด้วย cytokine นั้น ผู้ป่วยร้อยละ 0.9 เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการรักษา และในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยร้อยละ 0.6 ที่อยู่ในกลุ่ม IFN- $\alpha$  และผู้ป่วยร้อยละ 0 ที่อยู่ในกลุ่ม sunitinib เกิดเหตุการณ์ทางหัวใจที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิต ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1) ที่ได้รับ sunitinib เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการรักษา

#### ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด

### ความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยมากในการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ ได้มีการลดขนาดยา sunitinib หรือระงับการให้ยาชั่วคราวในผู้ป่วยร้อยละ 2.7 โดยประมาณที่เกิดภาวะความดันโลหิตสูง ทั้งนี้ไม่มีการหยุดการรักษาด้วย sunitinib เป็นการถาวรในผู้ป่วยรายใดเหล่านี้ มีรายงานพบความดันโลหิตสูงรุนแรง (มากกว่า 200 มิลลิเมตรปรอทในช่วงหัวใจบีบตัว หรือ 110 มิลลิเมตรปรอทในช่วงหัวใจคลายตัว) ในผู้ป่วยร้อยละ 4.7 ที่มีเนื้องอกชนิดก้อนที่บวม มีรายงานพบความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยร้อยละ 33.9 โดยประมาณที่ได้รับ sunitinib สำหรับ MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 3.6 ที่ได้รับ IFN- $\alpha$  มีรายงานพบความดันโลหิตสูงรุนแรงในผู้ป่วยร้อยละ 12 ที่ได้รับ sunitinib ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ได้รับ IFN- $\alpha$  มีรายงานพบความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยร้อยละ 26.5 ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 4.9 ที่ได้รับยาหลอก มีรายงานพบความดันโลหิตสูงรุนแรงในผู้ป่วยร้อยละ 10 ของผู้ป่วย pNET ที่ได้รับ sunitinib และผู้ป่วยร้อยละ 3 ที่ได้รับยาหลอก

### ภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำ

มีรายงานพบเหตุการณ์ภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำที่เกี่ยวข้องกับการรักษาในผู้ป่วยร้อยละ 1.0 โดยประมาณที่มีเนื้องอกชนิดก้อนที่บวมซึ่งได้รับ sunitinib ในการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ รวมถึงการศึกษา GIST และ RCC

พบภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 3) และไม่พบเลยในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา GIST ระยะที่ 3 ผู้ป่วย 5 รายจาก 7 รายเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (deep venous thrombosis, DVT) ในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 2 รายเกิดในระดับความรุนแรงชั้น 1 หรือ 2 ผู้ป่วยที่เป็น GIST 4 ใน 7 รายหยุดการรักษาหลังสังเกตพบ DVT ครั้งแรก

ในการศึกษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ระยะที่ 3 พบรายงานการเกิดภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 3) ที่ได้รับ sunitinib และจากการศึกษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ดื้อต่อการรักษาด้วย cytokine 2 โครงการ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำ 4 ราย (ร้อยละ 2) ผู้ป่วย 9 รายจากผู้ป่วยเหล่านี้เกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอด โดยผู้ป่วย 1 รายมีระดับความรุนแรงชั้น 2 และผู้ป่วย 8 ราย มีระดับความรุนแรงชั้น 4 ผู้ป่วย 8 รายจากผู้ป่วยเหล่านี้มี DVT ร่วมด้วย โดยผู้ป่วย 1 รายมีระดับความรุนแรงชั้น 1 ผู้ป่วย 2 ราย มีความรุนแรงชั้น 2 ผู้ป่วย 4 รายมีความรุนแรงชั้น 3 และผู้ป่วย 1 รายมีความรุนแรงชั้น 4 ผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอดในการศึกษา MRCC ที่

## ข้อต่อการรักษาด้วย cytokine ต้องหยุดใช้ยา

ในผู้ป่วยที่เป็น MRCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนที่ได้รับยา IFN- $\alpha$  มีรายงานพบการเกิดภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2) ผู้ป่วย 1 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) เกิด DVT ในระดับความรุนแรงชั้น 3 และผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 1) เกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอด โดยผู้ป่วยทุกรายมีระดับความรุนแรงชั้น 4

มีรายงานพบภาวะตีบตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ในกลุ่มที่ได้รับ sunitinib และในผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 6.1) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 ผู้ป่วย 2 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเหล่านี้เกิด DVT โดยผู้ป่วย 1 รายมีความรุนแรงชั้น 2 และผู้ป่วย 1 รายมีความรุนแรงชั้น 3

ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในผู้ป่วยรายใดในการศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียนสำหรับ GIST, MRCC และ pNET อย่างไรก็ตาม ได้สังเกตพบรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตในการเฝ้าระวังหลังวางจำหน่าย

ได้สังเกตพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอดร้อยละ 3.1 โดยประมาณในผู้ป่วย GIST และร้อยละ 1.2 โดยประมาณในผู้ป่วย MRCC ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษาระยะที่ 3 ไม่มีรายงานพบการเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอดในผู้ป่วย pNET ที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษาระยะที่ 3 ได้สังเกตพบผู้ป่วยที่เกิดการเสียชีวิต ซึ่งพบได้น้อยในการเฝ้าระวังหลังวางจำหน่าย

ผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอดภายในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาถูกตัดออกจากการศึกษาทางคลินิกที่มีการใช้ยา sunitinib

ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียน ระยะที่ 3 มีรายงานพบการเกิดเหตุการณ์ทางปอด (นั่นคือ หายใจลำบาก น้ำซึมชานในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะอุดตันของหลอดเลือดในปอดหรือปอดบวมน้ำ) ในผู้ป่วย GIST ร้อยละ 17.8 โดยประมาณ ในผู้ป่วย MRCC ร้อยละ 26.7 โดยประมาณ และในผู้ป่วย pNET ร้อยละ 12 โดยประมาณ

ผู้ป่วยมะเร็งก่อนทาบ รวมถึงผู้ป่วย GIST และ MRCC ร้อยละ 22.2 โดยประมาณที่ได้รับ sunitinib ในการศึกษาทางคลินิกเกิดเหตุการณ์เกี่ยวกับปอด

## ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร

ได้สังเกตพบตับอ่อนอักเสบ ซึ่งพบไม่บ่อย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib ในการรักษา GIST หรือ MRCC ไม่มีรายงานพบการเกิดตับอ่อนอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการรักษาในการศึกษา pNET ระยะที่ 3 (ดูหัวข้อ 4.4)

มีรายงานพบการมีเลือดออกในกระเพาะและลำไส้ที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตในผู้ป่วยร้อยละ 0.98 ที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา GIST ระยะที่ 3

#### **ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี**

มีรายงานพบการทำงานบกพร่องของตับ และอาจรวมถึงผลการตรวจการทำงานของตับที่ผิดปกติตับอักเสบ หรือตับวาย (ดูหัวข้อ 4.4)

#### **ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง**

มีรายงานพบผิวหนังอักเสบเป็นหนอง ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมักหายกลับเป็นปกติหลังการหยุดยา sunitinib (ดูหัวข้อ 4.4)

#### **ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน**

มีรายงานพบผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อลีบ และ/หรือ rhabdomyolysis โดยผู้ป่วยบางรายมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของพิษต่อกล้ามเนื้อควรได้รับการปฏิบัติดูแลรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ (ดูหัวข้อ 4.4)

มีรายงานพบการเกิดเป็นช่องทะลุของเนื้อเยื่อ ซึ่งบางครั้งสัมพันธ์กับการตายของก้อนเนื้องอกและการลดขนาดลง โดยมีรายงานพบการเสียชีวิตในผู้ป่วยบางราย (ดูหัวข้อ 4.4)

มีรายงานพบผู้ป่วยที่มีการตายของกระดูกขากรรไกรในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยซูเทนท์ โดยส่วนใหญ่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการระบุว่ามีปัจจัยที่ก่อให้เกิดความเสี่ยง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาบิสฟอสเฟตทางหลอดเลือดดำ และ/หรือมีประวัติเป็นโรคทางทันตกรรมที่จำเป็นต้องทำหัตถการทางทันตกรรมที่รุกรานเข้าไปในร่างกาย (ดูหัวข้อ 4.4)

#### **การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

ข้อมูลจากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (การศึกษานอกร่างกายและในร่างกาย) ที่ขนาดยาต่าง ๆ ที่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ได้บ่งชี้ว่า sunitinib มีศักยภาพในการยับยั้งกระบวนการ cardiac action potential repolarisation process (ตัวอย่างเช่น ภาวะ QT interval ที่ยาวนานขึ้น)

มีรายงานพบการเพิ่มสูงขึ้นของค่า QTc interval ที่สูงกว่า 500 มิลลิวินาทีในผู้ป่วยร้อยละ 0.5 และมีรายงานพบการเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้นที่มากกว่า 60 มิลลิวินาทีในผู้ป่วยร้อยละ 1.1 ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดก้อนที่ป 450 ราย โดยพารามิเตอร์ทั้งสองอย่างนี้ได้รับการระบุให้เป็นการเปลี่ยนแปลงที่อาจมีนัยสำคัญ Sunitinib ได้แสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ทำให้เกิด QTcF interval (Fridericia corrected QT interval) ที่ยาวนานขึ้นที่ขนาดความเข้มข้นในการรักษาสองเท่าโดยประมาณ

ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการมี QTc interval ยาวนานขึ้นในการศึกษาหนึ่งโครงการในผู้ป่วย 24 รายที่มีอายุ 20-87 ปี ซึ่งเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ผลการศึกษาของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า sunitinib ได้มีผลต่อ QTc interval (ได้กำหนดให้เป็นการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยที่ปรับตามยาหลอก (mean placebo-adjusted change) ที่มากกว่า 10 มิลลิวินาที โดยมีช่วงความเชื่อมั่น [CI] ที่ร้อยละ 90 ขีดจำกัดบนที่มากกว่า 15 มิลลิวินาที) ที่ความเข้มข้นในการรักษา (วันที่ 3) โดยใช้วิธีการ within-day baseline correction method และที่ความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นในการรักษา (วันที่ 9) โดยใช้วิธีการ baseline correction ทั้งสองวิธี ไม่มีผู้ป่วยรายใดมี QTc interval มากกว่า 500 มิลลิวินาที แม้ว่าได้สังเกตพบผลของยาที่มีต่อ QTcF interval ในวันที่ 3 หลังการให้ยา 24 ชั่วโมงก็ตาม (นั่นคือ ที่ความเข้มข้นในพลาสมาในการรักษา [therapeutic plasma concentration] ที่คาดไว้หลังการให้ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัม) โดยใช้วิธีการ within-day baseline correction method นั้น นัยสำคัญทางคลินิกของผลการศึกษานี้ยังไม่ชัดเจน

ได้สังเกตพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดในประชากรที่ประเมินได้หรือในประชากร intent-to-treat (ITT) เกิดภาวะ QTc interval prolongation ที่พิจารณาว่า “รุนแรง” (นั่นคือ มีความรุนแรงเทียบเท่ากับหรือสูงกว่าขั้น 3 ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] เวอร์ชัน 3.0) โดยใช้การประเมิน comprehensive serial ECG ณ เวลาต่าง ๆ ที่ตรงกับการได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษาหรือสูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา

