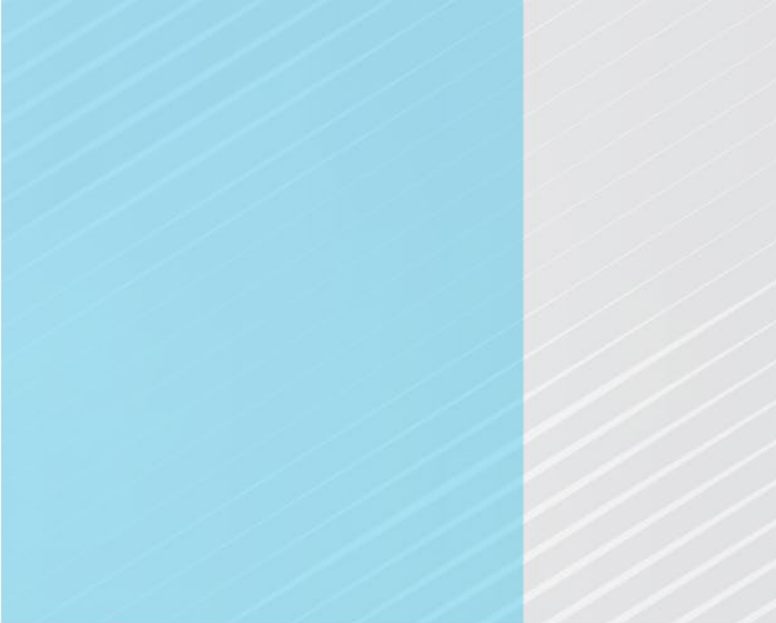


ÉTAT DES PRATIQUES

Utilisation en contexte québécois des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pour le traitement du cancer du poumon

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Utilisation en contexte québécois des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pour le traitement du cancer du poumon

Rédaction

Gino Boily
Kossi Thomas Golo
Aude-Christine Guédon
Camille Lehuédé
Samia Qureshi
Ferdaous Roussafi
Erin Strumpf

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Élisabeth Pagé
Catherine Truchon



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteurs principaux

Gino Boily, Ph. D.
Kossi Thomas Golo, Ph. D.
Aude-Christine Guédon, M. Sc., stat. ASSQ
Camille Lehuédé, Ph. D.
Samia Qureshi, M. Sc.
Ferdaous Roussafi, Ph. D.
Erin Strumpf, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Bureau de données clinico-administratives

Mike Benigeri, Ph. D.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Collaboratrices et collaborateur externes

D^{re} Nicole Bouchard, MD
D^r Alexis Bujold, MD
D^{re} Catherine Labbé, MD

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D. MBA

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-92045-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation en contexte québécois des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pour le traitement du cancer du poumon. État des pratiques rédigé par Gino Boily, Kossi Thomas Golo, Aude-Christine Guédon, Camille Lehuédé, Samia Qureshi, Ferdaous Roussafi et Erin Strumpf. Québec, Qc : INESSS; 2022. 109 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M. Laurent Azoulay, professeur agrégé, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail et Département d'oncologie, Université McGill

D^{re} Nicole Bouchard, pneumologue, CHUS – Hôpital Fleurimont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Catherine Labbé, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

D^{re} Jocelyne Martin, chirurgienne thoracique, CHUM

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Site Glen (CUSM)

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

Président

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

Vice-président

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CISSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Site Glen (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) (CHU de Québec – Université Laval)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Lecteur interne

Pour ce rapport, le lecteur interne est :

D^r Jean-François Boivin, professeur émérite, Épidémiologie et biostatistique, Université McGill

Lecteur et lectrice externes

Pour ce rapport, le lecteur et la lectrice externes sont :

M. Francis Vekeman, directeur associé (*managing partner*), Statlog

M^{me} Liliya Sinyavskaya, analyste sénior, Statlog

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôle relatif à l'objet de l'évaluation; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé chez les experts consultés et les membres des divers comités consultés.

Financement

M^{me} Samia Qureshi a reçu une bourse d'apprentissage en matière d'impact sur le système de santé financée par les Instituts de recherche en santé du Canada et par l'INESSS.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées pour les besoins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ACRONYMES	VII
GLOSSAIRE	XIII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	5
1.1 Objectifs.....	5
1.2 Questions d'évaluation	5
1.3 Sources des données.....	6
1.3.1 Services pharmaceutiques (SMED)	6
1.3.2 Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO).....	7
1.3.3 Services rémunérés à l'acte (SMOD)	7
1.3.4 Banque de données communes des urgences (BDCU)	7
1.3.5 Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA)	8
1.3.6 Centralab et banque Compilation des données de production des laboratoires de biologie médicale (CDLAB)	8
1.3.7 PharmaStat® (IQVIA ^{MC})	8
1.4 Création et mise à jour de la cohorte EGFR-ITK.....	8
1.5 Date du diagnostic.....	10
1.6 Traitements avec les EGFR-ITK.....	10
1.6.1 Traitement avec un EGFR-ITK – définition.....	10
1.6.2 Critères relatifs aux indications : stade et présence d'une mutation dans le gène <i>EGFR</i>	10
1.6.3 Date de début du traitement	10
1.7 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs	11
1.8 Nombre annuel de médecins qui ont prescrit des EGFR-ITK	11
1.9 Nombre annuel de tests de mutation du gène <i>EGFR</i>	11
1.10 Estimation du délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise	11
1.11 Estimation de l'ampleur des données manquantes relatives aux médicaments remboursés par les assureurs privés	12
1.12 Indications pour lesquelles la survie globale a été évaluée	12
1.13 Critères de sélection pour former les cohortes relatives aux indications évaluées.....	13
1.14 Étapes pour la sélection des cohortes relatives aux indications étudiées	13
1.14.1 Évaluation de la période couverte par l'assurance médicaments du Québec	13
1.14.2 Séquences d'utilisation des EGFR-ITK	14
1.14.3 Classement en fonction de la ligne associée au premier EGFR-ITK reçu	14
1.15 Validation visuelle des résultats de classement obtenus avec l'algorithme	21
1.16 Caractéristiques sociodémographiques	21

1.16.1	Âge et sexe	21
1.16.2	Indice de vulnérabilité matérielle	21
1.16.3	Nombre de comorbidités.....	22
1.17	Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK	22
1.18	Nombre de jours d'EGFR-ITK délivré par patient.....	22
1.19	Survie globale	22
1.20	Calcul de la durée médiane du suivi.....	23
1.21	Repérage de la littérature scientifique	24
1.21.1	Recherche de la littérature scientifique	24
1.21.2	Critères de sélection de la littérature scientifique.....	24
1.21.3	Sélection des articles.....	25
1.22	Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux rapportés dans les études publiées	25
1.23	Processus de validation scientifique.....	26
1.23.1	Approches basées sur la pratique clinique.....	26
1.23.2	Réplication de l'algorithme de classement des patients selon la ligne de traitement liée à l'EGFR-ITK visé	27
1.23.3	Consultation d'experts	27
1.23.4	Comité consultatif	27
1.23.5	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	27
1.23.6	Lecture externe.....	27
2	RÉSULTATS	28
2.1	Indications et critères de remboursement des EGFR-ITK au Québec.....	28
2.2	Portrait général de l'utilisation des EGFR-ITK.....	28
2.2.1	Cohorte EGFR-ITK	28
2.2.2	Nombre de tests effectués pour la détection de mutations dans le gène <i>EGFR</i>	29
2.2.3	Nombre de médecins qui ont prescrit le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib	30
2.2.4	Nombre de personnes qui ont reçu les EGFR-ITK évalués	31
2.3	Estimation du délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise	33
2.4	Estimation de l'ampleur des données manquantes (part du marché privé).....	34
2.5	Indications évaluées et classement des personnes de la cohorte EGFR-ITK selon la ligne de traitement des EGFR-ITK reçus.....	34
2.5.1	Couverture par l'assurance médicaments du Québec	35
2.5.2	Séquences des médicaments de type EGFR-ITK reçus.....	35
2.5.3	Détermination de la ligne de traitement palliatif du premier EGFR-ITK reçu	36
2.5.4	Repérage des personnes qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif (indication 3).....	37
2.5.5	Validation visuelle des résultats de classement obtenus avec l'algorithme	37
2.6	Revue de la littérature : nombre d'articles inclus pour les comparaisons indirectes.....	38
2.7	Géfitinib en première ligne de traitement palliatif	38

2.7.1	Sélection des patients.....	38
2.7.2	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs	39
2.7.3	Caractéristiques des personnes de la cohorte	40
2.7.4	Traitements reçus avant le géfitinib.....	42
2.7.5	Nombre de jours de géfitinib délivré par patient.....	42
2.7.6	Survie globale	43
2.7.7	Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées.....	44
2.8	Afatinib en première ligne de traitement palliatif.....	50
2.8.1	Sélection des patients.....	50
2.8.2	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs	51
2.8.3	Caractéristiques des personnes de la cohorte	52
2.8.4	Traitements reçus avant l'afatinib.....	54
2.8.5	Nombre de jours d'afatinib délivré par patient.....	54
2.8.6	Survie globale	55
2.8.7	Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées.....	56
2.9	Osimertinib, après un EGFR-ITK de première ou de deuxième génération reçu en première ligne	60
2.9.1	Sélection des patients.....	60
2.9.2	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs	61
2.9.3	Caractéristiques des personnes de la cohorte	62
2.9.4	Traitements reçus jusqu'au premier EGFR-ITK	64
2.9.5	Nombre de jours d'osimertinib délivré par patient.....	64
2.9.6	Survie globale	66
2.9.7	Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées.....	67
	DISCUSSION.....	72
	CONCLUSION ET CONSTATS.....	84
	RÉFÉRENCES.....	89
	ANNEXE A.....	97
	Codes de dénomination commune internationale (DCI) et numéro d'identification de drogue (DIN) des EGFR-ITK	97
	ANNEXE B.....	98
	Codes de chimiothérapie, de radiothérapie et de chirurgie de résection pulmonaires.....	98
	ANNEXE C.....	104
	Codes des traitements au cerveau	104
	ANNEXE D.....	106
	Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	106
	ANNEXE E.....	109
	Diagramme de flux de la sélection des articles.....	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Différences entre les ECRA et les ECRS	3
Tableau 2	Critères PICO pour la sélection des articles pertinents	25
Tableau 3	Indications et critères de remboursement pour le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib au Québec.....	28
Tableau 4	Profils d'utilisation des EGFR-ITK	36
Tableau 5	Nombre de patients selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu	37
Tableau 6	Vérification visuelle des résultats de classement de l'algorithme selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK.....	38
Tableau 7	Caractéristiques des personnes de la cohorte géfitinib – 1 ^{re} ligne	41
Tableau 8	Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication géfitinib – 1 ^{re} ligne	45
Tableau 9	Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu le géfitinib au Québec avec celles des patients inclus dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription	49
Tableau 10	Caractéristiques des personnes de la cohorte afatinib – 1 ^{re} ligne	53
Tableau 11	Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication afatinib – 1 ^{re} ligne.....	57
Tableau 12	Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu l'afatinib au Québec avec celles des patients inclus dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription	59
Tableau 13	Caractéristiques des patients de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK.....	63
Tableau 14	Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication osimertinib – post-EGFR-ITK.....	68
Tableau 15	Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu l'osimertinib au Québec avec celles des patients inclus dans l'ECRA utilisée comme preuve dans l'évaluation de l'INESSS aux fins d'inscription.....	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Traitements en intention curative et palliative qui peuvent potentiellement précéder une thérapie avec un EGFR-ITK	15
Figure 2	Algorithme de classement selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu	19
Figure 3	Diagramme de la sélection et du suivi des personnes de la cohorte EGFR-ITK	29
Figure 4	Nombre annuel de tests pour la détection de mutations dans le gène <i>EGFR</i> (exons 18-21) par technique d'amplification des acides nucléiques	30
Figure 5	Nombre annuel de médecins qui ont prescrit un EGFR-ITK à au moins une personne	31
Figure 6	Nombre de personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont reçu le géfitinib, l'afatinib et/ou l'osimertinib	32
Figure 7	Nombre annuel de personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont commencé un traitement avec le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib.....	33
Figure 8	Diagramme de sélection des personnes pour l'analyse de la survie globale — indication géfitinib – 1 ^{re} ligne	39

Figure 9	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs de géfitinib en première ligne de traitement palliatif.....	40
Figure 10	Traitements reçus avant le géfitinib	42
Figure 11	Distribution selon le nombre de jours de géfitinib délivré en première ligne de traitement palliatif.....	43
Figure 12	Survie globale des patients qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif.....	44
Figure 13	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription	47
Figure 14	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA et les ECRS retenues.....	50
Figure 15	Diagramme de sélection des patients pour l'analyse de la survie globale de l'indication afatinib – 1 ^{re} ligne de traitement palliatif	51
Figure 16	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs d'afatinib en première ligne de traitement palliatif.....	52
Figure 17	Traitements reçus avant l'afatinib	54
Figure 18	Distribution selon le nombre de jours d'afatinib délivré en première ligne de traitement palliatif.....	55
Figure 19	Survie globale des patients qui ont reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif.....	56
Figure 20	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription	58
Figure 21	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA et les ECRS retenues.....	60
Figure 22	Diagramme de sélection des patients pour l'analyse de la survie globale de l'indication osimertinib – post-EGFR-ITK.....	61
Figure 23	Nombre annuel de nouveaux utilisateurs d'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne	62
Figure 24	Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK et médicament EGFR-ITK reçu en première ligne	65
Figure 25	Distribution selon le nombre de jours d'osimertinib délivré après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne	66
Figure 26	Survie globale des patients qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne	67
Figure 27	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription	69
Figure 28	Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans l'ECRA et les ECRS retenues qui ont évalué l'osimertinib	71

RÉSUMÉ

L'INESSS a entrepris un vaste chantier en trois volets ayant pour objectif d'explorer le potentiel des données clinico-administratives comme levier d'amélioration des pratiques en cancérologie [INESSS, 2021b]. Les présents travaux font référence au volet portant sur l'évaluation de la valeur des thérapies innovantes en contexte réel québécois.

