

**Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC})
pour le traitement des tumeurs stromales
gastro-intestinales**

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

Avril 2008

Direction de la lutte contre

le cancer



Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}) pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales

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

Avril 2008

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

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

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2008

Bibliothèque nationale du Canada, 2008

ISBN 978-2-550-52697-1 (version imprimée)

ISBN 978-2-550-52698-8 (version électronique)

RÉSUMÉ

Depuis 1999, les sarcomes viscéraux d'origine digestive ont été divisés en deux groupes, soit les tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) et les autres. Bien que les GIST soient les tumeurs malignes mésoenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, elles constituent une forme relativement rare de cancer. Dérivant des cellules interstitielles de Cajal ou d'un de leurs précurseurs, les GIST sont des tumeurs liées à une mutation fonctionnelle du proto-oncogène c-KIT ou du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGF-R).

La présentation clinique des patients ayant une GIST varie considérablement en fonction de la localisation anatomique, de la taille et de l'agressivité de la tumeur. Historiquement, la chirurgie était le seul traitement disponible pour les GIST. Cependant, le développement d'une thérapie ciblée a permis d'introduire une nouvelle option thérapeutique pour ces patients. L'imatinib (Gleevec^{MC}, STI571; Novartis), un antagoniste sélectif du récepteur KIT et du PDGFR-alpha administré par voie orale, a constitué une percée majeure pour le traitement des patients dont la maladie est de stade avancé. L'imatinib est maintenant le traitement standard de première intention des GIST inopérables, récidivantes ou métastatiques.

Bien que certaines tumeurs primaires considérées non résécables au diagnostic peuvent le devenir à la suite d'un traitement avec l'imatinib, pour les patients non opérables dont la maladie a progressé et qui n'obtiennent plus de bénéfice du traitement avec l'imatinib, aucune option thérapeutique n'était disponible en pratique clinique. Le 26 janvier 2006, la *Food and Drug Administration* a approuvé l'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}, SU11248; Pfizer Canada Inc.) en monothérapie pour le traitement des GIST à la suite de la progression de la maladie ou d'une intolérance à l'imatinib. Le 26 mai 2006, Santé Canada a accordé un avis de conformité au sunitinib pour le traitement des GIST chez les patients ne répondant pas à l'imatinib en raison d'une résistance ou d'une intolérance. Le sunitinib est un inhibiteur oral de plusieurs récepteurs (dont le récepteur KIT) intervenant dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer.

Une revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 2000 et novembre 2007, inclusivement, a été effectuée en combinant les mots clés *sunitinib*, *sunitinib [Substance Name]*, *sunitinib malate*, SU11248, SU-11248, GIST, *gastrointestinal stromal tumor* et *Gastrointestinal Stromal Tumors [MeSH]* dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II, dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Les abrégés de communication publiés dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de ses symposiums sur les cancers gastro-intestinaux et de l'*American Society of Hematology* (ASH) ont été consultés pour les années 2006 et 2007. Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées.

Une seule étude randomisée de phase III a été retenue. Les résultats issus de cette étude démontrent un bénéfice clinique en faveur du sunitinib pour le traitement des GIST chez des patients intolérants à l'imatinib ou chez qui la maladie est résistante à ce traitement. Compte tenu de l'absence d'option thérapeutique pour ces patients et des résultats statistiquement et cliniquement significatifs rapportés dans cette étude, il apparaît justifié d'introduire le sunitinib dans ce contexte. En effet, la survie sans progression médiane rapportée dans cette étude a été de 24,1 semaines pour les patients traités avec le sunitinib comparativement à 6,0 semaines pour ceux recevant le placebo. Il sera toutefois préférable de maximiser l'utilisation de l'imatinib chez ces patients avant d'envisager l'utilisation du sunitinib.

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

- 1) que le sunitinib soit considéré comme un traitement de choix pour les patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale avancée qui progresse malgré un traitement optimal à l'imatinib (recommandation de grade A);
- 2) que le sunitinib soit considéré comme un traitement de choix pour les patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale avancée lorsque l'imatinib n'est pas toléré (recommandation de grade A);
- 3) de maximiser préférentiellement l'utilisation de l'imatinib chez ces patients avant d'envisager l'utilisation du sunitinib (recommandation de grade B).

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer le rôle du sunitinib (Sutent^{MC}) dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales chez l'adulte.