ที่ความเข้มข้นในพลาสมาในการรักษา การเปลี่ยนแปลงสูงสุดเฉลี่ยของค่า QTcF interval (Fridericia's correction) จากค่าตั้งต้นคือ 9 มิลลิวินาที (90% CI: 15.1 มิลลิวินาที) ที่ความเข้มข้นในการรักษาสองเท่าโดยประมาณ การเปลี่ยนแปลงสูงสุดของค่า QTcF interval จากค่าตั้งต้นคือ 15.4 มิลลิวินาที (90% CI: 22.4 มิลลิวินาที) ยามอกซิฟลอกซาซิน (moxifloxacin) (400 มิลลิกรัม) ที่ใช้เป็นตัวควบคุมผลทางบวกได้แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงสูงสุดเฉลี่ยของค่า QTcF interval ที่ 5.6 มิลลิวินาทีจากค่าตั้งต้น ไม่มีอาสาสมัครรายใดเกิดผลต่อภาวะ QTc interval ที่มีความรุนแรงสูงกว่าขั้นระดับ 2 (CTCAE เวอร์ชัน 3.0) (ดูหัวข้อ 4.4)

### ความปลอดภัยระยะยาวในมะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย (MRCC)

มีการวิเคราะห์ความปลอดภัยระยะยาวของการใช้ sunitinib ในผู้ป่วย MRCC ในการศึกษาทางคลินิกที่ดำเนินการรักษาในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากลุ่ม bevacizumab และดื้อต่อยากลุ่ม cytokine โดยใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษา ซึ่งดำเนินการเสร็จสิ้นแล้ว 9 การศึกษา ในผู้ป่วย 5,739 ราย มีผู้ป่วย 807 ราย (ร้อยละ 14) ที่ได้รับการรักษาเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปีไปจนถึง 6 ปี ในผู้ป่วย 807 รายที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib ในระยะยาวนั้น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (treatment-related adverse events [TRAEs]) ส่วนใหญ่ได้เกิดขึ้นครั้งแรกในช่วง 6 เดือนแรก – 1 ปี และจากนั้นได้มีการเกิดเหตุการณ์ที่ความถี่ที่หรือลดลงในเวลาต่อมา โดยยกเว้นการทำงานของต่อมธัยรอยด์บกพร่อง ซึ่งได้มีความถี่ของการเกิดเหตุการณ์เพิ่มขึ้นทีละน้อย โดยพบการเกิดในผู้ป่วยรายใหม่หลายรายในระหว่างระยะเวลา 6 ปี พบว่าการรักษาด้วย sunitinib ที่ให้ติดต่อกันเป็นเวลานานไม่มีความสัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา

### ประชากรเด็ก

ข้อมูลความปลอดภัยของ sunitinib ได้รับมาจากการศึกษาการเพิ่มขนาดยาระยะที่ 1 การศึกษาแบบเปิดฉลากระยะที่ 2 การศึกษาแบบกลุ่มเดียว ระยะ 1/2 และจากสิ่งพิมพ์เผยแพร่ที่ได้อธิบายไว้ด้านล่าง

ได้ดำเนินการศึกษาการเพิ่มขนาดยา ระยะที่ 1 ของ sunitinib ชนิดรับประทานในผู้ป่วย 35 ราย โดยประกอบไปด้วยผู้ป่วยเด็ก 30 ราย (อายุ 3 ปีถึง 17 ปี) และผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อย 5 ราย (อายุ 18 ถึง 21 ปี) ที่เป็นมะเร็งชนิดก้อนที่บดซึ่งต้องการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโดยเบื้องต้นว่าเป็นเนื้องอกในสมอง ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายได้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่แล้วมีความรุนแรง (ระดับความเป็นพิษที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3) และรวมถึงความเป็นพิษต่อหัวใจ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุดคือ ความเป็นพิษต่อทางเดินอาหาร (GI) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อ่อนล้า และระดับ ALT เพิ่มขึ้น โดยปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่มีผลต่อหัวใจนั้นมีความเสี่ยงสูงขึ้นที่จะเกิดในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการฉายรังสีรักษาหัวใจหรือได้รับยาแอนทราไซคลิน (anthracycline) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีประวัติการรักษาเช่นนั้นมาก่อน ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีประวัติการสัมผัสยา anthracyclines หรือการฉายรังสีรักษาหัวใจเหล่านี้ ได้มีการกำหนดขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้โดยไม่มีปฏิกิริยา (maximum tolerated dose [MTD]) (ดูหัวข้อ 5.1)

ได้ดำเนินการศึกษาแบบเปิดฉลาก ระยะที่ 2 ในผู้ป่วย 29 ราย โดยประกอบไปด้วยผู้ป่วยเด็ก 27 ราย (อายุ 3 ปีถึง 16 ปี) และผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อย 2 ราย (อายุ 18 ปีถึง 19 ปี) ซึ่งเป็นเนื้องอก

ไกลิโอมา (HGG) หรือเนื้องอกชนิดependymoma ที่เกิดซ้ำ/ลุกลาม/ต้องการรักษา ซึ่งมีความรุนแรงสูง ไม่พบการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 5 ในทั้งสองกลุ่มการรักษา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ10) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง (ผู้ป่วย 6 ราย [ร้อยละ 20.7]) และการมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (ผู้ป่วย 3 ราย [ร้อยละ 10.3])

ได้ดำเนินการศึกษาแบบกลุ่มเดียว ระยะ 1/2 ในผู้ป่วยเด็ก 6 ราย (อายุ 13 ปีถึง 16 ปี) ที่เป็น GIST ระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุดคือ ท้องเสีย คลื่นไส้ จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และปวดศีรษะในผู้ป่วยอย่างละ 3 ราย (ร้อยละ 50.0) โดยส่วนใหญ่แล้วมีความรุนแรงที่ระดับ 1 หรือ 2 ผู้ป่วย 4 รายจาก 6 ราย (ร้อยละ 66.7) ได้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 (ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ [hypophosphataemia] ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติที่มีความรุนแรงระดับ 3 ในผู้ป่วยอย่างละ 1 รายและภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วย 1 ราย) ไม่มีรายงานพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (SAEs) หรือปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความรุนแรงระดับ 5 ในการศึกษา ในทั้งการศึกษาทางคลินิกและสิ่งตีพิมพ์ต่าง ๆ ข้อมูลความปลอดภัยมีความสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยในผู้ใหญ่ที่ทราบอยู่แล้ว

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาต้านฤทธิ์ (antidote) เฉพาะสำหรับการได้รับ sunitinib เกินขนาด และการรักษาการได้รับยาเกินขนาดควรประกอบไปด้วยการให้การรักษาระดับประคองตามอาการ ถ้ามีข้อบ่งชี้ อาจจะทำจดยาในส่วนที่ยังไม่ถูกดูดซึมโดยการทำให้อาเจียน หรือล้างท้อง มีรายงานการได้รับยาเกินขนาดหลายกรณี รายงานบางกรณีสัมพันธ์กับปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของยา sunitinib ที่ทราบกันอยู่แล้ว

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

sunitinib ยับยั้งไทโรซีนไคเนส (RTKs) ที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (RTKS) ของสารหลายอย่าง มีบทบาทในการเจริญเติบโตของเนื้องอก การสร้างหลอดเลือดแดงใหม่ที่ผิดปกติ และการลุกลามแพร่กระจายของมะเร็ง sunitinib ยับยั้งตัวรับของ platelet-derived growth factor (PDGFR $\alpha$  และ PDGFR $\beta$ ), ตัวรับ VEGF (VEGFR1, VEGFR2 และ VEGFR3), stem cell factor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony stimulating factor Type 1 (CSF-1R), และ the glial cell-line derived neurotrophic factor (RET) การยับยั้งของ sunitinib ในการทำงานของ RTKs เหล่านี้

แสดงให้เห็นได้จาก biochemical และ cellular assays และผลของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ แสดงให้เห็นได้จาก cell proliferation assays ตัวเมตาบอไลต์ปฐมภูมิจะมีความแรงใกล้เคียงกับ sunitinib เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ biochemical และ cellular assay

ในสัตว์ทดลอง sunitinib ยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ RTKs หลายชนิด (PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT) ใน tumor xenografts ที่มี RTK เป้าหมายและแสดงความสามารถในการยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกหรือการลดขนาดลงของเนื้องอก และ/หรือยับยั้งการลุกลามแพร่กระจายของมะเร็งในแบบจำลองการทดสอบมะเร็งบางการทดลอง sunitinib แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอกโดย dysregulated target RTK (PDGFR, RET หรือ KIT) ในหลอดทดลองและยับยั้ง PDGFR $\beta$  และ VEGFR2 ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดแดงใหม่ของเนื้องอก (angiogenesis) ในสัตว์ทดลอง

#### การศึกษาทางคลินิก

ได้มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิกของ sunitinib ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็ง GIST ซึ่งดื้อต่อยา imatinib (นั่นคือผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคมามากขึ้นระหว่างหรือหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยา imatinib) หรือไม่สามารถทนต่อยา imatinib (นั่นคือผู้ป่วยที่มีความเป็นพิษเกิดขึ้นระหว่างการได้รับยา imatinib จนต้องหยุดการรักษา) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งของเซลล์ไตที่แพร่กระจาย (MRCC) การรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด RCC ซ้ำหลังจากที่รับการตัดไต และในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น pNET ที่ผ่าตัดออกไม่ได้

ใน GIST ประสิทธิภาพของยาขึ้นกับระยะเวลาที่ก่อนมะเร็งลุกลาม (time to tumor progression) และระยะเวลาการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น

ในการรักษาผู้ป่วย MRCC ที่ดื้อต่อยา cytokine และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (treatment-naive) ตามลำดับ ประสิทธิภาพของยาขึ้นกับระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival: PFS) และอัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (objective response rate: ORR) และขึ้นกับ PFS สำหรับผู้ป่วย pNET

#### Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

ในการศึกษาเริ่มต้นแบบเปิดฉลาก เพิ่มขนาดยาได้ ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็ง GIST ภายหลังการรักษาด้วยยา imatinib ล้มเหลว (ค่ามัธยฐานของขนาดยาสูงสุดต่อวันเท่ากับ 800 มิลลิกรัม) เนื่องจากดื้อยาหรือไม่สามารถทนต่อยา ในผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 97 รายได้รับยาในขนาดและแบบแผนการรักษาต่างๆ กัน โดย 55 รายได้รับยา 50 มิลลิกรัม ตามแบบแผนการ

รักษาที่แนะนำนาน 4 สัปดาห์ และหยุดให้ยา 2 สัปดาห์ (“แผนการรักษา 4/2”) ในการศึกษานี้  
ค่ามัธยฐานของช่วงเวลาก่อนที่เนื้องอกจะลุกลาม (time to tumor progression: TTP) และ  
ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival: PFS) เท่ากับ 34.0  
สัปดาห์ (ช่วงความเชื่อมั่น [CI] 95% เท่ากับ 22.0–46.0)

การศึกษา sunitinib ใน phase 3 แบบสุ่มปิดฉลากที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้เข้าร่วม  
การศึกษาที่เป็น GIST ที่ไม่สามารถทนต่อยาหรือมีการลุกลามของโรกระหว่างหรือหลังการรักษา  
ด้วย imatinib (ค่ามัธยฐานของขนาดยาสูงสุดต่อวันเท่ากับ 800 มิลลิกรัม) ในการศึกษา  
ผู้เข้าร่วมการศึกษา 312 รายได้รับการสุ่มแบบ (2:1) เพื่อรับ sunitinib 50 มิลลิกรัม หรือได้รับยา  
หลอก โดยรับประทานวันละ 1 ครั้งตามแผนการรักษา 4/2 จนกระทั่งโรคลุกลามหรือมีการถอนตัว  
เอกสารและข้อกำหนดของเอกสารในการจากการศึกษานี้ด้วยสาเหตุอื่น (ผู้เข้าร่วมการศึกษา 207  
รายได้รับ sunitinib และ 105 รายได้รับยาหลอก) ตัวประเมินประสิทธิผลเบื้องต้น (primary  
efficacy endpoint) ของการศึกษาคือ TTP (จากการประเมินโดยคณะกรรมการอิสระ (Independent  
Review)) ซึ่งได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการสุ่มเข้ารับการรักษาจจนกระทั่งมีหลักฐานแสดงการ  
ลุกลามอย่างเป็นรูปธรรมของเนื้องอกเป็นครั้งแรก ตัวประเมินประสิทธิผลรองลงมาได้แก่ PFS,  
ORR และ OS (overall survival: OS)