L'objectif principal était d'estimer la survie globale des personnes qui reçoivent un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) (EGFR-ITK; géfitinib, afatinib ou osimertinib) pour le traitement du cancer du poumon, dans trois indications, et de déterminer si ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans les études publiées. Le projet avait aussi pour objectifs de dresser un portrait de l'utilisation des EGFR-ITK au Québec, d'apprécier ces résultats en fonction des recommandations pour la pratique clinique et de données publiées, et de proposer certaines pistes d'amélioration des pratiques. Finalement, les travaux visaient à mieux comprendre les possibilités, les limites et les enjeux liés à ce type d'évaluation en contexte réel de soins.

Pour ce faire, une cohorte globale constituée des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019 a d'abord été créée. Ensuite, trois cohortes correspondant aux indications d'intérêt ont été constituées, notamment par le biais d'un algorithme de classement en fonction de la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu.

Les travaux réalisés montrent qu'il est possible de dresser un portrait de l'utilisation de certaines thérapies innovantes et d'estimer leur valeur en contexte réel québécois à l'aide des banques de données clinico-administratives (BDCA). Cependant, cette exploration met aussi en évidence que certains renseignements utiles ne sont pas disponibles, ce qui pose des limites quant aux types de thérapies et aux indications qui peuvent être évaluées, de même qu'aux méthodes d'évaluation qui peuvent être appliquées. Seuls les médicaments délivrés en pharmacies communautaires et remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec peuvent être évalués avec les BDCA. De plus, les médicaments qui se prêtent le mieux à ce type d'évaluation sont ceux dont les indications sont restreintes à un nombre limité de situations cliniques et dont le remboursement est bien encadré.

Par ailleurs, il apparaît qu'un délai relativement important peut être nécessaire avant d'obtenir des résultats d'une précision raisonnable de la survie globale médiane.

Les constats qui se dégagent des présents travaux sont énumérés ci-dessous. Ceux-ci ne concernent que les personnes pour qui les EGFR-ITK ont été remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec.

Portrait général de l'utilisation des EGFR-ITK¹ au Québec entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019

- En date du 31 mars 2019, 679 personnes avaient reçu au moins un médicament de type EGFR-ITK.
- En 2018-2019, l'année financière la plus récente avec des données complètes :
 - 4 375 tests de mutation dans le gène *EGFR* ont été effectués dans les laboratoires du Québec;
 - 199 médecins ont prescrit au moins un EGFR-ITK;
 - 217 personnes ont commencé une thérapie avec un EGFR-ITK.

Utilisation des EGFR-ITK au Québec dans les trois indications évaluées

Nombres et caractéristiques des personnes

- Aux dates butoirs d'inclusion des patients (31 mars 2019) et du suivi (prise d'EGFR-ITK et survie; 31 mars 2020) :
 - 457 personnes avaient commencé une thérapie avec le géfitinib en première ligne de traitement palliatif;
 - 80 personnes avaient commencé une thérapie avec l'afatinib dans la même intention;
 - 119 personnes avaient commencé une thérapie avec l'osimertinib, après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif.
- Les femmes ont été proportionnellement plus nombreuses que les hommes à recevoir le géfitinib (68,5 %), l'afatinib (60,0 %) ou l'osimertinib (70,6 %), ce qui est concordant avec les données publiées sur la fréquence des mutations de l'*EGFR* chez les hommes et les femmes.
- Les personnes de 80 ans ou plus ont eu accès aux EGFR-ITK; celles-ci représentent une proportion de 7,5 % à 20,2 % des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK, selon l'indication. Des personnes qui avaient jusqu'à 93 ans ont commencé une thérapie avec un EGFR-ITK. Alors que la toxicité peut être un frein à l'utilisation de la chimiothérapie chez des personnes aussi âgées, des données probantes appuient l'utilisation des EGFR-ITK chez ces patients.
- Selon l'indication, de 70 % à 77 % des personnes avaient entre 0 et 9 comorbidités, et environ 7 % à 10 % avaient 15 comorbidités ou plus.

¹ Incluent le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib, et excluent l'erlotinib et le dacomitinib.

Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK

- L'EGFR-ITK a été le premier traitement reçu après le diagnostic de cancer du poumon chez 40,7 % des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne et chez 31,3 % des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne.
- Une proportion de 22,3 % des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne et de 12,5 % des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne avaient été traitées par chirurgie de résection pulmonaire antérieurement. Dans les études retenues, cette proportion varie entre 10 % et 41 %.
- Le géfitinib a été la thérapie reçue en première ligne chez plus des trois quarts des personnes (77 %) qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK en première ligne.

Nombre de jours d'EGFR-ITK délivré

- La médiane du nombre de jours d'EGFR-ITK délivré en pharmacie communautaire par patient a varié entre 274,5 et 300 jours (9,0 et 9,9 mois), selon l'indication. Le nombre de jours d'EGFR-ITK délivré le plus long (maximum) a été observé avec le géfitinib (2 400 jours ou 6,6 ans).
- À titre indicatif, la médiane du nombre de jours de géfitinib ou d'osimertinib délivré est très similaire aux médianes de la survie sans progression rapportées dans les études pivots, mais l'écart entre ces deux paramètres est un peu plus grand pour l'afatinib. Même si le nombre de jours de médicament délivré peut, dans certaines situations, être semblable à celui de la survie sans progression, ces paramètres ne sont pas équivalents.

Survie globale des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK et comparaison avec les résultats des études publiées

- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif est de 18,9 mois (IC 95 % 16,3 – 21,9). Compte tenu des marges d'erreur, ce résultat suggère que la survie globale obtenue au Québec :
 - n'est pas différente de celle d'IPASS, l'une des deux études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de celle de la plupart des études retenues pour la comparaison.

- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif est de 26,6 mois (IC 95 % 13,7 – non évaluable). Toutefois, les données sont encore immatures, et cette valeur pourrait changer de façon importante avec une durée de suivi plus longue. Selon l'estimation actuelle, ce résultat suggère que la survie globale au Québec :
 - n'est pas différente de celle de LUX-Lung 3 et de LUX-Lung 6, les deux études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de celle de toutes les études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) et de celle de la plupart des études en contexte réel de soins (ECRS) publiées.
- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif est de 19,9 mois (IC 95 % 17,4 – non évaluable). Toutefois, les données sont encore immatures et cette valeur pourrait changer de façon importante avec une durée de suivi plus longue. Selon l'estimation actuelle, ce résultat suggère que la survie globale au Québec :
 - est plus faible que celle d'AURA3, l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de la plupart des résultats des études qui ont évalué le médicament dans un contexte réel.

Appréciation de l'état des pratiques au Québec et pistes d'amélioration

- Le nombre attendu de personnes qui devraient recevoir un EGFR-ITK annuellement n'est pas connu, et il n'est pas possible de l'estimer avec l'information disponible.
- Dans le contexte québécois, les EGFR-ITK semblent procurer des résultats attendus ou, du moins, similaires à ceux obtenus en contexte réel dans d'autres régions du monde. Ainsi, il importe de réitérer que les EGFR-ITK doivent être offerts à tous les patients admissibles, selon les indications reconnues (voir [section 2.1](#) et [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#)).
- Pour une faible proportion des patients, des EGFR-ITK ont été prescrits dans une ligne ou une séquence de traitement non reconnue au Québec et non recommandée selon les [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#). Notamment, le géfitinib ou l'afatinib a été prescrit en deuxième ligne de traitement après une chimiothérapie palliative à certains patients, et ils ont été utilisés dans des lignes de traitement successives chez d'autres.

- Les analyses suggèrent qu'environ 5 ans ont été nécessaires avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise. Certains cliniciens semblent toutefois avoir été particulièrement proactifs pour intégrer l'osimertinib à leur pratique. Quelques pistes devraient être envisagées pour accélérer l'accès aux nouvelles thérapies, plus particulièrement lorsque les critères d'admissibilité s'appuient sur de nouveaux paradigmes :
 - prévoir des corridors de services pour faciliter l'accès aux tests compagnons dans toutes les régions du Québec, de même que des ressources pour livrer les résultats dans un délai approprié;
 - améliorer la diffusion de l'information sur la disponibilité des nouvelles thérapies auprès des gestionnaires et des cliniciens;
 - favoriser la diffusion de cette même information aux patients et associations de patients.

Éléments à prendre en considération concernant l'évaluation des thérapies en contexte réel québécois

- Deux principaux éléments doivent être pris en considération quant à la faisabilité d'évaluer une thérapie en contexte réel québécois :
 - La disponibilité des données requises pour l'évaluation.

Ces données doivent permettre :

- de repérer de façon sensible et spécifique les personnes qui ont reçu la thérapie, de même que celles qui ont reçu le traitement comparateur, le cas échéant;
- le calcul du paramètre d'évaluation décisionnel;
- le choix d'un devis valable et de critères pour conclure.

- Disposer d'un délai réaliste pour obtenir des résultats d'une précision acceptable en fonction de l'objectif de l'évaluation.

Ce délai dépend, notamment :

- du nombre de personnes qui reçoivent la thérapie et pour qui l'information est disponible;
- du délai de survenue de l'événement relatif au paramètre d'évaluation;
- de l'ampleur de l'effet de la thérapie expérimentale par rapport au traitement comparateur, le cas échéant.

Perspectives

Le troisième volet de ce chantier exploratoire est en cours. Il a pour objectifs de caractériser les trajectoires cliniques qu'empruntent les personnes atteintes d'un cancer du poumon dans le contexte réel québécois, d'apprécier ces trajectoires en fonction des recommandations pour la pratique clinique et de relever les pratiques hétérogènes, le cas échéant. À terme, les résultats les plus utiles des trois volets de ce projet pourront être mis à jour sur une base régulière, d'autres questions visant à améliorer les soins pourront être abordées et les méthodes développées pour l'étude du cancer du poumon pourront éventuellement être adaptées à d'autres types de cancer.

SUMMARY

Use of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors for the treatment of lung cancer in the Québec context

INESSS has undertaken a major three-part project to explore the potential of clinical administrative data as a lever for improving cancer care practices [INESSS, 2021]. The present work concerns the part dealing with the assessment of the value of innovative therapies in the Québec real-world context. The primary objective was to estimate overall survival in patients receiving an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI; gefitinib, afatinib or osimertinib) for the treatment of lung cancer in three indications and to determine whether these results are similar to those reported in published studies. The project's objectives also included providing a picture of the use of EGFR-TKIs in Québec, assessing these results in relation to the clinical practice recommendations and published data, and proposing certain avenues for improving practices. Lastly, the work sought to better understand the possibilities, limitations and issues related to this type of assessment in the real-world care context.

For this purpose, a global cohort of patients who received an EGFR-TKI between April 1, 2001 and March 31, 2019 was first created. Then, three cohorts corresponding to the indications of interest were created, specifically, with the use of a classification algorithm according to the line of treatment of the first EGFR-TKI received.

The work carried out shows that it is possible to provide a picture of the use of certain innovative therapies and to estimate their value in the Québec real-world context using clinical administrative databases (CADB). However, this exploration also shows that certain useful data are not available, which poses limitations regarding the types of therapies and the indications that can be evaluated and the evaluation methods that can be used. Only drugs dispensed in community pharmacies and covered by Québec's public prescription drug insurance plan can be evaluated with the CADBs. In addition, the drugs that lend themselves best to this type of evaluation are those whose indications are confined to a limited number of clinical situations and whose coverage is well defined.

Furthermore, it appears that it may take a relatively long time to obtain reasonably accurate results concerning median overall survival.

The findings from the present work are listed below. They concern only patients whose EGFR-TKIs were covered by Québec's public prescription drug insurance plan.

General overview of EGFR-TKI² use in Québec between April 1, 2001 and March 31, 2019

- As at March 31, 2019, 679 patients had received at least one EGFR-TKI.
- In 2018-2019, the most recent fiscal year with complete data:
 - 4375 EGFR gene mutation tests were performed in Québec laboratories;
 - 199 physicians prescribed at least one EGFR-TKI;
 - 217 patients started therapy with an EGFR-TKI.

Use of EGFR-TKIs in Québec for the three indications of interest

Patient numbers and characteristics

- As at the patient inclusion (March 31, 2019) and follow-up (EGFR-TKI use and survival; March 31, 2020) cut-off dates:
 - 457 had started therapy with gefitinib as first-line palliative treatment;
 - 80 had started therapy with afatinib with the same intent;
 - 119 had started therapy with osimertinib, after another EGFR-TKI given as first-line palliative therapy.
- A higher proportion of women than men received gefitinib (68.5%), afatinib (60.0%) or osimertinib (70.6%), which is consistent with published data on the frequency of EGFR mutations in men and women.
- Patients aged 80 years and older had access to EGFR-TKIs. They accounted for 7.5% to 20.2% of the patients who received an EGFR-TKI, depending on the indication. Patients up to 93 years of age started therapy with an EGFR-TKI. While toxicity may be a barrier to the use of chemotherapy in patients this old, there is evidence to support the use of EGFR-TKIs in these patients.
- Depending on the indication, 70% to 77% of the patients had between 0 and 9 comorbidities, and about 7% to 10% had 15 or more comorbidities.

Treatments received before the first EGFR-TKI

- An EGFR-TKI was the first treatment administered after a lung cancer diagnosis in 40.7% of the patients who received first-line gefitinib and in 31.3% of those who received first-line afatinib.
- 22.3% of the patients who received first-line gefitinib and 12.5% of those who received first-line afatinib had previously been treated with lung resection surgery. In the selected studies, this proportion ranged from 10% to 41%.
- Gefitinib was the first-line therapy for more than three-quarters (77%) of the patients who received osimertinib after another EGFR-TKI as first-line therapy.

² Include gefitinib, afatinib and osimertinib, and exclude erlotinib and dacomitinib.

Number of days of EGFR-TKI dispensed

- The median number of days of EGFR-TKI dispensed in community pharmacies per patient ranged from 274.5 to 300 days (9.0 to 9.9 months), depending on the indication. The longest number of days of EGFR-TKI dispensed (maximum) was observed with gefitinib (2400 days, or 6.6 years).
- As an indication, the median number of days for which gefitinib or osimertinib was dispensed was very similar to the medians for progression-free survival reported in the pivotal studies, but the difference between these two endpoints was somewhat greater for afatinib. Although the number of days of medication dispensed may, in some situations, be similar to that for progression-free survival, these endpoints are not equivalent.