2. INTRODUCTION

Les sarcomes viscéraux peuvent être d'origine digestive, gynécologique, urologique ou vasculaire [1]. Depuis 1999, les sarcomes viscéraux d'origine digestive ont été divisés en deux groupes, soit les tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) et les autres [2]. Bien que les GIST soient les tumeurs malignes mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, elles constituent une forme relativement rare de cancer [3-5]. Elles surviennent généralement dans l'estomac (40 à 70 % des cas), l'intestin grêle (20 à 40 % des cas), le côlon et le rectum (5 à 15 % des cas) ou l'œsophage (moins de 5 % des cas) [2, 3, 5-11]. Exceptionnellement, des GIST peuvent être diagnostiquées dans des sites abdomino-pelviens extra-intestinaux tels l'épiploon, le mésentère ou le rétropéritoine [2, 3, 6-8, 11]. Dérivant des cellules interstitielles de Cajal ou d'un de leurs précurseurs, les GIST sont des tumeurs liées à une mutation fonctionnelle du proto-oncogène c-KIT ou du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGF-R) [4, 5, 11, 12].

Les GIST sont principalement diagnostiquées chez les adultes de 55 à 65 ans (âge médian près de 60 ans) [3, 4, 7-9, 11]. Cependant, elles surviennent chez des individus de tous âges, incluant les enfants, mais sont très rares avant 40 ans [2-4]. Leur incidence annuelle est estimée entre dix à vingt cas par million d'individus [1, 8, 9, 11].

Le diagnostic des GIST repose sur un examen histologique standard qui révèle généralement (environ 70 % des cas) la présence de cellules fusiformes [11]. Des tumeurs à cellules épithélioïdes ou mixité de cellules fusiformes et épithélioïdes peuvent aussi être observées. Généralement, la confirmation du diagnostic repose sur la présence, démontrée par immunohistochimie, de l'antigène de surface CD117 (KIT), un récepteur transmembranaire de facteur de croissance produit par le proto-oncogène c-KIT [11]. L'activation du récepteur KIT par son ligand induit une cascade d'évènements menant à la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaire [11]. Environ 90 % des GIST expriment le récepteur KIT à leur surface [1, 4, 13-15]. Ainsi, l'absence de CD117 n'exclut pas le diagnostic de GIST. Les autres tumeurs des muscles lisses du tractus gastro-intestinal et les tumeurs stromales qui ne sont pas des GIST n'expriment habituellement pas le récepteur KIT et présentent un profil immunohistochimique différent, principalement en ce qui a trait à l'expression de vimentine, de CD34 et d'actine [13, 15].

La présentation clinique des patients ayant une GIST varie considérablement en fonction de la localisation anatomique, de la taille et de l'agressivité de la tumeur [3]. Les symptômes tendent à apparaître seulement lorsque la tumeur atteint une grande taille ou lorsqu'elle est localisée à un endroit critique causant par exemple une ulcération de la muqueuse et une hémorragie intestinale. Au moment du diagnostic, environ 40 à 50 % des GIST sont métastatiques [16, 17].

Le traitement des GIST débute généralement par une chirurgie et l'intervention peut être curative lorsque l'étendue de la tumeur est limitée [1, 3, 4, 8, 14, 15]. Cependant, la résection complète (R₀¹) n'est possible que chez environ 50 % des patients et le taux de survie à cinq ans chez ces derniers est de 35 à 65 % [1, 7, 15]. Si la chirurgie est macroscopiquement incomplète (R₂), la survie globale à cinq ans chute à moins de

¹ Chirurgie R₀ : marge microscopique saine; chirurgie R₁ : exérèse macroscopique complète mais marge microscopique positive; chirurgie R₂ : marge macroscopique positive (résection macroscopiquement incomplète).

10 % [1]. La majorité des patients présenteront éventuellement une récurrence ou des métastases malgré une résection complète de la tumeur primaire [8]. La plupart des récurrences sont intra-abdominales et celles-ci surviennent dans un délai médian de 18 à 24 mois après la chirurgie [1, 8]. Lorsque la maladie est métastatique, la survie médiane est de dix à vingt mois selon les données avant thérapie ciblée [1, 3, 7, 15, 18].

