Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

GLEEVEC[MC] – Tumeur stromale gastro-intestinale

Avis transmis au ministre en avril 2018

Marque de commerce : Gleevec
Dénomination commune : Imatinib (mésylate d')
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 100 mg et 400 mg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Gleevec[MC] pour le traitement adjuvant d'une tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI).

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement adjuvant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec présence du récepteur Kit (CD117) qui, à la suite d'une résection complète, présente un risque élevé de récidive.

  La durée maximale de l'autorisation est de 36 mois, à la dose quotidienne de 400 mg.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'imatinib est un inhibiteur sélectif de plusieurs récepteurs de la tyrosine kinase. Il bloque la signalisation cellulaire responsable de la prolifération des cellules de TSGI, qui expriment une mutation activatrice de Kit, et déclenche l'apoptose de ces cellules. Il est notamment indiqué « pour le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récidive à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117) ». Il est d'ailleurs inscrit aux listes à titre de médicament d'exception pour le traitement adjuvant d'une TSGI à risque

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

élevé de récidive. Il s'agit d'une évaluation réalisée à l'initiative de l'INESSS dans le but de revoir la durée de traitement à privilégier suivant l'exérèse complète d'une TSGI à risque élevé de récidive.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

- pour le traitement adjuvant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec présence du récepteur c-Kit (CD117) qui, à la suite d'une résection complète, présente un risque élevé de récidive selon la classification publiée en 2006 par Miettinen.

  L'autorisation est pour la dose quotidienne de 400 mg pour une durée de 12 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Bien que les TSGI soient les tumeurs malignes mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, elles constituent une forme relativement rare de cancer. Leur incidence annuelle est estimée entre 10 et 20 cas par million d'habitants (Niinuma 2018). Les TSGI primaires peuvent se développer tout le long du tractus gastro-intestinal, mais sont plus souvent observées au niveau de l'estomac (60 %) et de l'intestin grêle (20 à 25 %) (Miettinen 2001).

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge des tumeurs d'une taille inférieure à deux centimètres; celle-ci doit donc être individualisée. Le traitement des TSGI primaires localisées d'une taille supérieure ou égale à deux centimètres repose sur l'exérèse chirurgicale. La résection complète est possible chez environ 85 % des patients, mais au moins 50 % de ceux-ci auront une récidive ou développeront une métastase dans un délai médian de 18 à 24 mois après la chirurgie. Le taux de survie à 5 ans chez ces patients est d'environ 50 % (Gold 2006). Puisque les TSGI sont résistantes à la chimiothérapie conventionnelle et à la radiothérapie, l'imatinib est le seul traitement adjuvant disponible pour les patients atteints d'une TSGI primaire non métastatique. Suivant la survenue d'une récidive, l'imatinib constitue le traitement standard de première intention. En cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib, l'emploi d'un autre inhibiteur de la tyrosine kinase est recommandé, tel le sunitinib.

Analyse des données

À la première évaluation, la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'imatinib comme traitement adjuvant reposait sur les résultats de l'étude de DeMatteo (2009) ayant démontré une prolongation significative de la survie sans récidive avec l'imatinib administré pendant un an, comparativement à un placebo.

Parmi les publications analysées, l'étude de Joensuu (2012 et 2016) a été retenue pour la réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement.

L'étude de Joensuu est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, mené auprès de 400 adultes ayant subi une résection complète d'une TSGI exprimant le récepteur Kit et dont le risque estimé de récidive était élevé, selon les critères modifiés du National Institute of Health. Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement adjuvant de trois ans avec

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'imatinib, comparativement à un traitement d'un an. Les sujets devaient notamment avoir un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2, ils ne devaient pas présenter une TSGI inopérable, métastatique ou récidivante et ne devaient pas avoir reçu l'imatinib comme traitement néoadjuvant ou une chimiothérapie suivant l'exérèse. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut local de la tumeur (exérèse complète sans rupture de la tumeur) ou la présence intra-abdominale de la tumeur (résection incomplète de type R1 ou rupture de la tumeur). L'imatinib a été administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 400 mg pendant 12 mois ou 36 mois. Suivant la récidive, les sujets pouvaient recevoir une thérapie subséquente, incluant l'imatinib. Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans récidive. Les principaux résultats, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Joensuu (2012 et 2016)