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการศึกษาซึ่งได้กำหนดอย่างแน่นอนพบว่า ค่ามัธยฐานของ TTP  
ในกลุ่มที่ได้รับ sunitinib คือ 28.9 สัปดาห์ (95% CI: 21.3, 34.1) จากการประเมินโดยผู้  
ทำการศึกษา และ 27.3 สัปดาห์ (95% CI: 16.0, 32.1) จากการประเมินโดยคณะกรรมการอิสระ และ  
นานกว่า TTP ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.1 สัปดาห์ (95% CI: 4.4,  
10.1) จากการประเมินโดยผู้ทำการศึกษา และ 6.4 สัปดาห์ (95% CI: 4.4, 10.0) จากการประเมิน  
โดยคณะกรรมการอิสระ ความแตกต่างของการรอดชีวิตโดยรวมของ sunitinib ทางสถิติจะดีกว่ายา  
หลอก (hazard ratio [HR]: 0.491 [95% CI: 0.290, 0.831]) ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงเป็น 2  
เท่าในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ยาหลอกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ sunitinib ข้อมูลด้านประสิทธิผล  
เพิ่มเติมได้แสดงไว้ตามตารางที่ 2

หลังจากการวิเคราะห์ผลเบื้องต้นเชิงบวก (positive interim analysis) ด้านประสิทธิผลและความ  
ปลอดภัย ตามคำแนะนำของคณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (Data and Safety  
Monitoring Board; DSMB) อิสระ การศึกษาได้เปลี่ยนมาทำเป็นแบบเปิดฉลาก และผู้เข้าร่วม  
การศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกได้รับการรักษาด้วย sunitinib แบบเปิดฉลาก

ในการศึกษาแบบเปิดฉลากระหว่างการรักษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 255 ราย ได้รับยา

sunitinib รวมถึงผู้เข้าร่วมการศึกษา 99 รายที่ได้รับยาหลอกตั้งแต่แรกด้วย ในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้าย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอกแบบสุ่มที่ต่อมาได้รับการรักษาด้วย sunitinib แบบเปิดฉลากได้เข้าร่วมอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกด้วย

ผลสุดท้ายของการวิเคราะห์ จุดประสงค์หลักและจุดประสงค์รอง (primary and secondary endpoints) ของการศึกษาสอดคล้องยืนยันถึงผลการวิเคราะห์ที่ได้ในระหว่างการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2 ด้านล่าง

## ตารางที่ 2. สรุป Endpoints ของประสิทธิผล (กลุ่ม Intention to Treat, ITT )

|                                            | การรักษาแบบปิดฉลาก <sup>a</sup> |                      |                         |         |                              |
|--------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------|---------|------------------------------|
|                                            | ค่ามัธยฐาน (95% CI)             |                      | Hazard Ratio (HR)       |         | Placebo Cross-over           |
| จุดประสงค์ (Endpoints)                     | Sunitinib                       | ยาหลอก               | (95% CI)                | p-value | Group Treatment <sup>b</sup> |
| จุดประสงค์หลัก<br>(primary): TTP (สัปดาห์) |                                 |                      |                         |         |                              |
| เบื้องต้น (interim)                        | 27.3<br>(16.0, 32.1)            | 6.4<br>(4.4, 10.0)   | 0.329<br>(0.233, 0.466) | <0.001  | -                            |
| สุดท้าย (final)                            | 26.6<br>(16.0, 32.1)            | 6.4<br>(4.4, 10.0)   | 0.339<br>(0.244, 0.472) | <0.001  | 10.4<br>(4.3, 22.0)          |
| จุดประสงค์รอง<br>(secondary)               |                                 |                      |                         |         |                              |
| เบื้องต้น                                  |                                 |                      |                         |         |                              |
| PFS (สัปดาห์) <sup>c</sup>                 | 24.1<br>(11.1, 28.3)            | 6.0<br>(4.4, 9.9)    | 0.333<br>(0.238, 0.467) | <0.001  | -                            |
| ORR (%) <sup>d</sup>                       | 6.8<br>(3.7, 11.1)              | 0<br>(-)             | NA                      | 0.006   | -                            |
| OS (สัปดาห์) <sup>e</sup>                  | -                               | -                    | 0.491<br>(0.290, 0.831) | 0.007   | -                            |
| สุดท้าย                                    |                                 |                      |                         |         |                              |
| PFS (สัปดาห์)                              | 22.9<br>(10.9, 28.0)            | 6.0<br>(4.4, 9.7)    | 0.347<br>(0.253, 0.475) | <0.001  | -                            |
| ORR (%) <sup>d</sup>                       | 6.6<br>(3.8, 10.5)              | 0<br>(-)             | NA                      | 0.004   | 10.1<br>(5.0, 17.8)          |
| OS (สัปดาห์)                               | 72.7<br>(61.3, 83.0)            | 64.9<br>(45.7, 96.0) | 0.876<br>(0.679, 1.129) | 0.306   | -                            |

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; ITT = intent-to-treat; NA = ไม่ระบุ; ORR = อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม; OS = การรอดชีวิตโดยรวม; PFS = ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; TTP = ระยะเวลาที่ก่อนมะเร็งลุกลาม

<sup>a</sup> ผลของการรักษาแบบปิดฉลากมาจากกลุ่ม TTP และการใช้ central radiologist measurement ตามความเหมาะสม

<sup>b</sup> ประสิทธิภาพที่ได้รับจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 99 รายที่สลับการได้รับยาหลอกเป็น sunitinib หลังจากเล็กให้ยาแบบปิดฉลาก ค่าพื้นฐาน (baseline) มีการปรับใหม่เมื่อสลับยาและการวิเคราะห์ประสิทธิผล ขึ้นอยู่กับการประเมินของผู้ทำการศึกษา

|                        | การรักษาแบบปิดฉลาก <sup>a</sup> |        |                   |         |                              |
|------------------------|---------------------------------|--------|-------------------|---------|------------------------------|
|                        | ค่ามัธยฐาน (95% CI)             |        | Hazard Ratio (HR) |         | Placebo Cross-over           |
| จุดประสงค์ (Endpoints) | Sunitinib                       | ยาหลอก | (95% CI)          | p-value | Group Treatment <sup>b</sup> |

<sup>c</sup> ค่า interim PFS ถูกปรับให้เป็นข้อมูลปัจจุบันซึ่งขึ้นกับการคำนวณใหม่ของข้อมูลแรก

<sup>d</sup> ผล ORR แสดงค่าเป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ค่า 95% CI

<sup>e</sup> ค่ามัธยฐานไม่มีเนื่องจากข้อมูลยังไม่เพียงพอ

จากผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับยา sunitinib 62.7% มีชีวิตอยู่ได้นานกว่า 1 ปี 35.3% อยู่ได้นานกว่า 2 ปี และ 22.3% อยู่ได้นานกว่า 3 ปี

จากการศึกษาโดยรวมทั้งหมดแสดงการปรับปรุงใน TTP (เป็นวัตถุประสงค์หลัก) อย่างมีความหมายทางคลินิกและนัยสำคัญทางสถิติสำหรับการใช้ sunitinib ร่วมกับการดูแลระดับประครองอย่างดีที่สุดเปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับการดูแลระดับประครองอย่างดีที่สุด

### เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อน (pNET)

มีการศึกษาระยะที่ 2 ในสหสถาบันแบบเปิดฉลากเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ sunitinib เพียงตัวเดียว ในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันตามแผนการรับยา 4/2 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น pNET ที่โรคลุกลามจนไม่สามารถผ่าตัดออกได้ พบ ORR 17% ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเนื้องอกไอส์เลตเซลล์ในตับอ่อน 66 ราย

มีการทำการศึกษาลักษณะที่ 3 ในสหสถาบันหลายประเทศแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอก โดยใช้ยา sunitinib เพียงตัวเดียวในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น pNET ที่ผ่าตัดออกไม่ได้

ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกติดตามการลุกลามของโรคโดยใช้การประเมินการตอบสนองต่อเนื้องอก (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST) ก่อนการศึกษา 12 เดือนและสุ่ม (1:1) ให้รับ sunitinib 37.5 มิลลิกรัมหนึ่งครั้งต่อวันโดยไม่มีช่วงพักการรักษา (n=86) หรือยาหลอก (n=85)

วัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อเปรียบเทียบ PFS ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib เทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก จุดยุติอื่นๆ ประกอบด้วย OS, ORR ผลรายงานผู้ป่วย (PRO) และความปลอดภัย ข้อมูลประชากรก่อนการรักษาของกลุ่ม sunitinib เทียบได้กับของกลุ่มยาหลอก

นอกจากนี้ 49% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib มีเนื้องอกที่ไม่หลังฮอร์โมนเทียบกับ 52% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก และ 92% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากทั้งสองกลุ่มมีการแพร่กระจายไปที่ตับ การศึกษาใหม่อนุญาตให้ใช้ฮอร์โมนกลุ่ม somatostatin (โซมาโตสแตติน) ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนหน้ารวม 66% เทียบกับ ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก 72% นอกจากนี้ 24% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib ได้รับฮอร์โมนกลุ่ม somatostatin เทียบกับ 22% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอก

พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกใน PFS ที่ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาสำหรับ sunitinib เทียบกับยาหลอก ค่ามัธยฐานของ PFS คือ 11.4 เดือนสำหรับกลุ่ม sunitinib เทียบกับ 5.5 เดือนสำหรับกลุ่มยาหลอก [HR: 0.418 (95% CI 0.263, 0.662), p-value =0.0001] พบผลที่คล้ายคลึงกันเมื่อใช้การประเมินการตอบสนองต่อเนื้องอกโดยใช้ RECIST ต่อการวัดเนื้องอกของผู้ทำการศึกษาเพื่อตรวจสอบการลุกลามของโรค ตามที่แสดงอยู่ในตารางที่ 3 พบสัดส่วนความเสี่ยงที่เอนเอียงไปทาง sunitinib ในกลุ่มย่อยทั้งหมดที่ประเมินคุณลักษณะแรก รวมถึง การวิเคราะห์ด้วยจำนวนการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ ในบรรดาผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ผู้เข้าร่วมการศึกษา 29 รายในกลุ่ม sunitinib และ 24 ในกลุ่มยาหลอกไม่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ hazard ratio สำหรับ PFS คือ 0.365 (95% CI 0.156, 0.857), p=0.0156 ในทำนองเดียวกัน ในบรรดาผู้เข้าร่วมการศึกษา 57 รายในกลุ่ม sunitinib (ประกอบด้วยผู้เข้าร่วมการศึกษา 28 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ 1 ครั้ง และ 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ 2 ครั้ง) และผู้เข้าร่วมการศึกษา 61 รายในกลุ่มยาหลอก (ประกอบด้วย 25 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ 1 ครั้ง และ 36 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นก่อนการศึกษานี้ 2 ครั้งขึ้นไป) hazard ratio สำหรับ PFS คือ 0.456 (95% CI 0.264, 0.787), p=0.0036