Historiquement, la chirurgie était le seul traitement disponible pour les GIST, les taux de réponses obtenus avec la chimiothérapie conventionnelle étant en général inférieurs à 5 % [3, 8, 14]. Tout comme la chimiothérapie, la radiothérapie n'est pas un traitement efficace pour les GIST métastatiques [3, 19]. Cependant, le développement d'une thérapie ciblée a permis d'introduire une nouvelle option thérapeutique pour ces patients. L'imatinib (Gleevec^{MC}, STI571; Novartis), un antagoniste sélectif du récepteur KIT et du PDGFR-alpha administré par voie orale, a constitué une percée majeure pour le traitement des patients dont la maladie est de stade avancé [1, 4, 15]. L'imatinib permet d'obtenir une réponse tumorale chez plus de la moitié des patients ayant des GIST métastatiques ou inopérables en plus d'entraîner une stabilité de la maladie selon les critères RECIST chez le tiers des patients [15]. Des réponses complètes ont été rapportées chez 4 à 5 % des patients, des réponses partielles (diminution d'au moins 50 % de la masse tumorale), chez 47 à 67 % des patients et une stabilisation de la maladie, chez 18 à 32 % des patients ayant des GIST de stade avancé présentant le récepteur KIT [15]. La survie à un an est passée de moins de 20 % à près de 90 % avec l'arrivée de l'imatinib et la survie à deux ans est près de 70 % pour les patients ayant une GIST métastatique traitée avec l'imatinib [1, 4].

L'imatinib est maintenant le traitement standard de première intention des GIST inopérables, récidivantes ou métastatiques [8, 14, 20, 21]. La posologie habituelle de l'imatinib est de 400 mg par jour, mais elle peut être augmentée à 800 mg par jour dans certaines situations [4, 22]. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une intolérance ou d'une résistance. Une résistance initiale (primaire) à l'imatinib est observée chez 10 à 15 % des patients [3, 10, 23]. Elle se définit comme étant une absence de stabilisation de la maladie ou de réponse au traitement, évaluée après six mois [4]. Une résistance tardive (secondaire), c'est-à-dire une progression après une réponse ou une stabilité initiale, peut également se développer chez la plupart des patients (20 % par année de traitement) [1, 4, 23].

Bien que certaines tumeurs primaires considérées non résecables au diagnostic peuvent devenir résecables à la suite d'un traitement avec l'imatinib, pour les patients non opérables ayant progressé et n'obtenant plus de bénéfice du traitement avec l'imatinib, aucune option thérapeutique n'était disponible en pratique clinique. Le 26 janvier 2006, la *Food and Drug Administration* a approuvé l'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}, SU11248; Pfizer Canada Inc.) en monothérapie pour le traitement des GIST à la suite de la progression de la maladie ou d'une intolérance à l'imatinib [24]. Le 26 mai 2006, Santé Canada a accordé un avis de conformité au sunitinib pour le traitement des GIST chez les patients ne répondant pas à l'imatinib en raison d'une résistance ou d'une intolérance [25, 26]. Le sunitinib est un inhibiteur oral de plusieurs récepteurs (dont le récepteur KIT) intervenant dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer [27].

Le présent guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique du sunitinib dans le traitement des GIST.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 2000 et novembre 2007, inclusivement, a été effectuée en combinant les mots clés *sunitinib*, *sunitinib [Substance Name]*, *sunitinib malate*, SU11248, SU-11248, GIST, *gastrointestinal stromal tumor* et *Gastrointestinal Stromal Tumors [MeSH]* dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II, dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Les études rétrospectives, celles portant sur vingt patients ou moins ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication publiés dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, de ses symposiums sur les cancers gastro-intestinaux et de l'*American Society of Hematology (ASH)* ont été consultés pour les années 2006 et 2007. Seuls les abrégés décrivant des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus.

Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ASH, l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)*, le *National Comprehensive Cancer Network*, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Cancer Care Ontario* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

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

Les données probantes disponibles ont été analysées par un groupe d'experts constitué par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie a révisé et adopté le présent guide, lequel porte uniquement sur l'efficacité et l'innocuité du produit.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis de retenir une seule étude randomisée de phase III, dont les résultats préliminaires ont été présentés lors des congrès 2005 et 2006 de l'ASCO, portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du sunitinib dans le traitement des GIST [28-30]. Également, les recommandations cliniques issues de l'ESMO et d'un consensus d'experts du *National Comprehensive Cancer Network* portant sur les sarcomes des tissus mous ont été retenues [31, 32].

4.1. Résultats de la revue des données probantes

En 2006, **Demetri et al.** ont publié une étude multicentrique internationale de phase III comparant le sunitinib à un placebo pour le traitement de patients atteints d'une GIST avancée, réfractaires ou intolérants à un traitement antérieur d'imatinib (données probantes de niveau I) [30]. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être atteints d'une GIST pour laquelle aucune option à visée curative n'était envisageable. Au total, 312 patients ont été recrutés : 207 patients ont été attirés au groupe sunitinib et 105, au groupe placebo. Le sunitinib a été administré par voie orale à raison de 50 mg chaque matin en dose quotidienne unique pendant quatre semaines consécutives (cycles de six semaines). L'objectif principal de l'étude consistait à évaluer le temps jusqu'à la progression de la maladie. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale, le taux global de réponse, le temps avant l'obtention d'une réponse, la durée de la réponse, la durée du maintien de l'indice fonctionnel et l'innocuité. Toutes les analyses ont été faites selon le principe intention-de-traiter.