Paramètre d'efficacité[a]	Imatinib 36 mois (n = 198)	Imatinib 12 mois (n = 199)	RRI (IC95 %) et valeur p
APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 54 MOIS			
Survie sans récidive estimée à 5 ans	65,6 %	47,9 %	0,46 (0,32 à 0,65) p < 0,001
Survie globale estimée à 5 ans	92 %	81,7 %	0,45 (0,22 à 0,89)
APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 90 MOIS			
Survie sans récidive à 5 ans	71,1 %	52,3 %	0,60 (0,44 à 0,81)
Survie globale à 5 ans	91,9 %	85,3 %	0,60 (0,37 à 0,97)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.
a Exprimé en pourcentage de patients.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique satisfaisante, bien qu'elle comporte certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé en double insu. Les récidives ont toutefois été confirmées par un centre indépendant par imagerie, cytologie ou histologie, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Globalement, les sujets ont été bien répartis entre les groupes. Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ces sujets, d'un âge médian de 61 ans, présentaient principalement un statut de performance selon l'ECOG de 0 et une TSGI localisée au niveau gastrique ou de l'intestin grêle. En fonction de la taille, de l'index mitotique et de la présence d'une rupture de la tumeur, la population a été qualifiée à risque très élevé de récidive selon les experts.
- La survie sans récidive est un paramètre d'évaluation jugé adéquat dans le contexte du traitement adjuvant de la TSGI.
- Les valeurs p découlent de tests bilatéraux avec un seuil de signification statistique de 5 %, mais aucune correction statistique n'a été effectuée pour les paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes, ce qui limite leur interprétation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Au regard de la validité externe, les principaux éléments relevés sont les suivants :

- Certains sujets ont été inclus dans la population en intention de traiter, bien qu'ils n'aient pas reçu de diagnostic histologique confirmé de TSGI par le centre indépendant ou qu'ils aient présenté des métastases intra-abdominales avant leur entrée dans l'étude. De plus, certains patients n'avaient pas un risque élevé de récidive et d'autres présentaient une mutation connue pour être résistante en partie ou en totalité à l'imatinib. Toutefois, selon les experts consultés, ces biais ne devraient pas avoir affecté de façon significative la généralisation des résultats puisqu'ils n'avantageaient aucun des deux groupes.
- L'imatinib, administré pendant 12 mois, est un comparateur acceptable, puisqu'il représente le seul traitement adjuvant disponible pour une TSGI primaire non métastatique.
- La population étudiée est jugée représentative des patients présentant un risque élevé de récidive suivant la résection d'une TSGI qui seraient traités au Québec.

Les résultats obtenus démontrent qu'un traitement adjuvant de 36 mois avec l'imatinib prolonge la survie sans récidive, par rapport au traitement administré pendant 12 mois. La diminution du risque de récidive est jugée importante et cliniquement significative. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies tendent à indiquer que le traitement administré pendant 36 mois procure des bénéfices sur la survie sans récidive dans la plupart des sous-groupes.

Le taux de récidive augmente rapidement suivant l'arrêt de l'imatinib, que ce soit après un traitement adjuvant de 12 mois ou de 36 mois. Cette observation suggère que le traitement adjuvant avec l'imatinib n'aurait pas nécessairement une portée curative, mais retarderait plutôt le moment de la récidive.

Le traitement d'une durée de 36 mois prolonge la survie globale, comparativement au traitement administré pendant 12 mois. Par contre, en comparant les rapports des risques instantanés obtenus lors des deux collectes de données, on constate que le bénéfice tend à diminuer avec le temps. De l'avis des experts consultés, une résistance à l'imatinib pourrait expliquer ce constat. Bien qu'une incertitude subsiste quant à la persistance de l'effet à long terme, la réduction du risque de mortalité est jugée cliniquement significative.