มีการวิเคราะห์ความไวของ PFS ซึ่งการลุกลามของโรคในการวิเคราะห์นี้ขึ้นอยู่กับ การวัดเนื้องอกจากผู้ทำการศึกษา และผู้รับการทดลองทุกรายที่ถูกคัดออกด้วยเหตุผลอื่นๆ ที่ไม่ใช่การสิ้นสุดการศึกษาถือว่าเกิดเหตุการณ์ PFS การวิเคราะห์นี้ให้ผลการรักษาโดยประมาณของ sunitinib และสนับสนุนการวิเคราะห์หลัก ซึ่งแสดง hazard ratio ที่ 0.507 (95% CI 0.350, 0.733) p=0.000193 การศึกษาหลักของ pNET ได้ถูกยุติก่อนกำหนดตามคำแนะนำของคณะกรรมการติดตามการใช้ยา (Drug Monitoring Committee) อิสระ และจุดยุติหลักขึ้นอยู่กับ ประเมินของผู้ทำการศึกษา ซึ่งทั้งสองอย่างอาจส่งผลต่อผลการรักษาโดยประมาณ

เพื่อป้องกันผู้ทำการศึกษาเมื่อคิดในการประเมิน PFS การสแกนถูกทำแบบปกปิดโดยศูนย์กลางที่

เป็นอิสระ (blinded independent review [BICR]) การตรวจสอบนี้สนับสนุนการประเมินของผู้  
 ทำการศึกษาตามที่แสดงอยู่ในตารางที่ 3 ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค  
 (Kaplan-Meier Curve) PFS อยู่ในรูปที่ 1

ตารางที่ 3. ผลด้านประสิทธิภาพต่อ pNET จากการศึกษาระยะที่ 3

| ตัววัดประสิทธิภาพ                                                                                                           | Sunitinib<br>(n=86)  | ยาหลอก<br>(n=85)  | HR<br>(95% CI)          | p-value               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| PFS<br>[ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI)] โดยการประเมินของผู้<br>ทำการศึกษา                                                       | 11.4<br>(7.4, 19.8)  | 5.5<br>(3.6, 7.4) | 0.418<br>(0.263, 0.662) | 0.0001 <sup>a</sup>   |
| PFS<br>[ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI)] โดยการประเมินการ<br>ตอบสนองที่ได้รับโดยใช้ RECIST ต่อการวัดเนื้องอก<br>ของผู้ทำการศึกษา | 12.6<br>(7.4, 16.9)  | 5.4<br>(3.5, 6.0) | 0.401<br>(0.252, 0.640) | 0.000066 <sup>a</sup> |
| PFS<br>[ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI)] โดยการตรวจสอบการ<br>ประเมินเนื้องอกจากศูนย์กลางที่เป็นอิสระแบบปกปิด                     | 12.6<br>(11.1, 20.6) | 5.8<br>(3.8, 7.2) | 0.315<br>(0.181, 0.546) | 0.000015 <sup>a</sup> |
| OS<br>[ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI)]                                                                                          | 20.6<br>(20.6, NR)   | NR<br>(15.5, NR)  | 0.409<br>(0.187, 0.894) | 0.0204 <sup>a</sup>   |
| ORR<br>[% , (95% CI)]                                                                                                       | 9.3<br>(3.2, 15.4)   | 0                 | NA                      | 0.0066 <sup>b</sup>   |

คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น HR= hazard ratio, NA=ไม่ถึง NR=ไม่ถึง

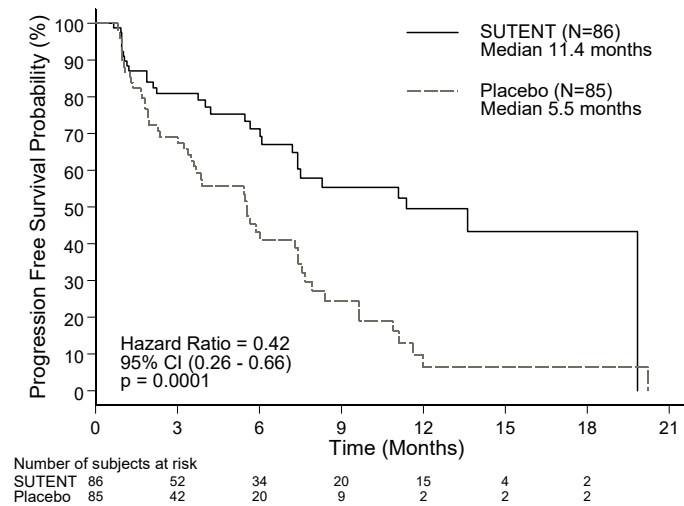
ORR=อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม; OS=การรอดชีวิตโดยรวม; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค;

pNET=เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อน; RECIST=เกณฑ์การประเมินการตอบสนองต่อเนื้องอก

<sup>a</sup> 2 sided unstratified log-rank test

<sup>b</sup> Fisher's Exact test

รูปที่ 1: แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (Kaplan-Meier Curve)  
 PFS ในการศึกษา pNET ระยะที่ 3



คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น; N=จำนวนอาสาสมัคร; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; pNET=เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อน

ข้อมูล OS ยังไม่สมบูรณ์ ณ เวลาที่มีการวิเคราะห์ มีผู้เสียชีวิต 9 รายในกลุ่ม sunitinib และ 21 รายในกลุ่มยาหลอก และพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ORR ที่โน้มเอียงไปทาง sunitinib มากกว่ายาหลอก

จนเมื่อมีการลุกลามของโรคก็จะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทราบถึงยาที่ได้รับ และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาหลอกสามารถเลือกรับ sunitinib แบบเปิดฉลากในการศึกษาเชิงขยายที่แยกออกมาได้ เมื่อการศึกษาถูกยุติก่อนกำหนดจะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทราบถึงยาที่ได้รับ และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เหลือสามารถเลือกรับ sunitinib แบบเปิดฉลากในการศึกษาเชิงขยายได้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 59 รายจากกลุ่มยาหลอกได้รับ sunitinib ต่อในการศึกษาเชิงขยาย

ผลจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิตขององค์กรยุโรปเพื่อการวิจัยและการรักษามะเร็ง (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30) แสดงถึง คุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับสุขภาพโดยรวมทั่วโลกและส่วนการทำงานหลักๆ ตัวอย่าง (ทางกายภาพ บทบาท ความรู้ความเข้าใจ อารมณ์ และสังคม) สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib ยังคงอยู่ในระดับเดิมเมื่อเทียบกับยาหลอกที่มีผลก่อให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ในระดับที่จำกัด

## มะเร็งของเซลล์ไต (Renal Cell Carcinoma)

### การรักษา มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

การศึกษา phase 3 แบบสุ่มเปรียบเทียบยาเดี่ยว sunitinib กับ interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น MRCC ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จุดประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (PFS) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ sunitinib กับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ IFN- $\alpha$  จุดประสงค์รองเพื่อศึกษาถึงระยะเวลาที่ก่อนมะเร็งลุกลาม (TTP) อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (ORR) ของการรอดชีวิตโดยรวม (OS) ความปลอดภัย รายงานผลผู้ป่วย (patient reported outcomes [PROs]) โดยสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 750 ราย (อัตราส่วน 1 ต่อ 1) เพื่อให้ sunitinib ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ตามแผนการรักษา 4/2 หรือให้ IFN- $\alpha$  ฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 9 ล้านยูนิต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาจนกระทั่งโรคลุกลามหรือถอนตัวจากการศึกษาด้วยเหตุใดเหตุหนึ่ง

จำนวนประชากรในการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 750 ราย โดยสุ่มผู้ป่วย 375 รายที่ใช้ sunitinib และสุ่มผู้ป่วย 375 รายที่ใช้ IFN- $\alpha$  โดยเปรียบเทียบและถ่วงดุลข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ เพศ เชื้อชาติ และสมรรถภาพร่างกายของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG performance status) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib และกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ลักษณะผู้ป่วยและการศึกษาทางประชากร (demographics) แสดงดังตารางที่ 4 ตำแหน่งของการแพร่กระจายที่พบได้บ่อยที่สุดจากการตรวจเบื้องต้นได้แก่ ปอด (78% กับ 80% ตามลำดับ) ตามด้วยต่อมน้ำเหลือง (58% กับ 53% ตามลำดับ) และกระดูก (30% ในแต่ละกลุ่ม) ผู้เข้าร่วมการศึกษามีตำแหน่งการแพร่กระจายของมะเร็งหลายแห่ง (ตั้งแต่ 2 แห่งขึ้นไป) (80% กับ 77% ตามลำดับ) ก่อนการรักษา

ตารางที่ 4. ข้อมูลพื้นฐานทางประชากรในการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

|                   | มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน |                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                   | ก่อน                                                           |                       |
|                   | Sunitinib (n=375)                                              | IFN- $\alpha$ (n=375) |
| เพศ [n (%)]       |                                                                |                       |
| ชาย               | 267 (71)                                                       | 269 (72)              |
| หญิง              | 108 (29)                                                       | 106 (28)              |
| เชื้อชาติ [n (%)] |                                                                |                       |

|                             | มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน |                       |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                             | Sunitinib (n=375)                                              | IFN- $\alpha$ (n=375) |
| คนผิวขาว                    | 354 (94)                                                       | 340 (91)              |
| คนเอเชีย                    | 7 (2)                                                          | 12 (3)                |
| คนผิวดำ                     | 4 (1)                                                          | 9 (2)                 |
| ไม่ระบุ                     | 10 (3)                                                         | 14 (4)                |
| กลุ่มอายุ [n (%)]           |                                                                |                       |
| น้อยกว่า 65 ปี              | 223 (59)                                                       | 252 (67)              |
| ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป         | 152 (41)                                                       | 123 (33)              |
| สมรรถภาพร่างกาย [n (%)]     |                                                                |                       |
| 0                           | 231 (62)                                                       | 229 (61)              |
| 1                           | 144 (38)                                                       | 142 (38)              |
| 2                           | 0 (0)                                                          | 4 (1) <sup>a</sup>    |
| การรักษาก่อนหน้านี้ [n (%)] |                                                                |                       |
| การผ่าตัดไต                 | 340 (91)                                                       | 335 (89)              |
| รังสีรักษา                  | 53 (14)                                                        | 54 (14)               |

คำย่อ: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IFN- $\alpha$ =interferon- $\alpha$ ; MRCC=มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย; n=จำนวนอาสาสมัคร

<sup>a</sup> ผู้เข้าร่วมการศึกษามีสมรรถภาพร่างกายตาม ECOG = 1 ณ วันคัดกรอง ซึ่งเปลี่ยนเป็น 2 ที่ค่าพื้นฐาน

ระยะเวลามีชีวิตฐานของการรักษาคือ 11.1 เดือน (ช่วง: 0.4 - 46.1) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา sunitinib และ 4.1 เดือน (ช่วง: 0.1 - 45.6) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา IFN- $\alpha$  การให้ยาขาดช่วงเกิดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ sunitinib 202 ราย (54%) และ 141 ราย (39%) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ IFN- $\alpha$  การลดขนาดยาเกิดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ sunitinib 194 ราย (52%) และ 98 ราย (27%) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ IFN- $\alpha$  อัตราการหยุดยาอันเนื่องจากปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์สำหรับ sunitinib 20% และ IFN- $\alpha$  23% ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาจนเกิดการลุกลามของโรคหรือถูกถอนออกจากการศึกษา จุดประสงค์ของประสิทธิผลหลัก คือ PFS การวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้นตามแผนที่วางไว้แสดงความได้เปรียบของ sunitinib เหนือกว่า IFN- $\alpha$  ในการเพิ่ม PFS ตามจุดประสงค์หลักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง PFS ของ sunitinib สูงกว่า interferon- $\alpha$  ถึง 2 เท่า (47.3 สัปดาห์ และ 22.0 สัปดาห์ ตามลำดับ) จุดประสงค์ถัดมาคือ ORR ซึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib สูงกว่า IFN- $\alpha$  มากกว่า 4 เท่า (27.5% และ 5.3% ตามลำดับ) แต่