La quasi-totalité des patients (> 98 %) présentait un indice fonctionnel inférieur à 2 selon la classification du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Pour les patients traités avec le sunitinib, l'âge médian était de 58 ans, 63,8 % étaient des hommes et le diamètre tumoral médian en début d'étude était de 233 mm. Pour les patients attirés au groupe placebo, l'âge médian était de 55 ans, 61,0 % étaient des hommes et le diamètre tumoral médian en début d'étude était de 239 mm. L'exposition préalable à l'imatinib, de même que les taux de progression obtenus, étaient similaires entre les deux groupes (dose maximale médiane d'imatinib de 800 mg, durée médiane de traitement de 105,3 semaines et 106,9 semaines et taux de progression après six mois de traitement de 78,3 % et 80 %, respectivement).

Une analyse intérimaire planifiée a démontré que le temps jusqu'à la progression de la maladie était significativement plus élevé chez les patients traités avec le sunitinib que chez ceux recevant le placebo (27,3 contre 6,4 semaines, $p < 0,0001$). Ce bénéfice a été observé sans égard à l'âge, au poids, au sexe, au groupe ethnique, au lieu de traitement, à l'évaluation de la douleur, au temps écoulé depuis le diagnostic initial, à la durée ou la dose du traitement préalable à l'imatinib. Ce résultat a entraîné la levée de l'insu de l'étude. Ainsi, à la suite d'une progression tumorale documentée, 9 % des patients traités avec le sunitinib et 56 % des patients du groupe placebo ont souhaité connaître le traitement qui leur avait été attribué.

La durée médiane de la survie sans progression a été de 24,1 semaines pour les patients traités avec le sunitinib et de 6,0 semaines pour ceux recevant le placebo ($p < 0,0001$). Un bénéfice de survie globale a été observé en faveur du sunitinib ($p = 0,007$), mais puisque plus de la moitié des patients étaient encore en vie au moment de l'analyse intérimaire, la survie globale médiane n'a pu être calculée. Parmi les patients traités avec le sunitinib, 16 % ne présentaient aucune progression de la maladie durant au moins 26 semaines comparativement à 1 % des patients recevant le placebo (valeur p non disponible).

Les taux de meilleures réponses obtenues avec le traitement au sunitinib comparativement au placebo ont été les suivants : 7 % contre 0 % de réponses partielles et 58 % contre 48 % de maladie stable d'une durée minimale de douze semaines. Le taux de réponses objectivement confirmées a été statistiquement plus élevé pour les patients traités avec le sunitinib que pour ceux recevant le placebo (7 % contre 0 %, respectivement).

$p = 0,006$). Le temps médian avant l'obtention d'une réponse au sunitinib a été de 10,4 semaines. Un arrêt du traitement, principalement dû à une progression de la maladie ou à des effets indésirables, a été observé chez 35 % des patients traités avec le sunitinib et 68 % de ceux recevant le placebo.

Au moment de l'analyse intérimaire, 83 % des patients traités avec le sunitinib et 59 % de ceux recevant le placebo présentaient des effets indésirables reliés au traitement de tous grades. Chez 11 % des patients traités avec le sunitinib, une modification de dose a été effectuée à cause de toxicités graves cliniquement significatives, alors qu'aucun changement n'a été apporté pour les patients du groupe placebo. Les patients qui étaient intolérants à l'imatinib lors de leur recrutement ont toléré le sunitinib sans récurrence des effets indésirables qu'ils avaient éprouvés avec l'imatinib.

Les effets indésirables non hématologiques de grade 1 ou 2 les plus fréquemment observés (> 20 %) chez les groupes sunitinib et placebo ont été la fatigue (29 % contre 20 %), la diarrhée (26 % contre 8 %), la décoloration de la peau (25 % contre 6 %) et les nausées (23 % contre 10 %). Peu d'effets indésirables de grade 3 ont été rapportés, le plus fréquent étant la fatigue (5 % contre 2 %). Par ailleurs, 4 % des patients traités avec le sunitinib ont développé une hypothyroïdie, dont l'une était de grade 4. Aucun autre effet indésirable non hématologique de grade 4 n'a été rapporté, et ce pour les deux groupes de patients. Les principaux effets indésirables hématologiques de grade 1 ou 2 ont été l'anémie (58 % dans les deux groupes) la leucopénie (52 % contre 5 %), la neutropénie (43 % contre 4 %), la lymphopénie (40 % contre 30 %) et la thrombocytopénie (36 % contre 4 %). Presqu'aucun effet indésirable hématologique de grade 3 ou 4 n'a été rapporté pour le groupe placebo alors que 10 % des patients traités avec le sunitinib ont présenté une neutropénie, 10 % une lymphopénie et 5 % une thrombocytopénie.