Overall survival in patients who received an EGFR-TKI and comparison with published study results

- Median overall survival for those who received gefitinib as first-line palliative therapy was 18.9 months (95% CI: 16.3 - 21.9). Taking the margins of error into account, this result suggests that the overall survival achieved in Québec:
 - Was not different from that in IPASS, one of the two studies submitted to INESSS for an evaluation for coverage purposes;
 - Was not different from that in most of the studies selected for the comparison.
- Median overall survival in the patients who received afatinib as first-line palliative therapy was 26.6 months (95% CI: 13.7 - not evaluable). However, the data are still immature, and this value could change significantly with a longer follow-up. According to the current estimate, this result suggests that overall survival in Québec:
 - Is not different from that in LUX-Lung 3 or LUX-Lung 6, the two studies submitted to INESSS for an evaluation for coverage purposes;
 - Is not different from that in all the randomized controlled trials (RCTs) and most of the published real-world studies (RWSs).
- Median overall survival in the patients who received osimertinib after another EGFR-TKI as first-line palliative therapy was 19.9 months (95% CI: 17.4 - not evaluable). However, the data are still immature, and this value could change significantly with a longer follow-up. According to the current estimate, this result suggests that overall survival in Québec:
 - Is lower than that in AURA3, the study submitted to INESSS for an evaluation for coverage purposes;
 - Is not different from most of the results of the studies that have evaluated this drug in a real-world setting.

Assessment of the state of Québec practice and avenues of improvement

- The expected number of patients who would need to receive an EGFR-TKI annually is not known, and it cannot be estimated with the available data.
- In the Québec context, EGFR-TKIs appear to provide expected results or at least results similar to those obtained in real-world settings in other parts of the world. Thus, it is important to reiterate that EGFR-TKIs should be offered to all eligible patients in line with the recognized indications (see [Section 2.1](#) and [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#)).
- For a small proportion of the patients, EGFR-TKIs were prescribed in a line or sequence of treatment not recognized in Québec and not recommended in the [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#). In particular, gefitinib or afatinib was prescribed to some patients as second-line treatment after palliative chemotherapy, and they were used as successive lines of treatment in others.
- The analyses suggest that it took about 5 years before EGFR-TKIs were fully integrated into Québec practice. However, some clinicians seem to have been particularly proactive in integrating osimertinib into their practice. A few avenues should be considered to speed up access to novel therapies, especially when the eligibility criteria are based on new paradigms:
 - Provide service corridors to facilitate access to companion tests in all regions of Québec and resources for providing the results in a timely manner;
 - Improve the dissemination of information on the availability of novel therapies to administrators and clinicians;
 - Promote the dissemination of this information to patients and patient associations.

Elements to be taken into consideration regarding the evaluation of therapies in the Québec real-world context

- Two main elements should be taken into consideration regarding the feasibility of evaluating a therapy in the Québec real-world context:
 - The availability of the data required for the evaluation.

These data should enable one to:

- Sensitively and specifically identify those who have received the therapy and those who have received the comparator treatment, if applicable;
- Calculate the decisional endpoint;
- Choose a valid design and criteria for drawing conclusions.

- Having a realistic timeframe for obtaining results with acceptable accuracy according to the purpose of the evaluation.

This timeframe will depend mainly on:

- The number of patients who receive the therapy and for whom data are available;
- The time to the occurrence of the endpoint event;
- The effect size of the experimental therapy relative to the comparator treatment, if applicable.

Outlook

The third part of this exploratory project is underway. Its objectives are to characterize the clinical trajectories of lung cancer patients in the Québec real-world context, to assess these trajectories relative to the clinical practice guidelines, and to identify any heterogeneous practices. In time, the most useful results of the three parts of this project can be updated on a regular basis, other questions aimed at improving care can be addressed, and the methods developed for the study of lung cancer can possibly be adapted for other types of cancer.

SIGLES ET ACRONYMES

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ALK-ITK	Inhibiteur de la tyrosine kinase de l'ALK
BDCA	Banque de données clinico-administratives
BDCU	Banque de données communes des urgences
CCA	Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux
CCI	Classification canadienne des interventions
CDLAB	Compilation des données de production des laboratoires de biologie médicale
CIM-9	Classification internationale des maladies, version 9
CIM-10	Classification internationale des maladies, version 10
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CPPC	Cancer du poumon à petites cellules
DCI	Dénomination commune internationale
DIN	Numéro d'identification de drogue (<i>drug identification number</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRA	Étude contrôlée à répartition aléatoire
ECRS	Étude en contexte réel de soins
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
EGFR-ITK	Inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR
FIPA	Fichier d'inscription des personnes assurées
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITK	Inhibiteur de la tyrosine kinase
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
NAM	Numéro d'assurance maladie
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec (la Régie)
SBRT	Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (<i>stereotactic body radiation therapy</i>)
SCC	Société canadienne du cancer
SMED	Services pharmaceutiques
SMOD	Services rémunérés à l'acte

GLOSSAIRE

Chimiothérapie adjuvante

Chimiothérapie administrée à une personne après la résection complète de sa tumeur. L'objectif de ce traitement est de prévenir la récurrence.

Chimiothérapie néoadjuvante

Chimiothérapie administrée avant la résection de la tumeur par chirurgie, dans l'objectif de diminuer son volume, d'en faciliter la résection et ainsi de prévenir la récurrence.

Indice de vulnérabilité matérielle

Variable écologique qui tient compte du taux de chômage, du revenu médian et de la faible scolarité, calculée à partir des données du recensement de 2016.

Intention de traitement

Dans le contexte des présents travaux, l'intention de traitement fait référence à l'objectif du traitement, soit curatif ou palliatif.

Ligne de traitement

Dans le contexte des présents travaux, la ligne de traitement correspond à la séquence dans laquelle un traitement est administré parmi tous les traitements reçus pour la même intention (curative ou palliative).

Survie globale

Délai entre une date initiale de référence (p. ex. la date du début de la prise d'un médicament) et le décès, toutes causes confondues.

Survie nette

Probabilité de survie qui serait observée dans l'hypothèse où le cancer à l'étude serait la seule cause possible de décès (c'est-à-dire la survie dans la mesure où le cancer à l'étude est concerné) [SCC, 2019].

INTRODUCTION

Cancer du poumon – Mise en contexte

Le cancer du poumon est la néoplasie la plus souvent diagnostiquée et la plus mortelle au Québec. Selon les projections de la Société canadienne du cancer (SCC), en 2021, 8 900 personnes auront reçu un diagnostic de cancer du poumon au Québec et 6 400 personnes seront décédées de ce cancer [SCC, 2021]. Le pronostic du cancer du poumon est sombre. Au Canada, le taux de survie nette à 5 ans est de 22 %.

L'INESSS a récemment créé une cohorte de personnes atteintes d'un cancer du poumon à partir de données clinico-administratives. Selon les analyses réalisées avec cette cohorte, en 2016, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec a été de 9 752, et le nombre de décès de 6 847 [INESSS, 2021b]. La médiane de la survie globale chez les personnes qui ont reçu leur diagnostic en 2014-2016 a été de 12,2 mois, et le taux de survie globale à 5 ans, de 24,1 % (méthode de Kaplan-Meier).

Sur le plan histologique, le cancer du poumon peut être classé en deux principales catégories : le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), qui représente 88 % des cancers du poumon, et le cancer du poumon à petites cellules (CPPC), qui compte pour 12 % des cas [SCC, 2020]. Les CPNPC se subdivisent en trois principaux sous-types histologiques, soit l'adénocarcinome (48 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (20 %) et le carcinome à grandes cellules (1 %). Environ 20 % des cancers du poumon sont des CPNPC de type non spécifié; cette proportion tend toutefois à diminuer, selon des experts.

Le cancer du poumon est souvent diagnostiqué à un stade tardif. Au Canada, la distribution des personnes atteintes de cette maladie en fonction des stades I, II, III et IV est respectivement de 20,8 %, 8,2 %, 19,5 % et 49,5 % (stade inconnu : 2,0 %) [SCC, 2020].

Lorsque la maladie est de stade précoce (stades I-II), la chirurgie est le traitement préconisé; certains cas de stade IIIA sont également admissibles à la chirurgie [INESSS et GÉOQ, 2020; INESSS et GÉOQ, 2014]. Cette intervention peut être adjointe à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Lorsque l'état de santé général de la personne ne lui permet pas d'être opérée, la radiothérapie est l'option indiquée. Chez les personnes qui présentent un cancer de stade III (localement avancé), la chimioradiothérapie est le traitement privilégié dans la plupart des situations, suivie d'une immunothérapie avec le durvalumab. Pour les personnes qui présentent une maladie de stade avancé (stade métastatique ou localement avancée, sans option de traitement curatif), diverses thérapies systémiques palliatives peuvent être administrées. Le choix de la thérapie systémique palliative est déterminé en fonction de plusieurs facteurs, dont le type histologique, l'état de santé général de la personne et les résultats de tests de biomarqueurs. Les biomarqueurs recherchés en lien avec les médicaments remboursés sont la présence d'une mutation dans le gène *EGFR*, la présence d'un réarrangement impliquant les gènes *ALK* ou *ROS1* et la proportion des cellules cancéreuses exprimant la protéine PD-L1.

Depuis 2011, en présence d'une mutation activatrice dans l'*EGFR*, le traitement standard est la thérapie ciblée avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant l'*EGFR* (EGFR-ITK) [INESSS et GÉOQ, 2020; INESSS et GÉOQ, 2014]. Une telle mutation est observée dans environ 10 % à 15 % des cas de CPNPC de type adénocarcinome (40 % à 50 % en Asie) [Westover *et al.*, 2018]. Les mutations dans le gène *EGFR* entraînent la synthèse d'un récepteur dont l'activité kinase ne dépend plus de la liaison à son ligand (activité constitutive) [Prabhakar, 2015]. Cette signalisation non contrôlée de l'*EGFR* favorise le développement du cancer en stimulant la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'envahissement local et à distance des cellules tumorales. Les EGFR-ITK inhibent l'activité kinase de l'*EGFR* et bloquent ainsi les effets oncogènes associés. Les délétions dans l'exon 19 et la substitution L858R dans l'exon 21 comptent pour un total de 90 % des mutations dans l'*EGFR* [Westover *et al.*, 2018]. La substitution T790M est rarement détectée chez les personnes qui n'ont jamais reçu un EGFR-ITK. Cependant, elle est souvent associée à la résistance au traitement car elle est observée chez environ 50 % à 60 % des personnes dont la maladie progresse après un traitement avec un EGFR-ITK de première et deuxième génération.

L'arrivée des EGFR-ITK dans la pratique clinique représente une avancée importante en ce qui concerne le traitement des personnes atteintes d'un cancer du poumon.

Globalement, en première intention de traitement, le géfitinib, un EGFR-ITK de première génération, et l'afatinib, un EGFR-ITK de deuxième génération, ont été associés à des taux de réponse objective qui varient de 52 % à 85 % et à une diminution du risque instantané de progression ou de décès de 42 % à 72 % (HR : 0,28 à 0,58) par rapport aux protocoles standards de chimiothérapie (voir le tableau des principaux résultats des études contrôlées à répartition aléatoire [ECRA] : [INESSS et GÉOQ, 2020]). Aucune ECRA n'a toutefois pu démontrer un avantage de survie globale avec ces thérapies, possiblement parce qu'une proportion importante des patients des groupes témoins (chimiothérapie) ont reçu un EGFR-ITK après la progression, ce qui peut avoir amoindri l'écart de la survie globale entre les groupes expérimental et témoin. Dans ces études, les médianes de la survie globale observées dans les groupes expérimentaux qui ont reçu le géfitinib ou l'afatinib varient de 20,1 à 34,9 mois [INESSS, 2020].

L'osimertinib, un EGFR-ITK de troisième génération, est le plus récent médicament de cette classe à avoir été introduit dans la pratique clinique au Québec (2018). Après l'utilisation d'un EGFR-ITK de première ou de deuxième génération, un avantage de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie, en deuxième intention de traitement, a été rapporté lorsque la tumeur présentait la mutation de substitution T790M (HR = 0,30) [Mok *et al.*, 2017]. L'osimertinib est également indiqué et remboursé au Québec en première intention depuis décembre 2019, sans restriction quant au type de mutation observé [RAMQ, 2021]; cette option est maintenant privilégiée dans la pratique. Un avantage de survie sans progression par rapport au géfitinib ou à l'erlotinib a été observé dans cette intention de traitement (HR = 0,46), de même qu'un avantage de survie globale (HR = 0,80) [Ramalingam *et al.*, 2020; Soria *et al.*, 2018]. Des médianes de survie globale de 26,8 mois en deuxième ligne et de 38,6 mois en première ligne ont été observées dans les groupes expérimentaux (osimertinib) des études AURA3 et FLAURA, respectivement [Papadimitrakopoulou *et al.*, 2020; Ramalingam *et al.*, 2020].

Évaluation de la valeur des EGFR-ITK en contexte réel

L'ECRA est reconnue comme étant le devis de référence pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie. Ce devis permet de réduire au minimum les risques de biais, notamment par la répartition aléatoire des participants et le déroulement général de l'étude selon un protocole préétabli [Kim *et al.*, 2018; Monti *et al.*, 2018]. De plus, la sélection des patients est souvent faite selon des critères stricts pour obtenir une population homogène et, ainsi, diminuer la variance statistique. Cependant, la nature contrôlée de l'ECRA peut aussi limiter la validité externe, car les conditions de pratique en contexte réel sont moins rigides et plus variables, et parce que la population traitée est souvent plus hétérogène. L'étude en contexte réel de soins (ECRS), quant à elle, reflète mieux l'efficacité dans le contexte clinique réel que l'ECRA. Toutefois, elle est plus sujette aux biais que l'ECRA lorsqu'il s'agit d'inférer la nature causale d'un traitement pour expliquer l'effet observé, même si diverses méthodes existent pour atténuer ces biais. Du fait de leurs avantages et inconvénients, certains auteurs considèrent les ECRA et les ECRS comme complémentaires [Kim *et al.*, 2018; Nordon *et al.*, 2016].