ข้อมูลยังไม่สมบูรณ์เพียงพอในการหาค่าของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม ในเวลาที่มีการวิเคราะห์ผลเบื้องต้นดังกล่าว พบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 374 รายจากทั้งหมด 750 ราย (50%) ที่ยังคงอยู่ในการศึกษา โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib จำนวน 248 รายจาก 375 ราย (66%) และผู้ป่วยที่ได้รับ IFN- $\alpha$  จำนวน 126 รายจาก 375 ราย (34%)

จากการวิเคราะห์สุดท้าย sunitinib แสดงความได้เปรียบเหนือกว่า IFN- $\alpha$  ในจุดประสงค์ PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูตาราง 5 และรูปที่ 2) จากการวิเคราะห์ที่แบ่งกลุ่มตามปัจจัย (stratified analysis) lactate dehydrogenase (LDH) (มากกว่า 1.5 ULN เทียบกับ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ULN) สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) (0 เทียบกับ 1) และการตัดไตมาก่อน (prior nephrectomy) (ใช่ เทียบกับ ไม่ใช่) พบว่าค่า HR แสดงให้เห็นว่า sunitinib เหนือกว่า IFN การประเมินทางเอกซเรย์ยุติลงหลังจากได้ตามจุดประสงค์หลัก ORR ที่ได้จากการประเมินของผู้ทำการศึกษาคือ 46%(95%CI:41, 51) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ sunitinib และ 12%(95%CI:9, 16) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  ( $p<0.001$ ) (ดูตารางที่ 5)

ผลการศึกษาล้ำคลึงกับผลการวิเคราะห์สนับสนุน และแม่นยำมากขึ้นเมื่อมีการควบคุมลักษณะประชากร (อายุ เพศ เชื้อชาติ และสมรรถภาพร่างกาย) และปัจจัยเสี่ยงที่ทราบอื่นๆ สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา 262 ราย จาก 750 ราย (35%) ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทราบ ค่ามัธยฐานของ PFS กลุ่มที่ได้รับ sunitinib เท่ากับ 64.1 สัปดาห์ และเท่ากับ 34.1 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  (HR: 0.447; 95% CI:0.313, 0.640) สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา 424 ราย (56%) ที่มีปัจจัยเสี่ยง 1 หรือ 2 ชนิด ค่ามัธยฐานของ PFS ในกลุ่มที่ได้รับ sunitinib เท่ากับ 46.6 สัปดาห์ และในกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  เท่ากับ 16.1 สัปดาห์ (HR: 0.547; 95% CI: 0.423, 0.707) และสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา 47 ราย (6%) ที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิดขึ้นไป ค่ามัธยฐานของ PFS ในกลุ่มที่ได้รับ sunitinib เท่ากับ 12.1 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับ IFN- $\alpha$  เท่ากับ 5.7 สัปดาห์ (HR: 0.679; 95% CI: 0.330, 1.398)

ตามที่ได้แสดงในรูปที่ 3 การรักษาด้วย sunitinib มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่นานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ IFN- $\alpha$  ค่ามัธยฐาน OS เท่ากับ 114.6 สัปดาห์สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา sunitinib (95%CI: 100.1, 142.9) และ 94.9 สัปดาห์สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา IFN- $\alpha$  (95%CI: 77.7, 117.0) [HR: 0.821; 95%CI: 0.673, 1.001;  $p = 0.0510$  โดย log-rank test,  $p = 0.013$  โดย Wilcoxon test] จากการวิเคราะห์ผลแบบ stratified (LDH มากกว่า เทียบกับ น้อยกว่าหรือเท่ากับ  $\leq 1.5 \times$  ULN, สมรรถภาพของร่างกาย 0 เทียบกับ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 และการมีหรือไม่มีการตัดไตมาก่อน) HR เท่ากับ 0.818 (95% CI: 0.669, 0.999;  $p = 0.049$  โดย log-rank test) ค่ามัธยฐานของ OS สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา IFN - $\alpha$  ได้รวมผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 25 คนที่หยุดการรักษาด้วย

IFN- $\alpha$  เนื่องจากโรคอุกฤตและสลับการรักษาไปใช้ sunitinib หลังหยุดการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม IFN- $\alpha$  213 ราย ได้รับการรักษามะเร็งต่อไปรวมทั้ง 32% ผู้ที่ได้รับ sunitinib ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม sunitinib 182 ราย ได้รับการรักษามะเร็งต่อไปรวมทั้ง 11% ผู้ที่ได้รับ sunitinib ใน post-hoc analysis ซึ่งได้ตรวจผู้ป่วยผู้ที่ได้รับการสลับยาจากการรักษาด้วย IFN- $\alpha$  มาเป็น sunitinib ค่ามัธยฐาน OS ในช่วงการสลับการรักษาเท่ากับ 114.6 เทียบกับ 86.7 สัปดาห์ (unstratified harzard ratio: 0.808; p=0.0361 โดย log-rank test; p=0.0081 โดย Wilcoxon test) เมื่อไม่รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งหลังการศึกษา ค่ามัธยฐาน OS เท่ากับ 121.9 เทียบกับ 61.3 สัปดาห์ สำหรับ sunitinib เทียบกับ IFN- $\alpha$  (HR: 0.647; 95% CI: 0.482, 0.867; p=0.0033 โดย log-rank test; p=0.0013 โดย Wilcoxon test)

ตารางที่ 5. ผลด้านประสิทธิภาพในมะเร็งไตชนิดแพร่กระจาย

| ตัววัดประสิทธิภาพ                                      | มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน |                          |                                   |                         |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                                        | Sunitinib<br>(n=375)                                           | IFN- $\alpha$<br>(n=375) | p-value<br>(log-rank test)        | HR<br>(95% CI)          |
| PFS <sup>a</sup><br>[ค่ามัธยฐาน, สัปดาห์<br>(95%CI)]   | 48.3<br>(46.4, 58.3)                                           | 22.1<br>(17.1, 24.0)     | <0.000001                         | 0.516<br>(0.419, 0.635) |
| TTP <sup>a</sup><br>[ค่ามัธยฐาน, สัปดาห์<br>(95%CI)]   | 49.1<br>(46.6, 59.1)                                           | 22.4<br>(21.9, 31.3)     | <0.0001                           | 0.516<br>(0.419, 0.635) |
| ORR <sup>a</sup><br>[% , (95%CI)]                      | 38.7<br>(33.7, 43.8)                                           | 7.7<br>(5.2, 10.9)       | <0.0001                           | NA                      |
| ตัววัดประสิทธิภาพ                                      | มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจายที่ติดต่อยากลุ่ม cytokine        |                          |                                   |                         |
|                                                        | การศึกษา 1 (n = 106)                                           |                          | การศึกษา 2 (n = 63)               |                         |
| ORR<br>[% , (95% CI)]                                  | 34.0 <sup>a</sup><br>(25.0, 43.8)                              |                          | 36.5 <sup>b</sup><br>(24.7, 49.6) |                         |
| ระยะเวลาการตอบสนอง<br>[ค่ามัธยฐาน, สัปดาห์<br>(95%CI)] | *<br>(42.0, **)                                                |                          | 54 <sup>b</sup><br>(34.3, 70.1)   |                         |

คำย่อ: CI=Confidence interval, DR=ระยะเวลาการตอบสนอง; HR=สัดส่วนความเสี่ยง; IFN- $\alpha$ =interferon- $\alpha$ ; MRCC=มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย; n=จำนวนอาสาสมัคร; NA=Not applicable; ORR=อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม; PFS=ระยะเวลา

การรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; RCC=มะเร็งของเซลล์ไตชนิดไม่แพร่กระจาย; TTP=ระยะเวลาที่ก่อนมะเร็งลุกลาม

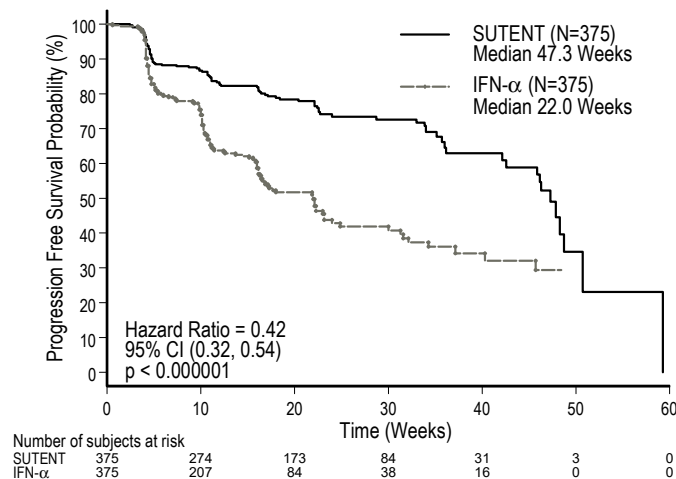
<sup>a</sup> ประเมินจาก blinded core radiology laboratory: ยังไม่ได้อ่านผลของผู้เข้าร่วมการศึกษา 90 ราย ณ เวลาที่วิเคราะห์

<sup>b</sup> ประเมินโดยผู้วิจัย

\* ยังไม่ถึงค่ามัธยฐาน DR

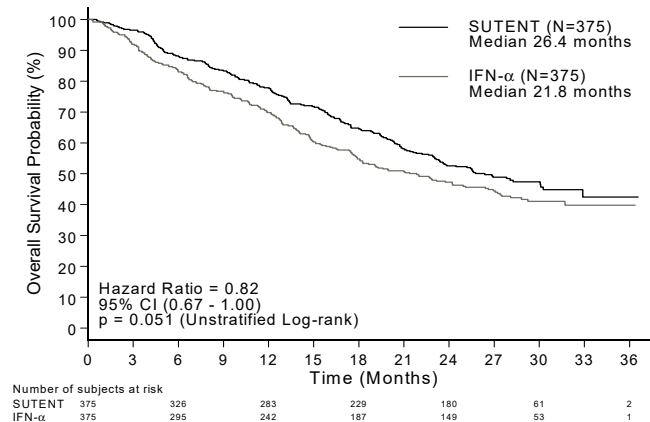
\*\* ข้อมูลยังไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะกำหนดค่าขอบเขตความเชื่อมั่นบน (upper confidence limit)

รูปที่ 2: แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (Kaplan-Meier Curve) ในการศึกษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย (MRCC) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (Intent-to-Treat Population)



คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น; IFN-α=interferon-α; MRCC=มะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค

รูปที่ 3: แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (Kaplan-Meier Curve) ในการศึกษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดไม่แพร่กระจาย (RCC) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (Intent-to-Treat Population)



คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น; IFN-α=interferon-α; OS=การรอดชีวิตโดยรวม; RCC=มะเร็งของเซลล์ไตชนิดไม่แพร่กระจาย