4.2. Résultats des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

En 2007, l'ESMO a publié des recommandations cliniques sur le diagnostic, le traitement et le suivi des sarcomes des tissus mous [31]. Le guide mentionne que l'imatinib est le traitement de choix pour la GIST métastatique. En cas de maladie récidivante, le sunitinib est reconnu en deuxième intention de traitement.

4.2.2. Consensus d'experts

Un consensus d'experts du *National Comprehensive Cancer Network* considère le sunitinib comme étant une option² pour le traitement des GIST dans les cas suivants :

- lorsque la GIST est non résécable ou métastatique, le traitement primaire est l'imatinib. Dans les cas où une résection complète (R_0) de la tumeur semble difficile ou si la chirurgie présente des risques significatifs de morbidité, un traitement primaire par l'imatinib est indiqué. Dans le cas où des effets indésirables graves surviennent avec l'imatinib et que ceux-ci ne peuvent être contrôlés par un traitement de soutien maximal, le sunitinib peut être considéré;
- lorsque la maladie est en progression, que ce soit une progression limitée ou généralisée, le sunitinib peut être considéré à la suite d'un traitement à l'imatinib. L'arrêt du traitement au sunitinib ne devrait être considéré que lorsque le patient n'en retire plus aucun bénéfice clinique [20].

² Grade de recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du *National Comprehensive Cancer Network* que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

5. DISCUSSION

Peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour les patients qui sont atteints de GIST, d'autant plus que la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie ne sont pas efficaces dans ce contexte [3, 8, 14, 19]. La chirurgie et l'imatinib sont les options thérapeutiques actuellement reconnues pour les patients atteints de GIST [1, 4, 8, 14, 15, 28]. En effet, le traitement standard des GIST non résécables, récidivantes ou métastatiques consiste en l'administration d'imatinib à 400 mg par jour [21].

Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée chez les patients dont la maladie progresse ou chez qui se développe une résistance secondaire [22, 33, 34]. En ce sens, les résultats issus d'études randomisées de phase III ont démontré un bénéfice clinique en terme de taux de réponses pour un tiers des patients lors de l'augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg par jour [22, 34]. La première de ces études de phase III publiée était une étude ouverte de 946 sujets présentant une GIST avancée ou métastatique [33]. Cette étude comparait l'effet de deux posologies d'imatinib sur la survie sans progression de la maladie. Les participants étaient répartis aléatoirement dans un groupe traité à haute dose (800 mg par jour) ou à faible dose (400 mg par jour). Pour ces derniers, si la maladie progressait, ils pouvaient alors recevoir 800 mg par jour. Le régime à 800 mg a permis d'obtenir une survie sans progression à deux ans plus longue représentant une réduction additionnelle de 18 % du risque de progression.

Zalcberg *et al.* ont pour leur part étudié 241 patients du groupe « faible dose » provenant de l'essai cité précédemment et dont la maladie avait progressé à une date donnée [22]. De cette façon, il ciblait les patients avec une résistance secondaire. L'étude a évalué l'impact d'une augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg par jour sur la survie sans progression en permettant à 133 participants de recevoir 800 mg par jour alors que les autres continuaient le traitement à 400 mg par jour. L'analyse des résultats révèle que près d'un sujet sur trois a vu sa maladie se stabiliser ou répondre partiellement à une dose augmentée. Le temps médian avant la progression de la maladie après augmentation de la dose a été estimé à 81 jours. Dix-huit pour cent (18 %) des patients étaient encore vivants après un an et ce, sans progression de leur maladie alors que 77,5 % avaient subi une progression et 4,4 % étaient décédés. L'anémie et la fatigue ont été les effets indésirables les plus remarquables après l'augmentation de la dose, mais cela s'explique en partie par la progression de la maladie. Une étude de phase III américaine publiée sous forme d'abrégé, l'étude US Intergroup S0033, a fait état de résultats similaires [34].