Globalement, l'imatinib a été bien toléré, mais pratiquement tous les sujets ont expérimenté au moins un effet indésirable, la plupart ayant été de faible gravité. Après un suivi médian de 54 mois, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement adjuvant administré pendant 36 mois, comparativement à 12 mois, incluent la leucopénie (47 % contre 34,5 %), l'œdème péri-orbital (74,2 % contre 59,3 %), la diarrhée (54 % contre 43,8 %), les crampes musculaires (49 % contre 30,9 %), l'élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (60,1 % contre 43,3 %) et l'élévation de la créatinine (44,4 % contre 30,4 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez une plus grande proportion de patients traités avec l'imatinib pendant 36 mois (32,8 % comparativement à 20,1 %). Aucun effet indésirable inattendu n'est survenu. Le taux d'abandons non liés à une récidive est plus élevé chez les patients traités pendant 36 mois (25,8 %) que chez ceux traités pendant 12 mois (12,6 %), principalement en raison des effets indésirables (13,6 % contre 7,5 %). Le profil d'innocuité de l'imatinib demeure similaire après un suivi médian de 90 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Gleevec[MC] est le seul traitement adjuvant disponible pour les patients atteints d'une TSGI primaire non métastatique. Puisque plusieurs patients présentent une récidive suivant l'arrêt de l'imatinib après un traitement adjuvant d'un an, une prolongation du traitement jusqu'à trois ans retarderait la survenue de récidives et comblerait ainsi un besoin de santé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'administration de Gleevec[MC] pendant trois ans pour le traitement adjuvant d'une TSGI satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'imatinib administré pendant trois ans, et de généraliser les résultats au contexte québécois.
- L'imatinib, administré pendant trois ans, prolonge la survie sans récidive. Le bénéfice est jugé d'une ampleur importante et cliniquement significative.
- L'imatinib, administré pendant trois ans, prolonge la survie globale. Par contre, une incertitude subsiste quant à la persistance à long terme du bénéfice de survie globale.
- L'imatinib est généralement bien toléré. Les effets indésirables sont prévisibles et bien contrôlés en clinique.
- La prolongation du traitement adjuvant par l'imatinib à trois ans retarderait la survenue de récidives et comblerait ainsi un besoin de santé important.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti de Gleevec[MC] est de 26,52 $ et de 106,07 $ par comprimé de 100 mg et 400 mg, respectivement. Son coût mensuel de traitement, à la posologie de 400 mg une fois jour, est de 3 182 $. Il en ressort que le coût de traitement est de 38 715 $ pour une année et de 116 147 $ pour trois ans.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'analyse non publiée soumise par le fabricant n'a pas été retenue par l'INESSS, notamment parce que les traitements subséquents considérés dans les différents états de santé ne correspondent pas à la pratique québécoise actuelle. Un autre modèle, qui a servi de base à une publication (Majer 2013), a plutôt été utilisé aux fins de l'évaluation. Le ratio coût-utilité incrémental d'un traitement adjuvant de trois ans avec l'imatinib, comparativement à un traitement d'un an, y est évalué chez les patients néerlandais à risque élevé de récidive suivant la résection d'une TSGI. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à quatre états de santé, soit la survie sans récidive de la maladie, la première récidive, la deuxième récidive ainsi que le décès;
- porte sur un horizon temporel de 50 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données de survie sans récidive de Joensuu (2012) et sur différentes publications scientifiques pour quantifier les probabilités de décès. Les données de survie sans récidive sont extrapolées à partir d'une distribution paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité provenant des études d'Ara (2010) et de Chabot (2008), lesquelles ont été mesurées à l'aide du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D);

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts du traitement adjuvant, du suivi médical, des tests, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, de la résection des tumeurs et des meilleurs soins de soutien.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. Toutefois, comme ce modèle est réalisé dans un contexte néerlandais, des coûts canadiens ont plutôt été considérés. De plus, l'INESSS a notamment apporté les modifications suivantes :

- Gain de survie sans récidive : Un avantage accordé au traitement adjuvant de trois ans est modélisé sur tout l'horizon temporel; or, sur la base des données cliniques, il semblerait que ce gain se dissipe après l'arrêt du traitement. Parmi les scénarios incorporés dans le modèle, le plus conservateur a ainsi été retenu, c'est-à-dire celui où il y a absence de gain après neuf ans de suivi. Un scénario plus optimiste a été considéré en analyse de sensibilité.
- Horizon temporel : Il est réduit à 15 ans, puisque peu de patients sont vivants à ce moment et que ce suivi est suffisamment long pour capter l'ensemble des conséquences cliniques d'un traitement adjuvant prolongé à 3 ans.
- Taux d'actualisation : Il a également été fixé à 1,5 % pour les coûts afin de refléter celui préconisé par l'INESSS.
- Proportion d'usage du sunitinib : Selon l'avis des experts, le recours au sunitinib serait légèrement plus important dans la pratique québécoise que ce qui est proposé dans le modèle. Ainsi, ses proportions d'usage ont été augmentées.
- Gain de survie sans récidive à un an : Une différence dans la proportion de patients sans récidive à un an, en faveur du groupe recevant le traitement pendant trois ans, a été générée par la modélisation. Comme l'imatinib est administré pendant au moins un an dans les deux groupes, cet avantage a été enlevé.
- Valeur d'utilité pour la survie sans récidive : Elle a été légèrement augmentée, sur la base de la valeur rapportée par le National Institute for Health and Care Excellence (2014).