ผลรายงานผู้ป่วย (PRO) วัดโดยการใช้ตารางของการประเมินหน้าที่การทำงานของการรักษาโรคมะเร็ง—ดัชนีอาการของโรคมะเร็งของเซลล์ไตชนิดลุกลาม (the Functional Assessment of Cancer Therapy-Advanced Kidney Cancer Symptom Index, FKSI) และการประเมินหน้าที่การทำงานของรักษาโรคมะเร็ง – ทั่วไป (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G) เครื่องมือที่ใช้ในการวัด PRO ได้แก่ คะแนนดัชนี FKSI ตารางอาการที่สัมพันธ์กับคะแนนดัชนี FKSI-DRS คะแนนรวม FACT-G และ 4 คะแนนย่อย (subscale scores) (ได้แก่ ความเป็นอยู่ด้านกายภาพ [Physical Well Being; PWB] ความเป็นอยู่ด้านสังคมและครอบครัว [Social/Family Well Being; SWB] ความเป็นอยู่ด้านอารมณ์ [Emotional Well Being; EWB] และความเป็นอยู่ด้านสมรรถภาพของร่างกาย [Functional Well Being; FWB]) FKSI-DRS ถูกกำหนดก่อนให้เป็นจุดประสงค์หลัก PRO และใช้ในการประเมินอาการที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งของเซลล์ไตที่มีรายงานในผู้ป่วย (สูญเสียความกระปรี้กระเปร่า/ความเหนื่อยล้าปวด/ปวดกระดูก น้ำหนักลด หายใจไม่อิ่ม ไอ ไข้ และบัสสาวะเป็นเลือด) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 719 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib มีคะแนนดัชนีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวัดด้วยคะแนน FKSI-DRS ( $p \leq 0.0071$ ) คะแนน FKSI ( $p \leq 0.0133$ ) คะแนนรวมของ FACT-G ( $p \leq 0.0244$ ) PWB ( $p \leq 0.0208$ ) และ FWB ( $p \leq 0.0044$ ) มากกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วย IFN-α จากการประเมินก่อนเข้ารักษาจนถึงรอบวงจรการรักษาที่ 20 สำหรับ PWB SWB และ EWB มีระดับเพิ่มสูงขึ้นกว่า 0.05 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการรักษาในรอบวงจรการรักษาที่ 13 วงจรการรักษาที่ 15 วันที่ 1 และ วงจรการรักษาที่ 10 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างตัวประเมินเหล่านี้ที่มีความสำคัญในทาง

คลินิกที่น้อยที่สุดก่อนการประเมิน ความแตกต่างระหว่างการรักษาสำหรับอาการต่างๆที่สัมพันธ์กับมะเร็งของเซลล์ไต (FKSI at all post-baseline time points และ FKSI-DRS หลังรอบวงจรการรักษาที่ 3 ในวันที่ 1 ) และคุณภาพชีวิตโดยรวม (FACT-G) at all post-baseline time points มีความหมายทางคลินิก

#### MRCC ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม cytokine

การศึกษา phase 2 ของ sunitinib ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วย cytokine (interleukin-2 หรือ IFN- $\alpha$ ) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 63 รายได้รับ sunitinib ที่ขนาดเริ่มต้น 50 มก. รับประทานวันละครั้ง ตามแผนการรักษา 4/2 ตัวประเมินประสิทธิผลเบื้องต้น (primary efficacy endpoint) ดูจาก ORR ตาม RECIST ตัวประเมินลำดับต่อมาได้แก่การประเมิน TTP, PFS, ระยะเวลาการตอบสนอง (Duration of response หรือ DR) และ OS

ในการศึกษานี้ ORR เท่ากับ 36.5% (95%CI = 24.7%, 49.6%) ค่ามัธยฐานของ TTP/PFS เท่ากับ 37.7 สัปดาห์ (95%CI = 24.0, 46.4)

การศึกษาแบบเปิดฉลาก single arm หลายสถาบัน เพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยของ sunitinib ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น MRCC ที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วย cytokine มาก่อนหน้า ผู้เข้าร่วมการศึกษา 106 รายได้รับ sunitinib ขนาดยาอย่างน้อย 50 มิลลิกรัม ตามแผนการรักษา 4/2 โดยใช้ตัวประเมินประสิทธิผลเบื้องต้น (primary efficacy endpoint) จากอัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (ORR) และตัวประเมินประสิทธิผลลำดับต่อมา (secondary endpoint) ได้แก่ TTP, PFS, DR และการรอดชีวิตของผู้ป่วย (overall survival: OS)

ในการศึกษานี้ ORR เท่ากับ 34% (95%CI 25.0, 43.8%), ค่ามัธยฐาน TTP, PFS, DR และ OS กำลังอยู่ในระหว่างการประเมิน

#### การรักษาเสริมของ RCC

ในการศึกษาการรักษาเสริมนั้นได้ดำเนินการศึกษาการใช้ sunitinib ในการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มที่มีการใช้ยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทางที่ดำเนินการในหลายศูนย์ หลายประเทศในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด RCC ซ้ำหลังจากที่ได้รับการตัดไต วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือเพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดโรค (disease-free survival [DFS]) ในผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib โดยเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกตามที่ได้ประเมินโดยใช้ BICR วัตถุประสงค์รองนั้นรวมถึง OS ความปลอดภัย PRO และการประเมินโดยใช้โมเดลการพยากรณ์ของ University of California at Los Angeles integrated staging system (UISS) ผู้ป่วย 615 รายได้

ถูกสุ่มแบบ 1:1 เพื่อรับ sunitinib 50 มิลลิกรัม วันละครึ่งตามแผนการรักษา 4/2 หรือยาหลอก ผู้ป่วยได้รับการรักษา 9 รอบ (ประมาณ 1 ปี) หรือจนกว่าจะเกิดโรคซ้ำ มีระดับความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้ หรือถอนความยินยอม ไม่ว่าเหตุการณ์ใดจะเกิดขึ้นก่อน

ประชากร ITT มีผู้ป่วย 615 ราย โดยผู้ป่วย 309 รายได้ถูกสุ่มให้รับ sunitinib และ 306 รายถูกสุ่มให้รับยาหลอก ข้อมูลพื้นฐานของประชากรระหว่างกลุ่มที่ได้รับ sunitinib และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีความคล้ายคลึงกัน ไม่ว่าจะเป็นอายุ (75% เทียบกับ 73% มีอายุต่ำกว่า 65 ปีสำหรับ sunitinib เทียบกับยาหลอก ตามลำดับ) เพศ (ชาย: 72% เทียบกับ 75%) และเชื้อชาติ (ชนผิวขาว: 82% เทียบกับ 86% ชาวเอเชีย: 14% เทียบกับ 11% ชนผิวดำ: 1% เทียบกับต่ำกว่า 1% อื่นๆ: 3% เทียบกับ 3%) ข้อมูลสรุปของลักษณะของโรคสำหรับผู้ป่วยที่ได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษานั้น ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. ลักษณะของโรคตามการศึกษารักษาเสริมของ RCC (ประชากร Intent-to-Treat)

|                                                                                                                                    | Sunitinib<br>(N=309) | ยาหลอก<br>(N=306) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| การรวมกลุ่มทางจุลพยาธิในการตรวจคัดกรอง                                                                                             |                      |                   |
| มะเร็งเซลล์ใส (clear cell carcinoma)                                                                                               | 306 (99.0%)          | 306 (100%)        |
| อื่นๆ                                                                                                                              | 3 (1.0%)             | 0 (0.0%)          |
| กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงตาม UISS                                                                                                    |                      |                   |
| T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade ในระดับใดๆ และ ECOG PS=0 หรือ T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade=1, ECOG PS $\geq 1$ [T3 ต่ำ] | 115 (37.2%)          | 112 (36.6%)       |
| T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade $\geq 2$ , ECOG PS $\geq 1$ [T3 สูง]                                                           | 165 (53.4%)          | 166 (54.2%)       |
| T4, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade ในระดับใดๆ และ ECOG PS ใดๆ                                                                     | 4 (1.3%)             | 4 (1.3%)          |
| T ใดๆ N1-2, M0, Fuhrman's grade ในระดับใดๆ และ ECOG PS ใดๆ                                                                         | 25 (8.1%)            | 24 (7.8%)         |
| ระดับ Fuhrman                                                                                                                      |                      |                   |
| 1                                                                                                                                  | 11 (3.6)             | 8 (2.6)           |
| 2                                                                                                                                  | 104 (33.7)           | 104 (34.0)        |

|              | Sunitinib<br>(N=309) | ยาหลอก<br>(N=306) |
|--------------|----------------------|-------------------|
| 3            | 139 (45.0)           | 141 (46.1)        |
| 4            | 54 (17.5)            | 52 (17.0)         |
| ไม่ได้รายงาน | 1 (0.3)              | 1 (0.3)           |

คำย่อ: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; N=จำนวนผู้ป่วย; PS=สมรรถภาพร่างกาย; RCC=มะเร็งของเซลล์ไต; UISS=University of California at Los Angeles integrated staging system

ประชากรผู้ป่วยตามที่ได้รับการรักษาในการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC นั้นมีผู้ป่วย 610 ราย โดยผู้ป่วย 306 รายได้รับการสุ่มให้รับ sunitinib และผู้ป่วย 304 รายได้รับการสุ่มให้รับยาหลอก ระยะเวลามาตรฐานของการรักษาคือ 12.4 เดือน (ช่วง: 0.13-14.9) สำหรับ sunitinib และ 12.4 เดือน (ช่วง: 0.03-13.7) สำหรับยาหลอก ระยะเวลามาตรฐานของการติดตามผลคือ 5.4 ปี (95% CI: 5.2, 5.6) สำหรับ sunitinib และ 5.4 ปี (95% CI: 5.3, 5.6) สำหรับยาหลอก ค่ามาตรฐานของความเข้มข้นของขนาดยาเชิงเปรียบเทียบโดยรวม (overall relative dose intensity) คือ 88.4% (ช่วง: 15.0%-106.2%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และ 99.7% (ช่วง: 10.0%-105.7%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก การระงับยาชั่วคราว (dosing interruption) เกิดขึ้นในผู้ป่วย 166 ราย (54.2%) และ 84 ราย (27.6%) ที่ได้รับ sunitinib และยาหลอกตามลำดับ ผู้ป่วย 140 ราย (45.8%) จาก 306 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และผู้ป่วย 15 ราย (4.9%) จาก 304 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกต้องปรับลดขนาดยา ผู้ป่วย 127 ราย (41.5%) ที่ได้รับ sunitinib และผู้ป่วย 81 ราย (26.6%) ที่ได้รับยาหลอกต้องเลื่อนเวลาการใช้ยาออกไป (กำหนดให้เป็นเวลาในการเริ่มรอบการรักษา) อัตราการยุติการรักษาเนื่องมาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือ 28.1% สำหรับ sunitinib และ 5.9% สำหรับยาหลอก

สัดส่วนความเสี่ยงแบบแบ่งชั้นภูมิที่สังเกตพบ (แบ่งชั้นภูมิตามกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงของ UISS) ในด้าน DFS (sunitinib:ยาหลอก) คือ 0.761 (95% CI: 0.594, 0.975; 2-sided p-value=0.030) โดยโน้มเอียงไปทาง sunitinib ค่า DFS มาตรฐานคือ 6.8 ปี (95% CI: 5.8, ไม่บรรลุนิยาม [NR]) สำหรับ sunitinib และ 5.6 ปี (95% CI: 3.8, 6.6) สำหรับยาหลอก ความเป็นไปได้ของการมีชีวิตอยู่และปลอดโรคที่ 2, 3 และ 5 ปีคือ 71.3%, 64.9% และ 59.3% สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib ตามลำดับเมื่อเทียบกับ 67.2%, 59.5% และ 51.3% สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ตามลำดับ ผลของ DFS ที่จำแนกตาม BICR ได้แสดงไว้ในตารางที่ 7 และรูปที่ 4

ตารางที่ 7. ผลของระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดโรคที่จำแนกตาม BICR จากการศึกษาการรักษาเสริมของ RCC