Lorsqu'une résistance à l'imatinib ou une intolérance se développait chez les patients, aucun traitement n'était disponible. Le sunitinib à une dose de 50 mg par jour durant quatre semaines toutes les six semaines a été évalué dans ce contexte [30]. Les données de l'étude publiée par Demetri *et al.* démontrent que le sunitinib est supérieur à un placebo en termes de survie globale, de temps jusqu'à la progression de la maladie, de taux de réponse partielle et de stabilisation de la maladie. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement légers ou modérés et facilement traités ou réversibles par une réduction de dose, une interruption de traitement ou l'utilisation de traitements de soutien standards [30]. Par ailleurs, l'hypothyroïdie est une complication de l'utilisation du sunitinib, mais celle-ci peut être traitée avec une hormonothérapie substitutive [35]. Finalement, le sunitinib peut provoquer une hypertension et l'incidence de cette dernière augmente avec la durée du traitement [30, 36].

Bien qu'aucune étude randomisée comparant l'administration d'imatinib (800 mg par jour) au sunitinib n'ait été publiée, les bénéfices cliniques démontrés par l'étude de Demetri *et al.* semblent plus importants que ceux rapportés dans les études de phase III utilisant l'imatinib à 800 mg par jour [22, 37]. D'autant plus que les patients inclus dans l'étude de Demetri *et al.* présentaient tous une progression documentée radiologiquement de leur maladie à une dose médiane de 800 mg d'imatinib par jour. Par contre, le groupe témoin présenté dans l'étude de Demetri *et al.* étant un groupe placebo, il est impossible de prédire si la différence observée en faveur du sunitinib quant au temps jusqu'à la progression de la maladie aurait été

moins si l'administration d'imatinib avait été continuée [38]. À cet égard, il a été démontré qu'un arrêt de traitement avec l'imatinib peut entraîner une progression tumorale plus rapide (effet « *flare up* ») [39, 40]. Ceci a cependant été démontré chez des patients ayant obtenu une réponse ou ayant présenté une maladie stable sous imatinib et un effet « *flare up* » n'a pas été formellement documenté dans la documentation scientifique en cas d'arrêt de la médication pour cause de progression tumorale. Il est donc préférable, avant d'envisager l'utilisation du sunitinib, de maximiser l'utilisation de l'imatinib, ce qui était le cas pour les patients traités avec le sunitinib dans l'étude de Demetri *et al.*

6. CONCLUSION

Les résultats issus de l'étude de Demetri *et al.* démontrent un bénéfice clinique en faveur du sunitinib pour le traitement des GIST chez des patients intolérants à l'imatinib ou chez qui la maladie est résistante à ce traitement. Compte tenu de l'absence d'option thérapeutique pour ces patients et des résultats statistiquement et cliniquement significatifs rapportés par Demetri *et al.*, il apparaît justifié d'introduire le sunitinib dans ce contexte. En effet, la survie sans progression médiane rapportée dans cette étude a été de 24,1 semaines pour les patients traités avec le sunitinib comparativement à 6,0 semaines pour ceux recevant le placebo. Il sera toutefois préférable de maximiser l'utilisation de l'imatinib chez ces patients avant d'envisager l'utilisation du sunitinib.

7. RECOMMANDATIONS

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

- 1) que le sunitinib soit considéré comme un traitement de choix pour les patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale avancée qui progresse malgré un traitement optimal à l'imatinib (recommandation de grade A);
- 2) que le sunitinib soit considéré comme un traitement de choix pour les patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale avancée lorsque l'imatinib n'est pas toléré (recommandation de grade A);
- 3) de maximiser préférentiellement l'utilisation de l'imatinib chez ces patients avant d'envisager l'utilisation du sunitinib (recommandation de grade B).

8. RÉFÉRENCES

1. Bonvalot S et Le Cesne A, [Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours]. *Rev Prat*, 2006. 56(4): p. 359-67.
2. Miettinen M et Lasota J, Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001. 438(1): p. 1-12.
3. Demetri GD, *Chapter 29: Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 7: Gastrointestinal Stromal Tumors.*, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, V.T. DeVita Jr, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, Editors. 2005, Lippincott, Williams and Wilkins.
4. Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchere-Vince D et Scoazec JY, Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy. *Ann Pathol*, 2005. 25(5): p. 358-385.
5. Hirota S et Isozaki K, Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int*, 2006. 56(1): p. 1-9.
6. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH et O'Leary TJ, Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*, 1999. 23(1): p. 82-7.
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM et Brennan MF, Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000. 231(1): p. 51-8.
8. van der Zwan SM et DeMatteo RP, Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer*, 2005. 104(9): p. 1781-8.
9. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K et Kindblom LG, Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*, 2005. 103(4): p. 821-9.
10. de Mestier P et des Guetz G, Treatment of gastrointestinal stromal tumors with imatinib mesylate: a major breakthrough in the understanding of tumor-specific molecular characteristics. *World J Surg*, 2005. 29(3): p. 357-61; discussion 362.
11. Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, Cascio S, Cipolla C, Cicero G, Incorvaia L, Sanfilippo M, Intrivici C, Sandonato L, Pantuso G, Latteri MA, Gebbia N et Russo A, Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol*, 2007. 18 Suppl 6: p. vi136-vi140.
12. Raut CP, Morgan JA et Ashley SW, Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007. 23(2): p. 149-158.
13. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH et Weiss SW, Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 2002. 33(5): p. 459-65.
14. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, Bui NB, Bugat R, Chayvialle JA, Rougier P, Bouche O, Bonichon F, Lassau N, Vanel D, Nordlinger B, Stoeckle E, Meeus P, Coindre JM, Scoazec JY, Emile JF, Ranchere D et Le Cesne A, [Recommendations for the management of GIST patients]. *Bull Cancer*, 2005. 92(10): p. 907-18.
15. Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Bonvalot S et Eisenberg B, Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: selected case studies. *Oncologist*, 2006. 11(1): p. 9-20.
16. Roberts PJ et Eisenberg B, Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer*, 2002. 38 Suppl 5: p. S37-8.