Des limites importantes de l'analyse ont de plus été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Données de survie globale : Les courbes de survie globale générées par le modèle ne représentent pas fidèlement les courbes présentées dans l'étude de Joensuu, puisque les probabilités de décès après la récidive sont documentées à l'aide de différentes publications.
- Données de survie sans récidive : Les courbes de survie sans récidive modélisées sont différentes de celles observées dans l'étude de Joensuu, en raison de la distribution paramétrique sélectionnée. Toutefois, l'ampleur de l'effet d'un traitement de trois ans comparativement à un traitement d'un an est semblable à celle présentée dans l'étude.
- Valeur d'utilité : Les valeurs d'utilité proviennent de différentes sources de la documentation scientifique, mais aucune étude ne les a mesurées spécifiquement pendant un traitement adjuvant avec l'imatinib. Une analyse de sensibilité a été effectuée en retirant le décrément d'utilité associé à l'imatinib, puisqu'il est généralement bien toléré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant un traitement adjuvant de trois ans à un traitement adjuvant d'un an avec Gleevec[MC] chez les patients à risque élevé de récidive d'une tumeur stromale gastro-intestinale (INESSS)

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
Perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux				
RATIO DE BASE EN DOLLARS CANADIENS[a]	2,85	2,16	45 477	21 035
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES				
1. Gain de survie sans récidive	1,23	0,85	56 374	66 678
2. Horizon temporel	1,53	1,15	39 249	34 056
3. Taux d'actualisation	2,85	2,16	49 579	22 933
4. Proportion d'usage du sunitinib	2,80	2,13	43 032	20 250
5. Gain en survie sans récidive à un an	2,83	2,14	45 567	21 261
6. Valeur d'utilité pour la survie sans récidive	2,85	2,29	45 477	19 823
7. Décrément d'utilité associé à la prise de l'imatinib	2,85	2,27	45 477	20 071
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5+6	1,10	0,81	56 826	70 404
BORNE INFÉRIEURE				
1[b]+2+3+4+5+6+7	1,37	1,19	39 432	33 267
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5	1,10	0,76	56 827	74 941

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Comme ce modèle est réalisé dans un contexte néerlandais, des coûts canadiens ont plutôt été considérés.

b La distribution paramétrique Weibull a été retenue pour extrapoler la survie sans récidive pour le traitement adjuvant avec l'imatinib d'une durée d'un an aussi bien que de trois ans.

À la suite de ces modifications, il appert que le ratio coût-utilité incrémental est de 70 404 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 33 267 $/QALY gagné à 74 941 $/QALY gagné. Ainsi, le traitement adjuvant de trois ans avec Gleevec[MC] est considéré comme étant une stratégie efficiente.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire net de la prolongation du traitement adjuvant avec Gleevec[MC] jusqu'à trois ans pour les patients à risque élevé de récidive suivant la résection d'une TSGI devrait être négligeable pour la RAMQ. En effet, l'indication de paiement proposé s'apparente à ce qui est actuellement accepté. Notons que, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour l'année 2017, le nombre de patients qui ont reçu Gleevec[MC] pour cette indication était de 26.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'indication reconnue pour le paiement de Gleevec[MC] pour le traitement adjuvant d'une TSGI à risque élevé de récidive doit être modifiée afin de permettre la prolongation du traitement jusqu'à trois ans.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position

- L'imatinib, administré pendant trois ans, prolonge la survie sans récidive et la survie globale.
- Globalement, l'imatinib a été bien toléré.
- La prolongation du traitement adjuvant par l'imatinib à trois ans retarderait la survenue de récidives et comblerait ainsi un besoin de santé important.
- Comparativement à un traitement adjuvant d'un an avec Gleevec[MC], un traitement adjuvant de trois ans est jugé efficient.
    - L'impact budgétaire net de la prolongation d'un an à trois ans du traitement adjuvant avec Gleevec[MC] devrait être négligeable pour la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ara R, Brazier JE.** Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health 2010;13: 509-18.
- **Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME.** The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: The example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. Eur J Cancer 2008;44:972-7.
- **Gold JS, Dematteo RP.** Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244(2):176-84.
- **Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et coll.** One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012;307(12):1265-72.
- **Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et coll.** Adjuvant Imatinib for high-risk GI stromal tumor : Analysis of a randomized trial. J Clin Oncol 2016;34(3):244-50.
- **Majer IM, Gelderblom H, van den Hout WB, et coll.** Cost-effectiveness of 3-year vs 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands; a modelling study alongside the SSGXVII/AIO trial. J Med Econ;2013;16(9):1106-19.
- **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130(10):1466-78.
- **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001;438(1):1-12.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Imatinib for adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. Émis en novembre 2014. 48 p. [En ligne. Page consultée le 27 février 2018] https://www.nice.org.uk/guidance/ta326/resources/imatinib-for-the-adjuvant-treatment-of-gastrointestinal-stromal-tumours-pdf-82602490268869.
- **Niinuma T, Suzuki H, Sugai T.** Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. Transl Gastroenterol Hepatol 2018;3:2.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).