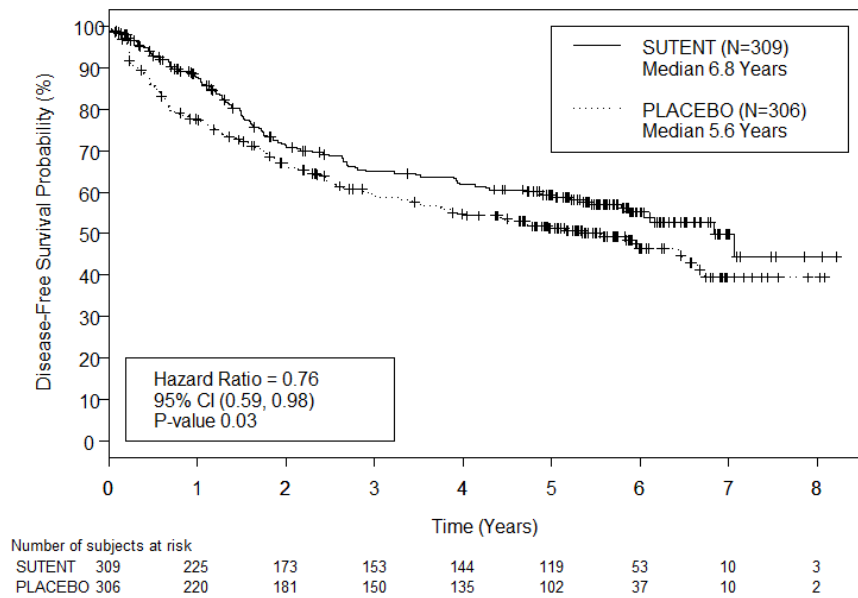
| ประชากร                                                                                                                            | sunitinib/ยาหลอก<br>(N) | sunitinib                       | ยาหลอก         | p-value <sup>a</sup> | HR<br>(95% CI) <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                    |                         | [ค่ามัธยฐานของจำนวนปี (95% CI)] |                |                      |                             |
| ITT (การวิเคราะห์หลัก)                                                                                                             | 309 / 306               | 6.8 (5.8, NR)                   | 5.6 (3.8, 6.6) | 0.030                | 0.761<br>(0.594, 0.975)     |
| T3 ต่ำ: T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade ในระดับใดๆ และ ECOG PS=0 หรือ T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade =1, ECOG PS $\geq$ 1 | 115 / 112               | NR (5.2, NR)                    | 6.4 (4.7, NR)  | 0.381                | 0.822<br>(0.529, 1.276)     |
| T3 สูง: T3, N0 หรือ NX, M0, Fuhrman's grade $\geq$ 2, ECOG PS $\geq$ 1                                                             | 165 / 166               | 6.8 (5.0, NR)                   | 5.3 (2.9, NR)  | 0.112                | 0.765<br>(0.550, 1.066)     |
| T3 สูง และ T4/T ใดๆ, N1-2, M0, Fuhrman's grade ในระดับใดๆ ECOG PS ใดๆ                                                              | 194 / 194               | 6.2 (4.9, NR)                   | 4.0 (2.6, 6.0) | 0.044                | 0.737<br>(0.548, 0.993)     |

คำย่อ: BICR=blinded independent central review; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; DFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดโรค; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=สัดส่วนความเสี่ยง; ITT=intent-to-treat; N=จำนวนผู้ป่วย; NR=ไม่บรรลุ; PS=สมรรถภาพร่างกาย; RCC=มะเร็งของเซลล์ไต; UISS=University of California at Los Angeles integrated staging system

<sup>a</sup> 2-sided p-value จาก log-rank test แบบแบ่งชั้นภูมิสำหรับการวิเคราะห์หลักและ log-rank test แบบไม่แบ่งชั้นภูมิสำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

<sup>b</sup> พิจารณาจาก Cox Proportional hazards model แบ่งชั้นภูมิโดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงตาม UISS สำหรับการวิเคราะห์หลักและไม่แบ่งชั้นภูมิสำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

รูปที่ 4. กราฟ Kaplan-Meier Curve แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดโรคโดยการจำแนกตาม BICR (ประชากร Intent-to-Treat)



คำย่อ: BICR=blinded independent central review; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; DFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดโรค; N=จำนวนผู้ป่วย

ข้อมูลการรอดชีวิตรวมยังไม่สมบูรณ์ ณ เวลาที่ทำการตัดข้อมูล ค่ามัธยฐาน OS ยังไม่บรรลุในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม

คุณภาพชีวิตในระหว่างการรักษาของการศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกนั้นมีความแตกต่างกันน้อย โดยมีเพียง 2 มาตรการวัดเท่านั้นจากมาตรการวัดเต็ม 15 มาตรการวัด (ท้องเสียและเบื่ออาหาร) จากการทำแบบสอบถามหลักด้านคุณภาพชีวิต (Quality of Life Questionnaire Core-30 [QLQ-C30]) ที่บรรลุสูงสุดแบ่งที่กำหนดไว้ล่วงหน้าสำหรับความแตกต่างระหว่าง sunitinib และยาหลอกที่มีความสำคัญทางคลินิก การเปลี่ยนแปลงต่างๆ ในด้านอาการท้องเสียและเบื่ออาหารนั้นสอดคล้องกับผลข้างเคียงที่ทราบกันเป็นอย่างดีจากการรักษาด้วย sunitinib

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ sunitinib และ sunitinib malate ในอาสาสมัครสุขภาพดี 135 ราย และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเนื้องอกชนิดก้อนทึบ 266 ราย

การดูดซึม

โดยทั่วไปความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา ( $C_{max}$ ) ภายหลังการรับประทานยาอยู่ระหว่าง 6-

## 12 ชั่วโมง ( $T_{max}$ ) อาหารไม่มีผลต่อ bioavailability ของ sunitinib

### การกระจายยา

จากการวิเคราะห์ในหลอดทดลอง ยา sunitinib และเมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ของยา (primary active metabolite) จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์เท่ากับ 95% และ 90% ตามลำดับโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในช่วงระหว่าง 100 – 4000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าปริมาตรการกระจายตัวของยา sunitinib (volume of distribution,  $V_d/F$ ) มาก (2,230 ลิตร) ซึ่งบ่งชี้ถึงการกระจายยาเข้าถึงเนื้อเยื่อในขนาดการให้ยาในช่วง 25–100 มิลลิกรัม ค่า AUC และ  $C_{max}$  เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้

### เมตาบอไลซึม

จากการศึกษาในหลอดทดลอง ค่า  $K_i$  ที่คำนวณได้สำหรับ CYP isoforms ทั้งหมดที่ทำการทดสอบ (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 และ CYP4A9/11) แสดงให้เห็นว่า sunitinib และเมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาต่อกันในทางคลินิกอย่างเด่นชัดกับยาอื่นๆ ที่อาจถูกเมตาบอไลซ์ด้วยเอนไซม์เหล่านี้

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า sunitinib ไม่ได้ถูกเหนี่ยวนำหรือถูกยับยั้งจาก CYP enzymes รวมทั้ง CYP3A4 ด้วย (ดูหัวข้อ 4.5)

sunitinib ถูกเมตาบอไลซ์ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 ซึ่งเป็น cytochrome P450 enzyme ได้เมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์และจะถูกเมตาบอไลซ์ต่อไปด้วย CYP3A4 เมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์คิดเป็น 23% ถึง 37% ของปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับ

### การกำจัดยา

การขับถ่ายยาส่วนใหญ่จะผ่านทางอุจจาระ (61%) และการกำจัดยาและเมตาบอไลต์ผ่านไตคิดเป็น 16% ของขนาดยาที่ได้รับ sunitinib และเมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์ของมันเป็นสารประกอบหลักของยาที่พบในพลาสมา ปัสสาวะและอุจจาระคิดเป็น 91.5% 86.4% และ 73.8% ตามลำดับจากการศึกษาด้วย radioactivity ของตัวอย่างแบบ pooled เมตาบอไลต์ส่วนย่อย (minor) จะพบในปัสสาวะและอุจจาระ แต่โดยทั่วไปไม่พบในพลาสมา ค่าการกำจัดยาที่ให้โดยการรับประทาน (oral clearance:  $CL/F$ ) อยู่ในช่วงระหว่าง 34–62 ลิตร/ชม. และค่าความผันแปรระหว่างผู้ป่วยเท่ากับ 40% จากการให้ยารับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครที่สุขภาพดี ค่าครึ่งชีวิต (terminal half-lives) ของ sunitinib และเมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ชนิด desethyl โดยประมาณเท่ากับ 40

– 60 ชั่วโมง และ 80 -110 ชั่วโมงตามลำดับ

**เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**

**ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง**

sunitinib และเมตาบอไลต์ปฐมภูมิของยาถูกเมตาบอไลซ์ส่วนใหญ่โดยตับ ปริมาณยาในร่างกายหลังจากให้ยา sunitinib ครั้งเดียว ในอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับบกพร่องน้อย (Child-Pugh Class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh Class B) คล้ายคลึงกันกับอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับปกติ ไม่มีการศึกษา sunitinib ในอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C)

**ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ sunitinib ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีค่า calculated creatinine clearance ในช่วง 42-347 มิลลิลิตรต่อนาที systemic exposures หลังจากให้ยา sunitinib ครั้งเดียวเหมือนกับในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ( $CL_{cr}$  น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที) เปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ ( $CL_{cr}$  มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) ถึงแม้ว่า sunitinib และเมตาบอไลต์ปฐมภูมิไม่ถูกกำจัดด้วยการล้างไตผ่านเครื่องไตเทียมในอาสาสมัครที่มี ESRD systemic exposures รวมต่ำกว่า 47% สำหรับ sunitinib และ 31% สำหรับสารเมตาบอไลต์ปฐมภูมิซึ่งเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ

**ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ**

มีการตรวจสอบการเพิ่มขึ้นของค่า QT interval ในการศึกษา phase 1 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ประเมินผลได้จำนวน 24 ราย อายุระหว่าง 20–87 ปีที่เป็นมะเร็งขั้นลุกลาม ที่ความเข้มข้นในพลาสมาในระดับที่รักษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงสูงสุดของ QTcF จากค่าพื้นฐานคือ 9.6 มิลลิวินาที (ขีดจำกัดบนคือ 15.1 มิลลิวินาทีที่ 90%CI) ที่ความเข้มข้นในพลาสมาประมาณ 2 เท่าของระดับที่รักษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงสูงสุดของ QTcF จากค่าพื้นฐานคือ 15.4 มิลลิวินาที (ขีดจำกัดบนคือ 22.4 มิลลิวินาทีที่ 90%CI) moxifloxacin (400 มิลลิกรัม) ซึ่งถูกใช้เป็น positive control ให้ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงสูงสุดของ QTcF จากค่าพื้นฐานเป็น 5.6 มิลลิวินาที ไม่มีอาสาสมัครที่มีเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับ QTc interval ในระดับความรุนแรงมากกว่าชั้น 2 (CTCAE เวอร์ชัน 3.0) ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ (cardiac arrhythmia) (ดูหัวข้อ 4.4)

**เภสัชจลนศาสตร์ในพลาสมา**

หลังจากอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงรับประทาน sunitinib ครั้งเดียว พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัด sunitinib และเมตาโบไลต์ปฐมภูมิที่มีฤทธิ์มีค่าประมาณ 40–60 ชั่วโมง และ 80–110 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อรับประทานยาซ้ำทุกวัน จะมีการสะสม sunitinib 3–4 เท่า ในขณะที่เมตาโบไลต์หลักที่ออกฤทธิ์จะมีการสะสม 7–10 เท่า ได้รับความเข้มข้นที่ระดับยาคงที่ (steady state concentration) ของ sunitinib และเมตาโบไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์ภายใน 10–14 วัน เมื่อถึงวันที่ 14 ความเข้มข้นในพลาสมาของ sunitinib และเมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์จะมีค่า 62.9–101 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นตามเป้าหมายที่ได้จากข้อมูลก่อนทำการวิจัยทางคลินิกที่สามารถยับยั้ง receptor phosphorylation ในหลอดทดลองและมีผลให้เนื้องอกมีขนาดคงที่/ลดการเติบโตในสัตว์ทดลอง ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ของ sunitinib หรือเมตาโบไลต์หลักที่ออกฤทธิ์เมื่อรับประทานยาซ้ำทุกวัน วันละครั้ง หรือเมื่อให้ยาซ้ำตามวงรอบในขนาดยาที่ใช้ทดสอบ