Le [tableau 1](#) présente certaines caractéristiques qui diffèrent entre l'ECRA et l'ECRS; ces éléments sont susceptibles d'influer sur les résultats [Kim *et al.*, 2018]. La différence entre l'efficacité mesurée dans un ECRA (*efficacy*) et celle mesurée dans une ECRS (*effectiveness*) fait référence à l'*efficacy – effectiveness gap*, traduit ici comme l'écart entre l'efficacité en contexte d'étude clinique et l'efficacité en contexte réel de soins [Monti *et al.*, 2018; Nordon *et al.*, 2016].

Tableau 1 Différences entre les ECRA et les ECRS

Caractéristique	ECRA	ECRS
Objectif	Efficacité en contexte d'étude clinique (<i>efficacy</i>)	Efficacité en contexte réel de soins (<i>effectiveness</i>)
Contexte	Contexte expérimental	Contexte réel de soins
Suivi	Prédéterminé, selon le protocole	Selon la pratique en contexte réel
Traitement	Schéma fixe	Schéma variable
Population	Homogène, relatif aux critères d'admissibilité préétablis	Hétérogène, selon le jugement des médecins, en contexte réel
Médecin traitant	Investigateurs	Divers praticiens
Comparateur	Placébo / interventions alternatives sélectives	Options de traitement diverses
Surveillance des patients (évaluation, contrôle)	Continue, selon le protocole préétabli	Variable

ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; ECRS : étude en contexte réel de soins.

Tableau adapté de Kim *et al.*, 2018.

Un intérêt de plus en plus marqué est observé à l'échelle mondiale en ce qui concerne l'utilisation des preuves en contexte réel dans le cadre de l'évaluation des technologies de la santé. Cette approche s'avère particulièrement intéressante dans le contexte des maladies rares, pour compléter la preuve apportée par de petites études

prospectives, pour étendre l'indication d'une intervention à certaines sous-populations ou pour évaluer la valeur d'une intervention en contexte réel, après sa mise en marché et son intégration dans la pratique [HAS, 2021; NICE, 2021; Chan *et al.*, 2020; Tadrous *et al.*, 2020; FDA, 2017].

Au Québec, l'INESSS est responsable de l'évaluation des nouveaux médicaments et fait une recommandation au ministre de la Santé et des Services sociaux quant à son inscription sur les listes des médicaments remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec [INESSS, 2021c]. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité d'une thérapie est faite la plupart du temps par l'évaluation des résultats d'au moins une ECRA soumise à l'INESSS par le fabricant. Dans l'éventualité où l'efficacité en contexte réel d'un médicament serait moindre que celle obtenue en contexte d'étude clinique, cela pourrait signifier que la valeur que représente la thérapie pour la population du Québec n'est pas à la hauteur de la valeur appréciée lors de l'évaluation, ce qui pourrait justifier de revoir la décision ou les modalités de remboursement du médicament.

L'INESSS a récemment entrepris un projet, en trois volets, ayant pour objectif d'explorer le potentiel d'utilisation des données clinico-administratives, issues de la pratique en contexte réel de soins, comme levier d'amélioration des pratiques en oncologie [INESSS, 2021b]. Les présents travaux concernent le volet sur l'évaluation de la valeur des thérapies innovantes dans le contexte clinique québécois. Ils brossent un portrait de l'utilisation en contexte réel des EGFR-ITK pour le traitement du cancer du poumon de stade avancé, avec comme principal objectif de déterminer si la durée de la survie globale obtenue au Québec avec ces médicaments est comparable à celle obtenue dans les ECRA et les ECRS publiées. Ces travaux ont aussi pour but de mieux comprendre les possibilités, les limites et les enjeux liés à ce type d'évaluation.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Objectifs

Ce projet poursuit trois objectifs généraux :

- Brosser un portrait québécois de l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-ITK) pour le traitement du CPNPC de stade avancé présentant une mutation activatrice dans le gène *EGFR*.
- Apprécier les résultats du Québec en fonction des recommandations pour la pratique clinique et des résultats observés dans d'autres régions du monde.
- Mieux comprendre les possibilités, les limites et les enjeux liés à l'évaluation de la valeur des thérapies innovantes dans le contexte réel de soins.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Décrire le nombre de tests de mutation de l'*EGFR* réalisés au Québec.
- Au regard de l'ensemble des personnes qui ont reçu au moins un traitement avec un EGFR-ITK :
 - décrire le nombre d'utilisateurs d'EGFR-ITK et le nombre de médecins qui ont prescrit des EGFR-ITK;
 - estimer le délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique;
 - estimer l'ampleur des données manquantes en lien avec les remboursements par une source privée.
- Au regard des personnes qui ont reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib dans les indications reconnues et remboursées au Québec (voir [section 1.12](#)) :
 - décrire le nombre d'utilisateurs, leurs caractéristiques et les traitements qu'ils ont reçus avant le premier EGFR-ITK;
 - déterminer le nombre de jours d'EGFR-ITK délivré par patient;
 - estimer la survie globale et comparer la médiane du Québec avec celle obtenue dans les études publiées.

1.2 Questions d'évaluation

- Combien de tests de mutation du gène *EGFR* ont été réalisés dans les laboratoires du Québec?
- Combien de médecins ont prescrit un EGFR-ITK?
- Combien de personnes ont reçu un EGFR-ITK?
- Quel a été le délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique clinique?

- Quelle est la proportion des ordonnances d'EGFR-ITK qui sont remboursées par le régime public d'assurance médicaments du Québec?
- Quelles ont été les séquences d'utilisation des médicaments de type EGFR-ITK?
- Quelle est la proportion des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK, par indication de traitement?
- Pour chacune des trois indications de traitement évaluées (voir [section 1.12](#)) :
 - Quels ont été les nombres annuels de personnes qui ont commencé un traitement avec l'EGFR-ITK?
 - Quelles sont les caractéristiques des patients qui ont pris l'EGFR-ITK?
 - Quel a été le nombre de jours d'EGFR-ITK délivré, par personne?
 - Quels traitements ont été reçus avant le premier EGFR-ITK?
 - Quelle a été la survie globale des personnes qui ont reçu l'EGFR-ITK?
 - La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu l'EGFR-ITK au Québec est-elle comparable à celles rapportées dans les ECRA et les ECRS publiées?
 - Les caractéristiques des patients du Québec qui ont pris un EGFR-ITK sont-elles similaires à celles des participants aux ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement?
- Quels sont les possibilités, la limite et les enjeux pour estimer la valeur des thérapies innovantes en contexte réel après leur mise en marché, à l'aide des données clinico-administratives?

1.3 Sources des données

En vertu de l'*Entente portant sur la communication de renseignements nécessaires à la réalisation d'études et d'évaluations faites en application de la Loi sur l'INESSS*, l'Institut a accès aux BDCA du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [INESSS, 2017]. Un identifiant unique (numéro banalisé) attribué à chaque patient remplace toute information permettant d'identifier les personnes (nom, prénom, numéro d'assurance maladie [NAM]) et permet de jumeler l'information provenant des différentes banques de données. Les BDCA utilisées pour la création de la cohorte EGFR-ITK et du portrait sont décrites ci-dessous (1.3.1 à 1.3.7).

1.3.1 Services pharmaceutiques (SMED)

Propriétaire : RAMQ

Cette banque contient l'information sur chacune des ordonnances de médicaments délivrés par un pharmacien en pharmacie communautaire aux personnes assurées par le régime général d'assurance médicaments du Québec (les ordonnances des personnes

assurées par un régime privé ne sont donc pas incluses dans cette banque). Pour chacune des ordonnances, on trouve, entre autres, la date de l'ordonnance, le médecin prescripteur et l'information sur les médicaments (p. ex. nom, code DCI, DIN, dose, durée du traitement, coût). Il est à noter que les médicaments administrés dans les établissements n'apparaissent pas dans cette banque.

En 2019-2020, environ 3,7 millions de personnes ont été couvertes par le régime d'assurance médicaments du Québec (~44 % de la population totale) [RAMQ, 2020]. Parmi les personnes couvertes, 40 % étaient âgées de ≥ 65 ans. La presque totalité des personnes de ≥ 65 ans est assurée par le régime public [MSSS, 2018].

1.3.2 Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO)

Propriétaire : MSSS

Cette banque contient de l'information sur chacune des hospitalisations de courte durée et des chirurgies d'un jour dans les centres hospitaliers du Québec. On y trouve, entre autres, les caractéristiques de l'utilisateur (p. ex. âge, sexe, lieu de résidence), les dates d'entrée et de sortie de l'hôpital, les services dans lesquels le patient a été admis, les diagnostics associés à l'hospitalisation, les traitements reçus et, le cas échéant, les caractéristiques de la tumeur et l'information sur le décès.

1.3.3 Services rémunérés à l'acte (SMOD)

Propriétaire : RAMQ

Cette banque contient l'ensemble des services rémunérés à l'acte par la RAMQ, réalisés par les médecins, les optométristes et les dentistes. Pour chacun des actes, la banque contient l'information sur le professionnel qui a fait l'acte et le patient qui l'a reçu. Cette banque contient également la date et le type d'acte, l'établissement et le lieu où a été réalisé l'acte (p. ex. urgence, clinique médicale, milieu hospitalier), le diagnostic associé à l'acte ainsi que le coût payé par la RAMQ au professionnel. Il est à noter que les services des professionnels non rémunérés à l'acte (vacation, par exemple) ne sont pas inclus dans cette banque.

1.3.4 Banque de données communes des urgences (BDCU)

Propriétaire : MSSS

Cette banque contient de l'information sur l'ensemble des visites dans chacun des services d'urgence du Québec. En plus des caractéristiques des patients (p. ex. âge, sexe, lieu de résidence), la banque contient la date de la visite ainsi que les différents délais à l'urgence (p. ex. triage, prise en charge médicale, demande d'hospitalisation). Cette banque contient également des renseignements sur le niveau de priorité associé au patient, l'utilisation des civières et les consultations de spécialistes.

1.3.5 Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA)

Propriétaire : RAMQ

En plus des caractéristiques des personnes inscrites à la RAMQ (NAM, nom, prénom, sexe, date de naissance), ce fichier contient l'historique de leurs adresses et de leur admissibilité au régime d'assurance maladie et au régime d'assurance médicaments, ainsi que le type d'admissibilité à l'assurance médicaments (adhérent, 65 ans et plus, personne à charge, prestataire de l'assurance emploi. Le cas échéant, ce fichier contient également la date du décès de la personne.

1.3.6 Centralab et banque Compilation des données de production des laboratoires de biologie médicale (CDLAB)

Propriété : MSSS

Centralab et CDLAB sont des banques de données provinciales qui contiennent des renseignements sur les activités des laboratoires publics du Québec (volume des analyses réalisées, achetées ou référées en fonction de la catégorie d'utilisateur) selon la liste des procédures publiée et révisée annuellement dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* [MSSS, 2019]. Ces banques de données permettent au MSSS, aux établissements et à d'autres intervenants au dossier des laboratoires de suivre la production des laboratoires, d'en évaluer périodiquement la performance et de déterminer le taux d'utilisation et le coût des services. Centralab est la nouvelle banque qui remplace l'ancienne banque CDLAB. Ces banques ne sont pas jumelées aux autres banques décrites ici.

1.3.7 PharmaStat® (IQVIA^{MC})

Propriété privée

PharmaStat®, banque de données d'IQVIA^{MC}, contient des données sur les activités de paiement des médicaments délivrés dans les pharmacies communautaires par les régimes d'assurance médicaments public et privés [IQVIA, 2021]. La banque contient, entre autres, de l'information concernant le nombre d'ordonnances délivrées, les coûts, le nombre d'unités (p. ex. comprimés, capsules) et le nombre de jours couverts par ordonnance délivrée. L'information d'IQVIA a trait aux ordonnances délivrées et non aux individus. Cette banque n'est pas jumelée aux autres banques décrites ici.

1.4 Création et mise à jour de la cohorte EGFR-ITK

La cohorte EGFR-ITK inclut les personnes qui ont reçu au moins un EGFR-ITK entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019 (étape 1 ci-dessous) et dont la date index se situait dans le même intervalle (étape 3). Ainsi, la date de début de la couverture de la cohorte est antérieure à la commercialisation du premier EGFR-ITK (géfitinib) au Canada, en 2003. Par ailleurs, la date index du cancer marque la première apparition d'un diagnostic de cancer du poumon dans les BDCA pour une personne, selon la méthode décrite à

l'étape 2 ci-dessous. La restriction selon la date index du cancer (étape 3) au 1^{er} avril 2001 permettait de jumeler les renseignements concernant toutes les personnes qui ont reçu un EGFR-ITK à ceux de la cohorte cancer du poumon de l'INESSS, créée antérieurement [INESSS, 2021b].

En 2019, la cohorte EGFR-ITK a été créée en trois étapes :

1. Dans la banque SMED, toutes les personnes associées à ≥ 1 remboursement de géfitinib, d'afatinib ou d'osimertinib, entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019, ont été repérées à l'aide des codes de dénomination commune internationale (DCI) et des numéros d'identification du médicament (DIN; [annexe A](#)) (les données pour l'année 2019-2020 étaient incomplètes au moment de l'extraction).
2. Une date index du cancer a été attribuée à chaque personne incluse à l'étape 1. Plus précisément, pour chaque patient, deux types de repère étaient recherchés dans MED-ÉCHO et dans SMOD : 1) une hospitalisation associée à un diagnostic de cancer du poumon (MED-ÉCHO); et 2) deux services médicaux rémunérés à l'acte avec diagnostic de cancer du poumon espacés d'au moins 30 jours, sur une période de 2 ans (SMOD). La date index du cancer attribuée à chaque patient correspond à la première date trouvée parmi ces deux repères [INESSS, 2021b].
3. Les personnes dont la date index du cancer était située entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019 ont été incluses dans la cohorte. Ainsi, 13 personnes repérées à la première étape ont été exclues, car leur date index du cancer précédait le 1^{er} avril 2001.