17. Rubin BP, Heinrich MC et Corless CL, Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*, 2007. 369(9574): p. 1731-1741.
18. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ et Brennan MF, Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer*, 2000. 88(1): p. 66-74.
19. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P et Demetri G, Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*, 2002. 3(11): p. 655-64.
20. National Comprehensive Cancer Network, Soft tissue sarcoma. NCCN clinical practice guidelines in oncology - version 3.2007. www.nccn.org, consulté en ligne le 10 décembre 2007. 2007.
21. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, Swallow CJ et Verma S, Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*, 2006. 20(3): p. 157-163.
22. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Schlemmer M, Van Glabbeke M, Brown M et Judson IR, Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*, 2005. 41(12): p. 1751-1757.
23. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, Schlemmer M, van Oosterom AT, Goldstein D, Sciot R, Hogendoorn PC, Brown M, Bertulli R et Judson IR, Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5795-804.
24. <http://www.accessdata.fda.gov/>, consulté en ligne le 10 décembre 2007.
25. Santé Canada, Liste des avis de conformité. www.hc-sc.gc.ca, consulté en ligne le 21 juin 2006.
26. Pfizer Canada Inc., Monographie de SUTENT - Tumeurs stromales gastro-intestinales. www.pfizer.ca, consulté en ligne le 11 juillet 2006.
27. Sakamoto KM, Su-11248 Sugén. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004. 5(12): p. 1329-39.
28. Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M, Garrett C, Shah M, Heinrich M, McArthur G, Judson I, Baum CM et Casali PG, Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST. *J. Clin. Oncol.*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I of II., 2005. 23 (June 1 Supplement): p. abstract 4000.
29. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, Shah M, Verweij J, McArthur G, Judson I, Li J, Baum CM et Demetri GD, Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J. Clin. Oncol.*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., 2006. 24 (June 20 Supplement): p. abstract 9513.
30. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM et Casali PG, Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 368(9544): p. 1329-1338.
31. ESMO Guidelines Task Force, Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2007. 18(Suppl. 2): p. ii74-ii76.
32. National Comprehensive Cancer Network, Soft Tissue Sarcoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology - version 2.2007. www.nccn.org, consulté en ligne le 17 mai 2007.
33. Verweij J, Casali PG, Zalberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R et Judson I, Progression-free survival in

- gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9440): p. 1127-34.
34. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher C, Bramwell V, Crowley J, Borden E, Demetri G, Collaborating Investigators of the North American Sarcoma Intergroup, The Sarcoma Group et SWOG Statistical Center, Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004. 22(14S (July 15 Supplement)): p. 9005.
 35. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, Morgan JA, Dychter SS, Larsen PR, Demetri GD et Alexander EK, Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*, 2006. 145(9): p. 660-664.
 36. Kollmannsberger C, Soulières D, Wong R, Scalera A, Gaspo R et Bjarnason G, Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Uro Ass J*, 2007. 1(2): p. S41-S54.
 37. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, Crowley J, Borden E et Demetri GD, Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004. 22(14S (July 15 Supplement)): p. 9005.
 38. Joensuu H, Sunitinib for imatinib-resistant GIST. *Lancet*, 2006. 368(9544): p. 1303-1304.
 39. Bono P, Krause A, von Mehren M, Heinrich MC, Blanke CD, Dimitrijevic S, Demetri GD et Joensuu H, Serum KIT and KIT ligand levels in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Blood*, 2004. 103(8): p. 2929-2935.
 40. Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Rios M, Coindre JM, Emile JF, Berthaud P et Blay JY, Interruption of imatinib (IM) in GIST patients with advanced disease: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005. 23(16S, Part I of II (June 1 Supplement)): p. 9031.
 41. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL, Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl): p. 305S-311S.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