เภสัชจลนศาสตร์จะคล้ายคลึงกันในประชากรผู้ป่วยเนื้องอกชนิดก้อนที่บวมและในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง

#### เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (Population Pharmacokinetics)

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลสถิติประชากร (demographic data) บ่งว่าไม่มีผลกระทบทางคลินิกที่เห็นเด่นชัดของอายุ น้ำหนักตัว ค่า creatinine clearance เพศ เชื้อชาติ หรือ ECOG score ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ sunitinib หรือเมตาโบไลต์หลักที่ออกฤทธิ์

น้ำหนัก สมรรถภาพร่างกาย: การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลสถิติประชากร บ่งว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นสำหรับน้ำหนักหรือสมรรถภาพร่างกาย ECOG

เพศ: ข้อมูลที่มีอยู่บ่งว่าเพศหญิงสามารถมีการกำจัด sunitinib ที่เห็นได้ต่ำกว่าเพศชายประมาณ 30% อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ไม่จำเป็นต้องทำการปรับขนาดยาเริ่มต้น

#### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก (Preclinical safety data)

การศึกษาความเป็นพิษของยาในขนาดยาที่ให้ซ้ำๆ กันในหนู (rat) และลิงเป็นระยะเวลานานถึง 9 เดือน พบว่าผลกระทบของยาที่มีต่ออวัยวะเป้าหมายหลักคือ ระบบทางเดินอาหาร (อาเจียนและท้องเสียในลิง) ต่อมหมวกไต (การบวมและ/หรือตกลือดของชั้น cortex ในหนูและลิง ร่วมกับการเกิดเนื้อตายและตามด้วย ผังผืดในหนู) ระบบเม็ดเลือดและน้ำเหลือง (เซลล์ไขกระดูกลดลง การลดลงของเม็ดโลหิตขาวชนิด lymphocyte ของต่อมธัยมัส ม้าม และต่อมน้ำเหลือง) ตับอ่อนส่วน exocrine (degranulation ของ acinar cell ร่วมกับการ single cell necrosis) ต่อมน้ำลาย (acinar

hypertrophy) ขั้วต่อกระดูก (การหนาตัวของ growth plate) มดลูก (ฝ่อ) และรังไข่ (การพัฒนาของ follicle ลดลง) สิ่งที่ยกขึ้นทั้งหมดเกิดขึ้นอย่างเด่นชัดในทางคลินิกซึ่งสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ sunitinib ในพลาสมา ผลเพิ่มเติมที่พบได้จากการศึกษาอื่นๆ ได้แก่ QTc interval prolongation การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง และเซลล์บุหลอดอันทะเยอ mesangial matrix ในไตเพิ่ม เลือดออกในทางเดินอาหารและเยื่อในช่องปาก และเซลล์ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าโต คิดว่าการเปลี่ยนแปลงในมดลูก (เยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อ) และ bone growth plate (physeal thickening ขึ้นหรือ dysplasia ของกระดูกอ่อน) เหล่านี้มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ sunitinib สิ่งที่ยกขึ้นเหล่านี้ส่วนใหญ่สามารถกลับสู่ภาวะปกติหลังหยุดการรักษาแล้ว 2-6 สัปดาห์

#### การเป็นพิษต่อพันธุกรรม

มีการประเมินความเป็นไปได้ในการเกิดพิษต่อพันธุกรรมของ sunitinib ทั้งใน *in vitro* และใน *in vivo* sunitinib ไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียจากการกระตุ้นเมตาบอลิซึมในเนื้อเยื่อตับของหนู sunitinib ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างโครโมโซมในเซลล์เม็ดโลหิตขาวชนิดลิมโฟไซต์ของเลือดมนุษย์ ใน *in vitro* พบความผิดปกติของจำนวนโครโมโซม (polyploidy) ในเซลล์เม็ดโลหิตขาวชนิดลิมโฟไซต์ของเลือดมนุษย์ใน *in vitro* ทั้งที่มีและไม่มี การกระตุ้นเมตาบอลิซึม sunitinib ไม่ทำให้เกิดการแตกของโครโมโซมของไขกระดูกในหนู ใน *in vivo* ยังไม่มีการประเมินความเป็นไปได้ในการเกิดพิษต่อพันธุกรรมของเมตาบอลิท์หลักที่ออกฤทธิ์

#### การก่อมะเร็ง

แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาการก่อมะเร็งที่แน่นอนของ sunitinib ในการศึกษาช่วงขนาดยาโดยการให้ยาทางปากเป็นเวลา 1 เดือน (0, 10, 25, 75 หรือ 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ในหนูทดลองที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรม (rasH2 transgenic mice) ที่ได้รับยาต่อเนื่องทุกวัน แต่สังเกตพบทั้งมะเร็งและการเพิ่มจำนวนเซลล์ของต่อม Bunner ในลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัมที่ขนาดยาทดสอบสูงสุด (200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)

มีการศึกษาการก่อมะเร็งในหนูทดลองที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรม (rasH2 transgenic mice) โดยการให้ยาทางปาก (0, 8, 25 หรือ 75 [ลดลงเหลือ 50] มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน มีรายงานการเกิดเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัมซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของ background hemangiosarcomas และ/หรือ ภาวะที่เนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารมีจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้นผิดปกติ (gastric mucosal hyperplasia) ที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 หรือถึง 6 เดือน (มากกว่าหรือเท่ากับ 7.3 เท่าของค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ RDD)

ในการศึกษาการก่อกำเนิดมะเร็งในหนูเป็นเวลา 2 ปี (0, 0.33, 1 หรือ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) การให้ sunitinib ในเวลา 28 วัน ตามด้วยหยุดให้ยาใดๆ เป็นเวลา 7 วัน ก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเนื้องอกฟีโอโครโมไซโตมาและการงอกเกินของต่อมหมวกไตส่วนในของหนูเพศผู้ที่ได้รับขนาดยา 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันหลังจากการให้ยามากกว่า 1 ปี ( $\geq 7.8$  เท่าของ AUC ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ RDD) มะเร็งเยื่อบุในต่อม Bunner ที่เกิดขึ้นในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมที่ขนาด  $\geq 1$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันในหนูเพศเมียและที่ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันในหนูเพศผู้ และพบการงอกเกินของเซลล์เมือกในส่วนท้องมีต่อมที่ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันในหนูเพศผู้ ซึ่งเกิดขึ้นที่  $\geq 0.9$ , 7.8 และ 7.8 เท่าของ AUC ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ RDD ตามลำดับ ความเกี่ยวข้องกับมนุษย์จากผลการศึกษาเนื้องอกที่พบในหนูที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรม (rasH2 transgenic) และการศึกษาการก่อกำเนิดมะเร็งในหนูที่มีการรักษาด้วย sunitinib ยังไม่ชัดเจน

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และพัฒนาการ

ไม่พบผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ในหนู(rat) เพศผู้ที่ได้รับยาเป็นเวลา 58 วันก่อนการผสมพันธุ์กับหนูเพศเมียที่ไม่ได้รับยา ไม่พบผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูเพศเมียที่ได้รับยาเป็นเวลา 14 วันก่อนการผสมพันธุ์กับหนูเพศผู้ที่ไม่ได้รับยา ในขนาดยาที่ให้ประมาณ 5 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์ อย่างไรก็ตามการศึกษาความเป็นพิษของยาเมื่อให้ยาซ้ำๆ ในหนู(rat) และลิง สังเกตพบผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ในหนูเพศเมียคือ การตีบของ follicle การเสื่อมของ corpora lutea การเปลี่ยนแปลงเยื่อบุโพรงมดลูก และน้ำหนัคมดลูกและรังไข่ลดลง ยิ่งไปกว่านั้นการศึกษาความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำๆ ในหนูยังมีผลต่อการเจริญพันธุ์ของเพศผู้ ซึ่งสังเกตพบได้จากการฝ่อของ tubule ในอัณฑะ การลดลงของอสุจิใน epididymides และการขาด colloid ในต่อมลูกหมาก และ seminal vesicle ที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับ 25 เท่า ในหนูเพศผู้ ผลกระทบที่เกิดขึ้นแต่ไม่ทั้งหมดสามารถกลับสู่ภาวะปกติเมื่อสิ้นสุดระยะพักฟื้น (6 สัปดาห์)

ในหนู(rat) พบว่าการเสียชีวิตของตัวอ่อนในครรภ์ที่สัมพันธ์กับการรักษาเป็นหลักฐานที่แสดงถึงการลดลงของจำนวนตัวอ่อนที่มีชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ จำนวน resorption (ระยะแรกและทั้งหมด) ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการตายที่เพิ่มขึ้นของตัวอ่อนภายหลังการฝังตัว และพบการตายหมดทั้งครอกของเพศเมียที่ตั้งครรภ์จาก 8 ใน 28 ตัวที่ระดับยาในพลาสมาสูงกว่า ระดับยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับ 5.5 เท่า ในกระต่าย มีการลดลงของน้ำหนัคมดลูกที่ตั้งครรภ์และจำนวนตัวอ่อนที่มีชีวิตเนื่องจากการเพิ่มจำนวน resorption (ระยะแรกและทั้งหมด) การตายที่เพิ่มขึ้นของตัวอ่อนภายหลังการฝังตัว และการตายหมดทั้งครอกของเพศเมียที่ตั้งครรภ์จาก 4 ใน 6 ตัวที่ระดับยาในพลาสมาสูงกว่าระดับยาร่างกายมนุษย์ได้รับ 3 เท่า

การให้ sunitinib ในหนู (rat) ระหว่างที่มีการสร้างอวัยวะมีผลกระทบต่อพัฒนาการที่ขนาดยา มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งประกอบด้วยการเพิ่มอุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครงสร้างของตัวอ่อน ลักษณะที่โดดเด่นได้แก่ การสร้างกระดูกในส่วนนอกและเอวข้าง ผลกระทบต่อการพัฒนาในหนูเกิดที่ระดับยาในพลาสมาสูงกว่าระดับยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับ 6 เท่า ในกระต่าย ผลกระทบต่อการพัฒนาประกอบด้วย การเพิ่มอุบัติการณ์ของปากแหว่ง (cleft lip) ที่ระดับยาในพลาสมาประมาณเทียบเท่ากับที่ใช้ในทางคลินิก และปากแหว่งและเพดานโหว่ (cleft palate) ที่ระดับยาในพลาสมาสูงกว่าระดับยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับ 2.7 เท่า

ยังไม่มีการศึกษาความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์กระต่ายที่แน่ชัด เนื่องจากผลกระทบต่อตัวอ่อนในครรภ์หนูแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนแล้วและมีรายงานการศึกษาเบื้องต้นที่ได้ทำไปแล้วในกระต่าย

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นๆในตำรับ

ส่วนประกอบแคปซูล: mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25), magnesium stearate

เปลือกแคปซูล: gelatin, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171)

หมึกพิมพ์: shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone, titanium dioxide

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น

ยังไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษายา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Title: Sunitinib  
LPD rev no.: 12.1  
LPD Date: August 20, 2020  
Country: Thailand  
Reference CDS ver: 41.0; date: December 16, 2019

LPD Revision No.: 12.1  
  
LPD Date: August 20, 2020  
  
Country: Thailand