En 2021, une mise à jour des données de la cohorte EGFR-ITK a été réalisée pour l'année financière 2019-2020, sans que soient recrutées de nouvelles personnes. La date butoir de recrutement à la cohorte EGFR-ITK est donc le 31 mars 2019, et la date butoir du suivi pour l'utilisation des EGFR-ITK et la survie est le 31 mars 2020.

L'erlotinib n'a pas été retenu pour la création de la cohorte EGFR-ITK, car l'objectif des travaux était d'évaluer les médicaments utilisés en présence d'une mutation activatrice dans l'*EGFR*. Or, le remboursement de l'erlotinib au Québec n'a jamais été conditionnel à ce critère [RAMQ, 2021]. Par conséquent, les patients qui ont reçu uniquement l'erlotinib ne sont pas inclus dans la cohorte. Cependant, il est possible que des personnes qui ont reçu l'un des trois EGFR-ITK d'intérêt aient aussi reçu l'erlotinib. Le cas échéant, ces personnes sont jugées avoir reçu l'erlotinib en présence d'une mutation activatrice dans l'*EGFR*, et cet usage a été considéré dans les analyses.

Le dacomitinib n'a également pas été retenu, car sa valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS et il n'est pas inscrit à la *Liste des médicaments*.

1.5 Date du diagnostic

La date du diagnostic est un repère qui marque le début de l'histoire clinique de la maladie d'un patient. Un tel repère temporel était nécessaire à la réalisation de certaines analyses des présents travaux. Toutefois, la date du diagnostic de cancer du poumon n'est pas disponible dans les BDCA auxquelles l'INESSS a accès. Par conséquent, une date de diagnostic a été générée en ciblant la date d'un service associé aux premières évidences de la présence d'un cancer du poumon, située temporellement à proximité de la date index, en accordant une prépondérance, d'abord à l'imagerie thoracique, et ensuite aux biopsies. Lorsque ces services n'étaient pas présents dans la trajectoire d'une personne, la date de l'apparition du premier diagnostic de cancer du poumon dans les BDCA était utilisée comme date de diagnostic. La méthode détaillée d'attribution de la date du diagnostic, qui comporte cinq règles hiérarchiques, est décrite dans une publication antérieure de l'INESSS [2021b].

1.6 Traitements avec les EGFR-ITK

1.6.1 Traitement avec un EGFR-ITK – définition

Une personne est jugée avoir reçu un EGFR-ITK lorsque le remboursement d'un EGFR-ITK qui lui est associé est repéré dans la banque SMED.

1.6.2 Critères relatifs aux indications : stade et présence d'une mutation dans le gène *EGFR*

Dans le cadre des présents travaux, les indications d'intérêt (voir [section 2.1](#)) stipulent que les EGFR-ITK doivent être utilisés spécifiquement pour le traitement du cancer du poumon de stade avancé présentant une mutation dans le gène *EGFR*. Or, aucune information sur le stade du cancer ni sur les résultats des tests relatifs aux mutations n'est disponible dans les BDCA auxquelles l'INESSS a accès. Toutefois, ces conditions étant requises pour que le remboursement soit accepté par la RAMQ, il a été présumé que les personnes pour lesquelles un remboursement a été obtenu répondaient aux critères relatifs au stade et au statut mutationnel.

1.6.3 Date de début du traitement

La date de début du traitement avec géfitinib, afatinib ou osimertinib correspond à la date du premier remboursement du médicament apparaissant dans SMED relativement à la ligne de traitement étudiée.

1.7 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs

Le nombre annuel de nouveaux utilisateurs d'EGFR-ITK correspond au nombre total des personnes qui ont commencé un traitement avec l'EGFR-ITK d'intérêt durant une année financière. La date de début du traitement est celle employée pour déterminer l'année durant laquelle la personne est comptée (une personne n'est comptée qu'une seule fois, même si le traitement dure plus d'une année financière).

1.8 Nombre annuel de médecins qui ont prescrit des EGFR-ITK

Dans la banque SMED, chaque remboursement est associé à un médecin prescripteur dont l'identité est dénominalisée. Le nombre annuel de médecins qui ont prescrit un EGFR-ITK correspond au nombre total de médecins différents associés à plus d'un remboursement de géfitinib, afatinib ou osimertinib durant une année financière.

1.9 Nombre annuel de tests de mutation du gène *EGFR*

Le nombre annuel de tests de mutation du gène *EGFR* correspond au nombre total de tests portant le code 65006³ apparaissant dans les banques Centralab et CDLAB durant une année financière. L'extraction des données couvre les années fiscales allant de 2013-2014 à 2019-2020 (années fiscales disponibles).

1.10 Estimation du délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise

Le délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique au Québec est défini comme le temps écoulé entre le moment de l'inscription du premier EGFR-ITK (géfitinib) à la *Liste des médicaments* et le moment où les EGFR-ITK ont été pleinement intégrés dans la pratique.

Le moment où les EGFR-ITK ont été pleinement intégrés dans la pratique correspond théoriquement au moment où, virtuellement, tous les médecins en position de prescrire un EGFR-ITK en ont prescrit et où tous les patients qui devaient recevoir un EGFR-ITK en ont reçu. Ainsi, dans le cadre des présents travaux, le moment de la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique est défini comme le moment à partir duquel

1) l'augmentation du nombre annuel de médecins qui ont prescrit un EGFR-ITK, ou
2) l'augmentation du nombre annuel de personnes qui ont commencé un EGFR-ITK, se stabilise avec le temps. Il importe de noter que le moment de la pleine intégration tel qu'il est défini n'est pas une preuve que tous les médecins en position de prescrire des EGFR-ITK en ont prescrit et que tous les patients qui auraient dû recevoir un EGFR-ITK en ont reçu.

³ Libellé du code 65006 : Cancer du poumon; EGFR (exons 18 - 21) panel de mutations somatiques (TAAN [test d'amplification d'acides nucléiques]).

1.11 Estimation de l'ampleur des données manquantes relatives aux médicaments remboursés par les assureurs privés

La banque SMED ne contient pas d'information sur les médicaments remboursés par les assureurs privés. L'estimation de l'ampleur de ce manque de données a été explorée à l'aide des données de la banque PharmaStat® d'IQVIA^{MC}, en calculant la proportion des ordonnances qui ont été remboursées par le régime public d'assurance médicaments du Québec par rapport au total des ordonnances remboursées (public + privé) qui apparaissent dans la banque.

1.12 Indications pour lesquelles la survie globale a été évaluée

Les études cliniques en oncologie évaluent habituellement les thérapies dans un contexte bien défini, par exemple pour une ligne de traitement déterminée, car l'efficacité peut varier en fonction de ce contexte. Afin de comparer les résultats de survie globale obtenus avec l'utilisation des EGFR-ITK en contexte réel au Québec à ceux obtenus dans les ECRA et les ECRS publiées, les patients de la cohorte EGFR-ITK ont été classés selon la ligne de traitement palliative associée à l'EGFR-ITK reçu.

Dans le cadre des présents travaux, la survie globale a été évaluée dans les trois indications suivantes :

1. Géfitinib, en première ligne de traitement palliatif (géfitinib – 1^{re} ligne);
2. Afatinib, en première ligne de traitement palliatif (afatinib – 1^{re} ligne);
3. Osimertinib, après l'utilisation d'un EGFR-ITK de première ou de deuxième génération (géfitinib, erlotinib ou afatinib) reçu en première ligne de traitement palliatif (osimertinib – post-EGFR-ITK).

Les indications 1 et 2 concernent les personnes dont la tumeur présente une mutation dans l'*EGFR*, et l'indication 3 les personnes dont la tumeur présente la mutation T790M en particulier. Toutefois, comme la présence de ces mutations est inférée par l'indication reconnue et remboursée plutôt que confirmée par une variable, les indications évaluées dans ce document ne mentionnent pas les mutations.

L'évaluation de l'osimertinib en première ligne de traitement palliatif n'a pas été jugée pertinente, car trop peu de personnes avaient reçu le médicament pour cette indication au 31 mars 2019 (n = 15), et le suivi pour l'analyse de la survie globale était trop court.

L'évaluation de l'erlotinib en première ligne de traitement palliatif dans le contexte de la présence d'une mutation dans le gène *EGFR* a été considérée. Toutefois, celle-ci n'a pas été jugée pertinente car, parmi les 26 personnes qui l'ont reçu comme premier EGFR-ITK, seulement 8 l'ont reçu en première ligne de traitement palliatif, selon l'algorithme de classement.

1.13 Critères de sélection pour former les cohortes relatives aux indications évaluées

Les cohortes relatives aux indications évaluées ont été formées à partir de la cohorte EGFR-ITK (voir [section 1.4](#)). Trois critères de sélection ont été appliqués pour chaque indication. Le critère 1 a pour objectif de sélectionner les personnes pour qui la couverture d'assurance médicaments du Québec est complète ou quasi complète durant la période d'observation des EGFR-ITK (voir [section 1.14.1](#)). Cette étape était nécessaire car, pendant des périodes non couvertes, une personne aurait pu recevoir des EGFR-ITK qui n'apparaissent pas dans SMED, ce qui aurait compromis la validité des critères de sélection relatifs aux lignes de traitement (critères 2 et 3).

Les critères pour être inclus dans les cohortes géfitinib – 1^{re} ligne et afatinib – 1^{re} ligne étaient les mêmes :

1. Avoir été couvert par l'assurance médicaments du Québec durant ≥ 90 % de la période d'observation des EGFR-ITK;
2. Le géfitinib/l'afatinib devait avoir été le premier médicament de type EGFR-ITK reçu;
3. Avoir été classé parmi les personnes qui ont reçu le géfitinib/afatinib en première ligne de traitement palliatif par l'algorithme de classement.

Les critères pour être inclus dans la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK étaient les suivants :

1. Avoir été couvert par l'assurance médicaments du Québec durant ≥ 90 % de la période d'observation des EGFR-ITK;
2. L'osimertinib devait être le deuxième médicament de type EGFR-ITK reçu;
3. Avoir été classé parmi les patients qui ont reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'erlotinib en première ligne de traitement palliatif par l'algorithme de classement.

1.14 Étapes pour la sélection des cohortes relatives aux indications étudiées

1.14.1 Évaluation de la période couverte par l'assurance médicaments du Québec

Cette étape visait à évaluer le premier critère de sélection des trois indications étudiées ([section 1.13](#)).

La période d'observation des EGFR-ITK, employée pour évaluer la période de couverture par l'assurance médicaments du Québec, commence 90 jours avant la date de début du traitement avec le premier EGFR-ITK et se termine à la date du décès ou à la date butoir du suivi (31 mars 2020). Le pourcentage de la période couverte par l'assurance médicaments du Québec correspond au nombre total de jours durant

lesquels la personne était couverte par l'assurance médicaments du Québec durant la période d'observation des EGFR-ITK (banque FIPA) divisé par le nombre de jours de la période d'observation des EGFR-ITK.

1.14.2 Séquences d'utilisation des EGFR-ITK

Cette étape visait à évaluer le deuxième critère de sélection des trois indications étudiées ([section 1.13](#)).

Pour chacune des personnes incluses dans la cohorte EGFR-ITK, la séquence chronologique de tous les médicaments de type EGFR-ITK reçus a été établie à l'aide de la date de début du traitement avec chacun des médicaments apparaissant dans la banque SMED ([annexe A](#)). Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ciblant l'*Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) (ALK-ITK) ont aussi été inclus à cette étape pour compléter le portrait, bien que les mutations dans l'*EGFR* et les réarrangements impliquant l'*ALK* soient presque toujours mutuellement exclusifs [Yang *et al.*, 2021; Sequist *et al.*, 2011]. Une nouvelle ligne d'EGFR-ITK était comptée chaque fois qu'un changement de médicament de type thérapie ciblée (EGFR-ITK ou ALK-ITK) était observé. Un médicament pouvait apparaître plus d'une fois dans la séquence.

1.14.3 Classement en fonction de la ligne associée au premier EGFR-ITK reçu

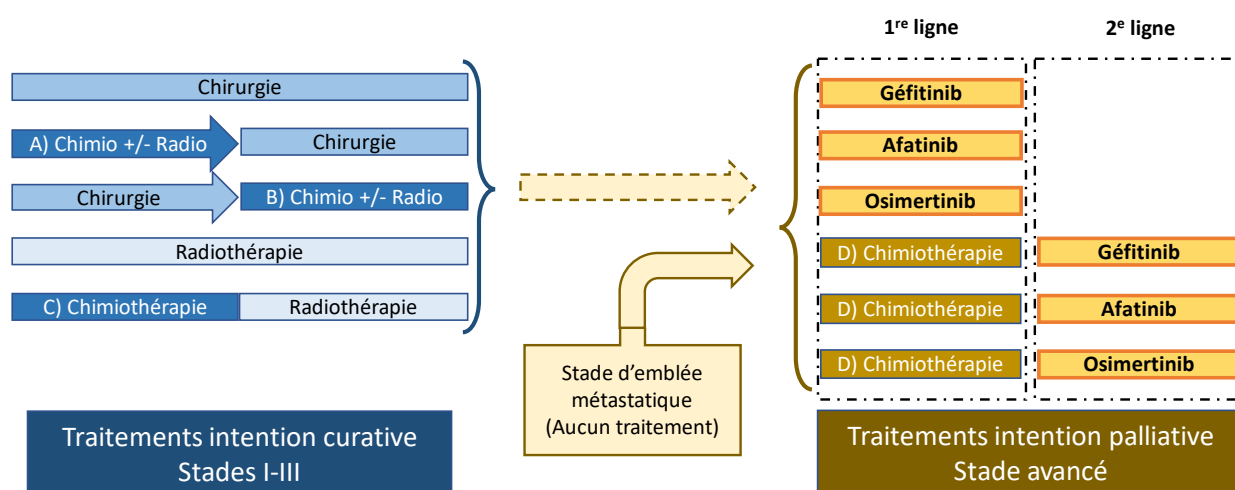
Cette étape visait à évaluer le troisième critère de sélection des trois indications étudiées ([section 1.13](#)).