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

Échelle de recommandations

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

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [41]

10. ANNEXE II : Sommaire des résultats

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Demetri <i>et al.</i> , 2006 [30]	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucune option à visée curative envisageable - lésion unique mesurable - échec d'un tx à base d'imatinib (progression ou toxicité) - Ø imatinib <2 sem. avant la randomisation - résorption de toutes toxicités vers un grade ≤1 - fonctions hépatiques, rénales et cardiaques adéquates - décompte absolu de neutrophiles ≥1 500/µL - décompte plaquettaire ≥100 000/µL - [Hb] ≥90 g/L - indice fonctionnel du ECOG = 0 ou 1 <p>Âge méd. : A = 58 ans (23-84), B = 55 ans (23-81)</p> <p>Histologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fusiforme : A = 60,4 % (125/207), B = 70,5 % (74/105) - épithélioïde : A = 8,2 % (17/207), B = 6,7 % (7/105) - mixte : A = 15,9 % (33/207), B = 12,4 % (13/105) 	<p>A) Sunitinib : 50 mg/jr, p.o., x 4 sem. (cycles de 6 sem.)</p> <p>B) Placebo</p> <p>Cycles méd. : A = 2 (0-9), B = 1 (0-6)</p>	312	<p>Meilleures réponses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP : A = 7 % (14/207), B = 0 % - MS : A = 58 % (120/207), B = 48 % (50/105) - MP : A = 19 % (39/207), B = 37 % (39/105) <p>Taux de réponses objectives : A = 7 % (14/207) vs B = 0 % (IC 95 % : 3,7-11,1), p=0,006</p> <p>Temps méd. avant réponse : A = 10,4 sem. (IC 95 % : 9,7-16,1)</p>	<p>Temps méd. jusqu'à MP : A = 27,3 sem. (IC 95 % : 16,0-32,1) vs B = 6,4 sem. (IC 95 % : 4,4-10,0), HR=0,33 (IC 95 % : 0,23-0,47), p<0,0001</p> <p>- Ø effet en fonction de : âge, poids, sexe, groupe ethnique, lieu de tx, évaluation de la douleur, temps écoulé depuis le Dx initial, durée ou dose du tx préalable à l'imatinib</p> <p>Durée SSP méd. : A = 24,1 sem. (IC 95 % : 11,1-28,3) vs B = 6,0 sem. (IC 95 % : 4,4-9,9), HR=0,33 (IC 95 % : 0,24-0,47), p<0,0001</p> <p>SSP ≥ 26 sem. : A = 16 % (33/207), B = 1 % (1/105)</p> <p>Survie globale : en faveur de A, HR=0,49 (IC 95 % : 0,29-0,83), p=0,007</p> <p>Survie globale méd. : ≠ calculée</p>	<p>dose : A = 11 % (23/207), B = 0 %</p> <p>Arrêt du tx : A = 35 % (72/207), B = 68 % (71/105), principalement pour MP</p> <p>Grades 1-4 : A = 83 % (168/207), B = 59 % (60/105)</p> <p>Grades 3-4 : A = 20 % (40/207), B = 5 % (5/105)</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatigue (5 % vs 2 %) - lymphopénie (10 % vs 3 %) - neutropénie (10 % vs 0 %) - thrombocytopénie (5 % vs 0 %)

Dx : diagnostic; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; g : gramme; Hb : hémoglobine; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; jr : jour; l : litre; méd. : médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; p.o. : *per os*; RP : réponse partielle; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; tx : traitement; µl : microlitre; vs : versus.

11. ANNEXE III : Liste des auteurs et des réviseurs

11.1. Rédaction

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Dr Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

11.2. Révision externe

Dr Christian Carrier, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

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

Dr Rami Younan, chirurgien, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

11.3. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M^{me} Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament (à titre d'observatrice)

M^{me} Mariève Doucet, M.Sc., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

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

Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Dr^e Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine

Dr Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

12. ANNEXE IV

12.1. Dégagement de responsabilité

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

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

12.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les hématologues et oncologues médicaux, chirurgiens oncologues, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale du sunitinib dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales.

12.3. Conflit d'intérêts

Docteur Denis Soulières reçoit un octroi de recherche, sans droit de regard quant à l'utilisation, de la part de Pfizer Inc. et Novartis Pharmaceuticals Inc. Il est aussi membre d'un comité aviseur national de Pfizer Inc. et a agit à titre de conférencier pour Pfizer Inc. Il ne possède aucune action de Pfizer Inc.

12.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.