Au Québec, le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib sont indiqués et remboursés en première ligne de traitement palliatif (sans chimiothérapie palliative préalable) [RAMQ, 2021]. Cependant, l'examen des données des BDCA a montré qu'une chimiothérapie seule (palliative) a parfois été reçue avant le premier EGFR-ITK, ce qui implique que certains patients pourraient avoir reçu leur premier EGFR-ITK en deuxième ligne plutôt qu'en première ligne. Puisque l'objectif était d'inclure dans les analyses de la survie globale seulement les personnes qui avaient reçu leur premier EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif, les personnes ont été classées selon la ligne de traitement associée au premier EGFR-ITK reçu.

Le principal critère pour effectuer ce classement est l'occurrence ou non d'une chimiothérapie palliative avant le premier EGFR-ITK. Si une chimiothérapie palliative précède le premier EGFR-ITK, ce dernier est classé comme un traitement de deuxième ligne ou plus, sinon, il est classé comme un traitement de première ligne. Toutefois, en plus d'être indiquée dans un contexte palliatif, la chimiothérapie peut aussi être administrée dans différents contextes curatifs : chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante ou associée à une radiothérapie curative (chimioradiothérapie). Pour obtenir un classement adéquat, il fallait donc différencier la chimiothérapie d'intention curative de celle d'intention palliative. Or, aucune variable n'indique l'intention d'administration des chimiothérapies dans les BDCA. Un algorithme a donc été conçu, en collaboration avec des experts cliniciens, pour effectuer un classement qui tiendra compte du contexte d'utilisation de la chimiothérapie observée.

La [figure 1](#) résume les différentes options de traitement qui peuvent précéder l'administration d'un premier EGFR-ITK. Comme l'indique cette figure, la chimiothérapie peut être reçue dans différents contextes, mais seule une chimiothérapie reçue en intention palliative avant le premier EGFR-ITK a un effet sur la ligne attribuée à l'EGFR-ITK (1^{re} ou 2^e).

Figure 1 Traitements en intention curative et palliative qui peuvent potentiellement précéder une thérapie avec un EGFR-ITK



Chimio : chimiothérapie; Radio : radiothérapie.

Stade avancé : une personne est considérée atteinte d'un cancer du poumon de stade avancé si le stade du cancer est métastatique (stade IV) ou s'il est localement avancé, mais que la personne n'est pas admissible à un traitement curatif.

A) Chimiothérapie +/- radiothérapie administrées en intention curative dans un contexte néoadjuvant à la chirurgie.

B) Chimiothérapie administrée en intention curative dans un contexte adjuvant à la chirurgie ou chimiothérapie + radiothérapie postopératoires en intention curative.

C) Chimiothérapie administrée en intention curative dans le contexte d'une chimioradiothérapie.

D) Chimiothérapie administrée en intention palliative, en première ligne de traitement.

Dans une première étape, l'algorithme de classement recherchait les codes de chirurgie de résection pulmonaire, de radiothérapie et de chimiothérapie dans SMOD et MED-ÉCHO, pour chaque patient durant la période allant de la date du diagnostic jusqu'à la date de début du traitement avec le premier EGFR-ITK. En fonction des codes repérés, chaque patient était classé dans l'une des six situations de l'algorithme ([figure 2](#)). Les codes employés à cette étape sont présentés à l'[annexe B](#).

Après le classement d'une personne dans l'une des six situations, si ≥ 1 code de chimiothérapie était trouvé dans sa trajectoire, l'algorithme déterminait dans quel contexte de la [figure 1](#) cette chimiothérapie s'inscrivait et, en fonction de ce contexte, il attribuait une ligne de traitement au premier EGFR-ITK reçu.

Les fondements conceptuels des règles de l'algorithme de classement sont expliqués ci-dessous, selon la situation observée (1 à 6), en référence à la [figure 2](#).

Situation 1

Aucun code de chimiothérapie. Si aucun code de chimiothérapie n'est repéré avant le premier EGFR-ITK, ce dernier est considéré comme une première ligne de traitement palliatif.

Situation 2

Tous les codes de chimiothérapie sont repérés avant la dernière chirurgie de résection pulmonaire. Puisque la chirurgie de résection pulmonaire est toujours considérée comme un traitement curatif (sauf exceptions), si une chimiothérapie est observée avant celle-ci, elle est aussi considérée comme curative. Cette chimiothérapie correspond habituellement à une chimiothérapie néoadjuvante, et le premier EGFR-ITK qui suit est considéré comme un traitement palliatif de première ligne.

Situation 3

Codes de chimiothérapie repérés après la dernière chirurgie de résection pulmonaire, aucun code de radiothérapie. Une chimiothérapie qui succède à une chirurgie de résection pulmonaire peut correspondre à une chimiothérapie adjuvante d'intention curative si elle respecte certains critères d'ordre temporel. D'une part, celle-ci doit préférentiellement être administrée un maximum de six semaines suivant la chirurgie. Ce délai peut toutefois être plus long dans la pratique. Une marge de 12 semaines [≤ 84 jours] est donc plus réaliste et permet de repérer de façon spécifique la grande majorité des cas de patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante (avis d'experts). D'autre part, comme ce type de chimiothérapie comporte habituellement quatre cycles de traitement (4 mois) [Winton *et al.*, 2005], elle doit s'étaler sur une période limitée dans la trajectoire des patients, mais également tenir compte de possibles retards associés au traitement. Une marge de 6 mois après le premier code de chimiothérapie a donc été choisie.

Si le premier critère temporel est rencontré (chimiothérapie ≤ 12 semaines ou 84 jours après la chirurgie), la chimiothérapie est considérée comme adjuvante (intention curative; situation 3B). Si aucun code de chimiothérapie n'est repéré après la période de 6 mois, l'algorithme juge qu'aucune chimiothérapie palliative n'a été reçue, et l'EGFR-ITK est classé comme une première ligne de traitement palliatif (situation 3B1). Si ≥ 1 code de chimiothérapie apparaît après la période de 6 mois (situation 3B2), l'algorithme se réfère à la situation 6 (voir situation 6).

Lorsque la première chimiothérapie survient > 12 semaines après la chirurgie de résection pulmonaire (situation 3A), l'algorithme se réfère à la situation 6 (voir situation 6).

Situation 4

Codes de chimiothérapie et de radiothérapie, aucun code de chirurgie de résection pulmonaire. Le code de facturation de radiothérapie 8519 correspond à une vérification pendant la thérapie du site d'irradiation et, selon des experts consultés, il est systématiquement facturé une fois par semaine tout au long du traitement, ce qui rend possible l'estimation de la durée de la radiothérapie. En l'absence d'une chirurgie de résection pulmonaire, une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie peut être administrée en intention curative (chimioradiothérapie) ou en intention palliative (chimiothérapie + radiothérapie palliatives). La différence entre ces deux formes de traitement est que la chimioradiothérapie curative implique l'administration d'une dose beaucoup plus élevée de radiothérapie (généralement 60-66 Gy, 6-7 semaines selon un fractionnement conventionnel) [INESSS, 2014]. Ainsi, le repérage de ≥ 4 semaines de radiothérapie ($\geq 4 \times$ le code 8519) peut servir de marqueur de traitement en intention curative, alors que la présence de ≤ 3 semaines de radiothérapie correspond à un traitement en intention palliative (avis d'experts).

Si la radiothérapie est jugée curative (situation 4A), l'algorithme vérifie si la chimiothérapie associée est limitée dans le temps à ≤ 6 mois ou à > 6 mois (situation 4A1 ou 4A2). Si aucune chimiothérapie n'est repérée au-delà de 6 mois après le premier code, l'algorithme juge qu'aucune chimiothérapie palliative n'a été reçue, et l'EGFR-ITK est classé comme une première ligne de traitement palliatif (situation 4A1).

Si ≥ 1 chimiothérapie apparaît au-delà de 6 mois après le premier code (situation 4A2), l'algorithme se réfère à la situation 6 (voir situation 6).

Situation 5

Codes de chimiothérapie et de radiothérapie repérés après la dernière chirurgie de résection pulmonaire. Lorsque des codes de chimiothérapie et des codes de radiothérapie sont observés après une chirurgie de résection pulmonaire, il peut s'agir d'un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie adjuvant/post-opératoire d'intention curative, d'un traitement palliatif de chimiothérapie et de radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie de sauvetage d'intention curative. Si le premier code de chimiothérapie survient ≤ 12 semaines après la dernière chirurgie (situation 5B), le traitement est considéré comme curatif, sans égard aux codes de radiothérapie qui pourraient l'accompagner. Si aucune chimiothérapie n'est repérée au-delà de 6 mois après le premier code, l'algorithme juge qu'aucune chimiothérapie palliative n'a été reçue, et l'EGFR-ITK est classé comme une première ligne de traitement palliatif (situation 5B1). Si ≥ 1 chimiothérapie apparaît au-delà de 6 mois après le premier code (situation 5B2), l'algorithme considère la possibilité qu'un traitement de chimioradiothérapie de sauvetage (curatif) a été reçu en reproduisant les mêmes étapes que celles de la situation 4 (situation 5B2A = situation 4A et situation 5B2B = situation 4B).

Lorsque le premier code de chimiothérapie repéré survient > 12 semaines après la chirurgie de résection pulmonaire (situation 5A), l'algorithme considère la possibilité qu'un traitement de chimioradiothérapie de sauvetage (curatif) a été reçu en reproduisant

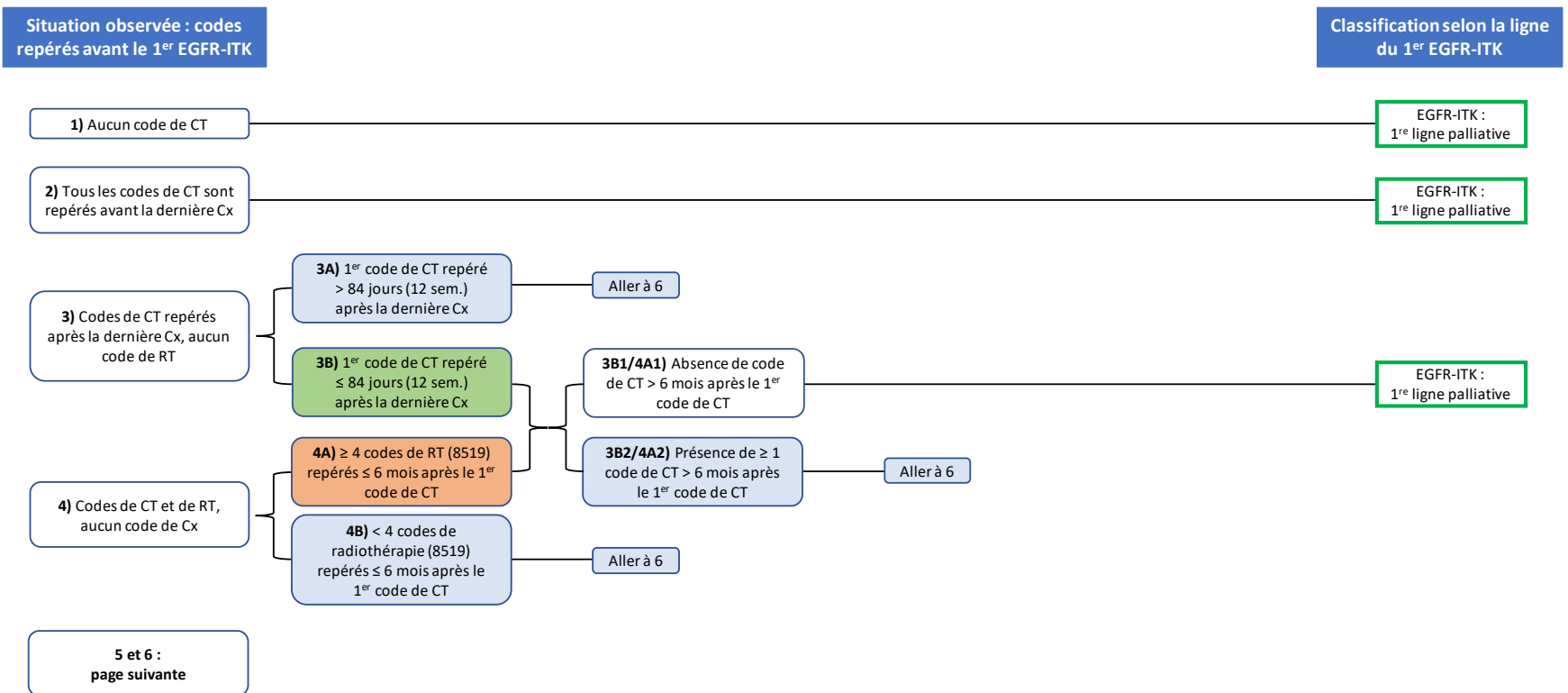
les mêmes étapes que celles de la situation 4 (situation 5A1 = situation 4A et situation 5A2 = situation 4B).

Situation 6

Codes de chimiothérapie seulement OU situations avec mention « Aller à 6 ». Lorsque la chimiothérapie est le seul traitement repéré, elle est toujours administrée en intention palliative, ce qui fait que le premier EGFR-ITK qui suit est considéré comme un traitement palliatif de deuxième ligne. Une exception a toutefois été appliquée lorsqu'un seul code de chimiothérapie est repéré au cours des 30 jours avant le premier EGFR-ITK; dans cette situation, l'EGFR-ITK est classé comme un traitement palliatif de première ligne (situation 6A). En effet, selon les experts consultés, il peut arriver en clinique que, en raison d'un délai trop long avant de recevoir le résultat du test sur la mutation, un traitement de chimiothérapie doive être commencé immédiatement car l'état du patient l'exige. Dans une telle situation, les experts consultés jugeaient que l'EGFR-ITK devait tout de même être considéré comme une première ligne.

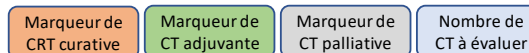
Les mêmes règles sont également appliquées aux patients qui ont reçu une chimiothérapie en association avec un autre type de traitement (situations 3 à 5) si au moins un des codes de chimiothérapie n'a pas été associé à un contexte curatif (situations dont l'instruction était de se référer à la situation 6 [« Aller à 6 »]).

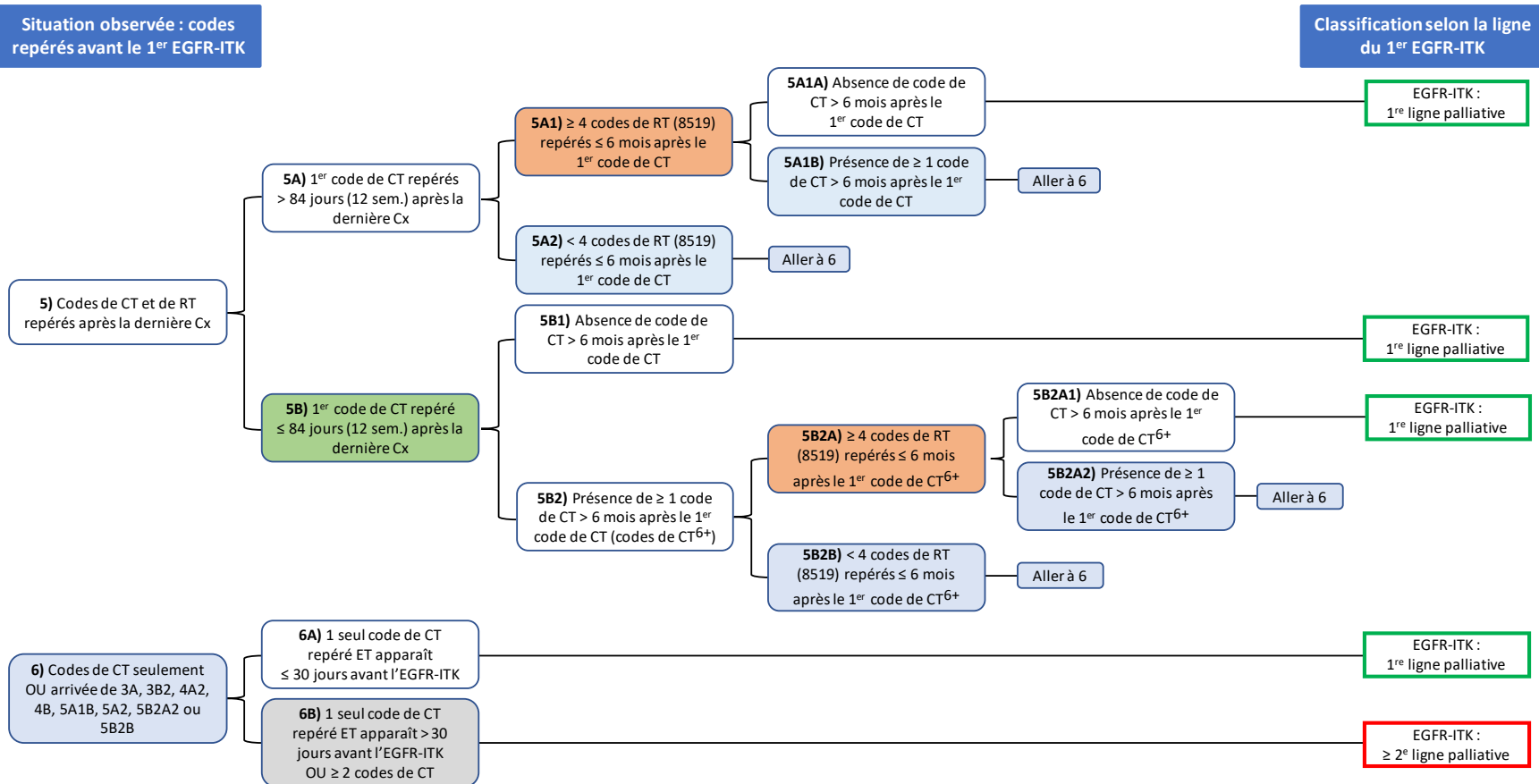
Figure 2 Algorithme de classement selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu



Légende

CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; Cx : chirurgie de résection pulmonaire; RT : radiothérapie.
8519 : code de vérification pendant le traitement, facturation 1 x par semaine.





1.15 Validation visuelle des résultats de classement obtenus avec l'algorithme

Afin de valider les résultats de classement obtenus avec l'algorithme, la séquence des traitements (chirurgie, radiothérapie et traitements systémiques; banques SMOD et MED-ÉCHO) de chacune des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK a d'abord été schématisée sur une ligne du temps, jusqu'à la date du premier EGFR-ITK reçu. Un examen visuel de la séquence des traitements de chaque personne a ensuite été fait pour évaluer le contexte dans lequel la chimiothérapie a été reçue : préopératoire, adjuvant, chimioradiothérapie ou palliatif. Les séquences qui correspondaient clairement aux contextes de chimiothérapie prédéfinis ont été repérées, et toutes les autres ont été jugées empreintes d'incertitude. Le taux d'incertitude des résultats de classement a été calculé en divisant le nombre de personnes pour qui le résultat de classement dans une ligne déterminée a été jugé incertain par le nombre total de personnes classées dans cette ligne.

1.16 Caractéristiques sociodémographiques

1.16.1 Âge et sexe

Les renseignements sur l'âge et le sexe proviennent de la banque FIPA. L'âge de chaque personne incluse a été calculé à la date de début du traitement avec l'EGFR-ITK d'intérêt, dans l'indication évaluée.

1.16.2 Indice de vulnérabilité matérielle

L'indice de vulnérabilité matérielle est une variable écologique qui tient compte du taux de chômage, du revenu médian et de la faible scolarité. Il est calculé à partir des données du recensement de 2016 de Statistique Canada, et ce, pour chacune des aires de diffusion. Une aire de diffusion est une petite unité géographique relativement stable formée d'un ou de plusieurs îlots de diffusion avoisinants [Statistique Canada, 2015]. Il s'agit de la plus petite région géographique normalisée pour laquelle toutes les données du recensement sont diffusées. Les aires de diffusion comptent entre 400 et 700 personnes et elles couvrent tout le territoire du Canada.

L'indice de vulnérabilité matérielle de chaque personne incluse dans les cohortes correspondant aux trois indications d'intérêt a été calculé en s'inspirant des procédures élaborées par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [Gamache *et al.*, 2019]. Globalement, les aires de diffusion ont été ordonnées selon leur indice de vulnérabilité, puis elles ont été divisées en cinq catégories pour faire en sorte que 20 % de la population du Québec soit répartie dans chacune de ces catégories (quintiles). La catégorie 1 (favorisé) correspond aux 20 % de personnes qui habitent dans les aires de diffusion dont l'indice de vulnérabilité est le plus faible, et inversement, la catégorie 5 (défavorisé) correspond aux 20 % de la population qui résident dans les aires de

diffusion dont l'indice de vulnérabilité est le plus élevé. Le lieu de résidence à la date du début du traitement avec le premier EGFR-ITK a été utilisé pour attribuer l'indice de vulnérabilité.

1.16.3 Nombre de comorbidités

Le nombre de comorbidités de chaque personne incluse dans les cohortes correspondant aux trois indications d'intérêt a été déterminé à l'aide de l'outil de regroupement des populations *Grouper*, développé par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), selon les diagnostics reçus par la personne durant une période totale de trois années, qui comprennent l'année financière de la date du début du traitement avec le premier EGFR-ITK et les deux années financières précédentes [ICIS, 2020; Li *et al.*, 2019b]. Les diagnostics ont été recherchés dans les banques MED-ÉCHO, SMOD et BDCU. Le nombre de comorbidités a été stratifié selon 5 catégories : 0 à 4 comorbidités, 5 à 9 comorbidités, 10 à 14 comorbidités, 15 à 19 comorbidités et 20 comorbidités et plus.

1.17 Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK

Les traitements reçus par chaque personne incluse dans les trois cohortes correspondant aux indications d'intérêt ont été analysés. À la première étape, les codes de chirurgie de résection pulmonaire, de radiothérapie, de chimiothérapie et de traitements au cerveau (radiothérapie et neurochirurgie) ont été recherchés dans SMOD et MED-ÉCHO, dans la trajectoire de chaque patient durant la période allant de la date du diagnostic jusqu'à la date de début du traitement avec le premier EGFR-ITK (codes des traitements : annexes [B](#) et [C](#)). Les contextes des traitements de chimiothérapie ont été déterminés à l'aide de l'algorithme de classement des personnes de la cohorte selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK (contexte lié à la situation de l'algorithme correspondant à la trajectoire de chaque personne; voir [section 1.14.3](#) et [figure 2](#)).

1.18 Nombre de jours d'EGFR-ITK délivré par patient

Le nombre de jours de géfitinib, d'afatinib ou d'osimertinib délivré en pharmacie a été calculé pour chaque personne incluse dans les trois cohortes correspondant aux indications d'intérêt, en additionnant le nombre de jours associés à la durée du traitement indiqué dans l'ordonnance de chacune des demandes de remboursement du médicament. Dès qu'un traitement avec un médicament de type EGFR-ITK différent était commencé, ce calcul du nombre de jours était interrompu, même si un traitement avec le médicament évalué devait reprendre ultérieurement.

1.19 Survie globale

La survie globale a été évaluée pour les cohortes de personnes qui ont reçu un EGFR-ITK selon les trois indications étudiées (voir sections [1.12](#) et [1.13](#)).

Les analyses de la survie globale ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier, décrite précédemment [INESSS, 2021b]. La survie globale était définie comme le délai écoulé entre la date de début du traitement avec l'EGFR-ITK évalué et la date du décès, sans égard à la cause.

Pour les indications 1 et 2 (géfitinib – 1^{re} ligne et afatinib – 1^{re} ligne), deux types de censure⁴ ont été appliqués, soit la censure à la date de début du traitement avec l'osimertinib, le cas échéant, et la censure à la date butoir de suivi pour les patients toujours vivants (31 mars 2020). La censure au moment du traitement avec l'osimertinib a été appliquée en raison de l'avantage de survie globale associé à ce médicament en comparaison avec la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement palliatif après le traitement avec un EGFR-ITK de première ou de deuxième génération (en présence de la mutation T790M dans l'*EGFR*), comme démontré dans l'étude AURA3 [Papadimitrakopoulou *et al.*, 2020]. À défaut de censure, l'effet du géfitinib et de l'afatinib sur la survie globale aurait été biaisé à la hausse par l'osimertinib. Il aurait donc été inapproprié de comparer les résultats obtenus avec ceux des études pivots sur le géfitinib et l'afatinib, car les participants à ces études n'avaient pas reçu l'osimertinib [Wu *et al.*, 2014; Sequist *et al.*, 2013; Maemondo *et al.*, 2010; Mok *et al.*, 2009]. Pour l'indication 3 (osimertinib – post-EGFR-ITK), seule la censure à la date butoir de suivi pour les patients toujours vivants a été appliquée. Dans toutes les analyses, aucune censure pour la perte au suivi n'a été appliquée, car la date du décès de toutes les personnes couvertes par l'assurance maladie du Québec apparaît dans FIPA. La proportion des personnes de la cohorte qui ont déménagé hors du Québec entre le début du traitement et leur décès est jugée négligeable.

La survie médiane était définie comme le temps le plus court à partir duquel la fonction de survie est $\leq 50\%$ (segment vertical). Dans le cas éventuel où la courbe de survie de Kaplan-Meier formait un segment horizontal à la hauteur exacte de 50 %, la survie médiane était égale au temps moyen de ce segment horizontal. La médiane a d'abord été calculée en nombre de jours, puis elle a été convertie en nombre de mois selon l'équation 1 mois = 30,4 jours.

Les taux de survie globale à 6 mois, à 1 ans et à 2 ans correspondent au pourcentage de patients encore en vie au temps correspondant sur la courbe de survie de Kaplan-Meier.

1.20 Calcul de la durée médiane du suivi

La durée médiane du suivi (suivi médian) a été calculée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier inversée [Schemper et Smith, 1996]. Une courbe de Kaplan-Meier a été tracée en considérant la fin du suivi des patients toujours vivants comme un événement, et en censurant les décès. Ainsi, plutôt que d'évaluer la probabilité de survenue du

⁴ Dans une analyse de survie, la censure d'un participant signifie qu'on cesse d'inclure les données de celui-ci pour les points subséquents de l'analyse dans le temps. La censure est appliquée à un participant à un temps précis si l'événement mesuré (ici, le décès) n'est pas encore survenu à ce temps et 1) si aucune donnée n'est disponible sur le participant au-delà de ce point dans le temps (ici, la date butoir de suivi) ou 2) si l'on juge que les données d'un participant ne devraient pas être considérées au-delà de ce point dans le temps (ici, moment où la personne commence un traitement avec l'osimertinib).

décès, la courbe estime la probabilité de la fin du suivi en censurant les patients au moment de leur décès. La durée médiane du suivi estimée est donc équivalente au temps qu'auraient été suivis au moins 50 % des patients si aucun décès n'était survenu (suivi potentiel).

1.21 Repérage de la littérature scientifique

1.21.1 Recherche de la littérature scientifique

Une recherche de la littérature scientifique préliminaire de type « boule-de-neige » a été menée en consultant la banque de données bibliographiques MEDLINE (PubMed). Cette recherche visait à faire une première exploration de la littérature afin de mieux développer la stratégie de la revue systématique et les critères de sélection des articles. La méthode appliquée consistait à consulter les articles similaires aux ECRA présentées dans les tableaux sommaires de l'algorithme de prise en charge du cancer du poumon [INESSS, 2020], à l'aide de la fonction *Similar articles* de PubMed. Pour chaque nouvel article inclus, les articles similaires étaient consultés.

Une revue systématique de la littérature scientifique a aussi été réalisée en collaboration avec une conseillère en information scientifique. Les bases de données suivantes ont été consultées : MEDLINE, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews.

La stratégie de recherche adoptée est présentée à l'[annexe D](#). La recherche, réalisée en mai 2021, a été limitée aux publications parues à partir de l'année 2005, en langue française ou anglaise.

La liste des références des publications retenues a aussi été consultée afin de repérer des études pertinentes que la stratégie de recherche aurait pu omettre.

Les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation des EGFR-ITK à des fins d'inscription, selon les indications évaluées, ont été repérées dans les avis publiés sur le site Web de l'INESSS (géfitinib : [avis d'octobre 2011](#); afatinib : [avis de février 2015](#); et osimertinib : [avis de juin 2017](#)).

1.21.2 Critères de sélection de la littérature scientifique

Les critères de sélection des articles pertinents sont présentés au [tableau 2](#). Les articles rapportant la survie globale des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement ont été inclus automatiquement, même s'ils ne répondaient pas aux critères du [tableau 2](#).

Tableau 2 Critères PICO pour la sélection des articles pertinents

Paramètre	Critères	
	Inclusion	Exclusion
Patients (P)	Patients atteints d'un CPNPC de stade avancé dont la tumeur présente une mutation activatrice dans le gène <i>EGFR</i>.	- Survie globale rapportée concerne seulement des sous-groupes (p. ex. patients sans antécédent de traitement seulement, patients d'un groupe d'âge précis). - Études dont l'objectif principal aurait pu entraîner un biais de sélection (p. ex. évaluation de la survie globale en fonction d'un biomarqueur potentiellement mesuré chez seulement une fraction des personnes qui ont reçu le traitement d'intérêt).
Intervention (I)	- Géfitinib en 1^{re} ligne de traitement palliatif - Afatinib en 1^{re} ligne de traitement palliatif - Osimertinib après l'utilisation d'un EGFR-ITK de 1^{re} ou de 2^e génération, en présence de la mutation T790M de l'<i>EGFR</i>	Géfitinib et afatinib : exclusion des études mentionnant que l'osimertinib a été reçu dans une ligne subséquente, sauf si cela concerne < 5 % des patients.
Comparateur (C)	- Aucun comparateur particulier n'est requis dans les ECRA - Aucun comparateur n'est requis dans les ECRS	-
Résultats (O)	Survie globale médiane	-
Devis d'étude	ECRA, ECRS, revue systématique ¹ , méta-analyse ¹	Revue narratives

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; ECRS : étude en contexte réel de soins.

1 L'inclusion des revues systématiques et méta-analyses avait pour seul objectif de repérer des études qui auraient pu ne pas l'être par la revue de la littérature.

1.21.3 Sélection des articles

La sélection des articles repérés par la recherche de la littérature a été effectuée en simple par une stagiaire (SQ) et un professionnel (GB), chacun prenant en charge une partie des articles.

1.22 Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux rapportés dans les études publiées

L'option de comparer la survie globale de chacune des trois cohortes correspondant aux indications d'intérêt avec un groupe comparateur québécois traité avec la chimiothérapie comme option de traitement a été envisagée. Ces groupes comparateurs auraient été constitués de personnes atteintes d'un CPNPC de stade avancé dont la tumeur aurait

présenté une mutation activatrice dans le gène *EGFR*, qui auraient été traitées avec une chimiothérapie dans la ligne de traitement correspondante. Toutefois, créer un tel groupe comparateur n'était pas possible car, d'une part, les BDCA ne contiennent aucune information sur le stade et sur les résultats des tests de mutation et, d'autre part, même si l'information avait été disponible, ces tests de mutation sont réalisés dans le but spécifique de traiter tous ceux dont la tumeur présente une mutation dans l'*EGFR* avec un EGFR-ITK plutôt qu'avec une chimiothérapie.

Pour ces raisons, le type de comparaison choisi a été la comparaison indirecte. Ainsi, les résultats de survie globale des personnes du Québec traitées avec l'EGFR-ITK d'intérêt ont été comparés avec ceux des groupes traités avec le même médicament dans les études publiées. Aucun test statistique de comparaison formel n'a été employé. Les résultats ont plutôt été interprétés en fonction du chevauchement des intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) des valeurs médianes de la survie globale.

La méthode de comparaison a été adaptée en fonction des résultats en présence, plus particulièrement selon de la qualité des IC 95 % des médianes comparées. De manière générale, l'IC 95 % était pris en considération pour la comparaison lorsqu'il était relativement étroit, et il ne pouvait être employé lorsqu'il était trop large, non évaluable ou non disponible. Ainsi, trois différentes situations pouvaient survenir : 1) les deux médianes comparées avaient un IC 95 % relativement étroit; 2) l'une des deux médianes comparées avait un IC 95 % relativement étroit et l'IC 95 % de l'autre médiane était très large, non évaluable ou non disponible; et 3) l'IC 95 % des deux médianes était très large, non évaluable ou non disponible. Dans la situation 1, si les IC 95 % des deux médianes comparées se chevauchaient, les médianes étaient jugées non différentes. Dans la situation 2, si la valeur médiane comportant un IC 95 % très large, non évaluable ou non disponible se situait à l'intérieur de l'IC 95 % relativement étroit de l'autre valeur, les deux médianes étaient jugées non différentes; cette interprétation comportait toutefois une plus grande incertitude. Dans la situation 3, aucune interprétation en fonction de l'IC 95 % n'était possible.

1.23 Processus de validation scientifique

Quelques stratégies ont été adoptées afin de s'assurer de la qualité générale des travaux.

1.23.1 Approches basées sur la pratique clinique

Les approches adoptées et les hypothèses employées pour la création de l'algorithme de classement ont été guidées à tout moment par la préoccupation d'assurer leur concordance, autant que possible, avec la réalité clinique. À cet effet, les [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du poumon](#), versions 2014 et 2020, ont servi de référence pour le développement des règles employées [INESSS et GÉOQ, 2020; INESSS et GÉOQ, 2014]. De plus, des consultations ont été menées auprès de divers groupes de cliniciens experts dans la prise en charge des cas de cancer du poumon (sections [1.23.3](#) à [1.23.5](#)).

1.23.2 Réplication de l'algorithme de classement des patients selon la ligne de traitement liée à l'EGFR-ITK visé

La programmation de l'algorithme de classement a été faite par une stagiaire de l'INESSS (SQ). Une vérification indépendante a été réalisée par une analyste de l'INESSS (FR). La version finale a été adoptée par consensus entre les deux analystes.

1.23.3 Consultation d'experts

Des consultations auprès d'experts en cancer du poumon (pneumologues, chirurgien oncologue, radio-oncologues) ont été menées pour valider les codes de facturation et d'intervention employés, de même que pour valider les concepts et hypothèses qui sous-tendent les règles adoptées pour l'algorithme de classement.

1.23.4 Comité consultatif

Un comité consultatif composé de cliniciens experts en cancer du poumon (pneumologues, chirurgien thoracique, radio-oncologue) et de chercheurs dans le domaine du cancer ou en épidémiologie de façon générale a accompagné l'INESSS dans la réalisation de ces travaux afin d'assurer la crédibilité scientifique et la pertinence clinique du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

À cette fin, le comité a été invité à :

- se prononcer sur les méthodes appliquées et sur les hypothèses cliniques associées;
- prendre connaissance des résultats;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- réviser le présent *État des pratiques*.

1.23.5 Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Ce comité, constitué d'hémo-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie, a contribué aux travaux en partageant leur perspective et en soulevant d'éventuels enjeux méthodologiques et cliniques. Il a aussi été invité à réviser le présent *État des pratiques*.

1.23.6 Lecture externe

Le présent *État des pratiques* a été révisé par un lecteur et une lectrice externes spécialisés en analyse de données.

2 RÉSULTATS

2.1 Indications et critères de remboursement des EGFR-ITK au Québec

Le [tableau 3](#) présente les indications et critères de remboursement qui s'appliquent au Québec, de même que la date d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ du géfitinib, de l'afatinib et de l'osimertinib [RAMQ, 2021].

Tableau 3 Indications et critères de remboursement pour le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib au Québec

EGFR-ITK	Ligne de Tx palliatif	Indications et critères de remboursement	Date d'inscription
Géfitinib	1 ^{re} ligne	Traitement de 1 ^{re} intention des personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.	Novembre 2011
Afatinib	1 ^{re} ligne	En monothérapie pour le traitement de 1 ^{re} intention des personnes atteintes d'un CPNPC métastatique, présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	Mai 2016
Osimertinib	1 ^{re} ligne	Traitement de 1 ^{re} intention des personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique, présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	Décembre 2019
	2 ^e ligne ou plus	Traitement du CPNPC au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, porteur de la mutation T790M de l'EGFR, chez les personnes : - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec un ITK de l'EGFR; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	Novembre 2018

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; Tx : traitement.

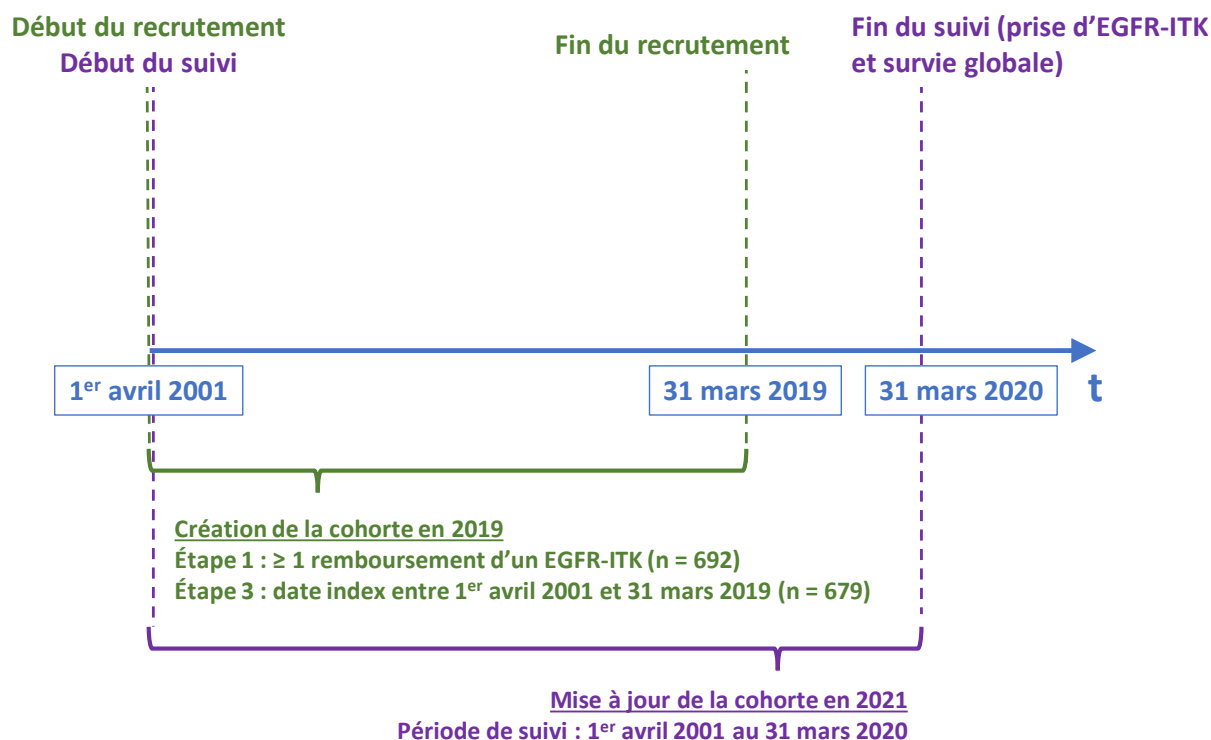
2.2 Portrait général de l'utilisation des EGFR-ITK

2.2.1 Cohorte EGFR-ITK

La cohorte EGFR-ITK a été employée pour décrire l'utilisation générale des EGFR-ITK, sauf pour la [section 2.2.2](#) qui concerne le nombre de tests de mutation effectués dans les laboratoires du Québec. Cette cohorte inclut toutes les personnes qui ont reçu au moins

un EGFR-ITK du 1^{er} avril 2001 au 31 mars 2019 (n = 692) et dont la date index⁵ était égale ou ultérieure au 1^{er} avril 2001 (n = 679; [figure 3](#)). La date butoir du recrutement de la cohorte est le 31 mars 2019, et la date butoir du suivi est le 31 mars 2020 ([figure 3](#)).

Figure 3 Diagramme de la sélection et du suivi des personnes de la cohorte EGFR-ITK



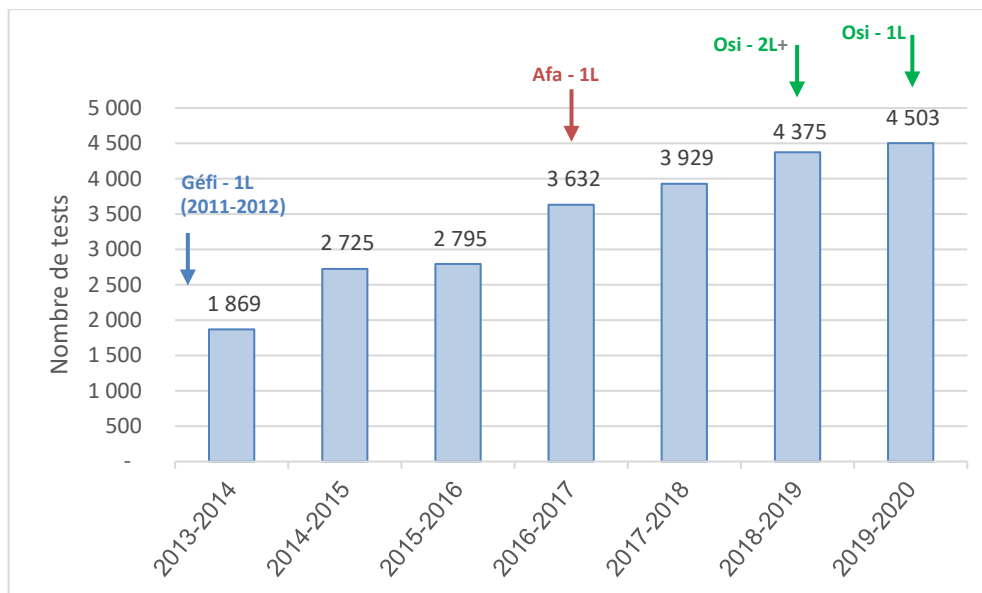
t : temps. Les étapes 1 et 3 font référence à la [section 1.4](#).

2.2.2 Nombre de tests effectués pour la détection de mutations dans le gène *EGFR*

De 2013-2014 à 2019-2020, le nombre annuel de tests réalisés au Québec pour la détection des mutations dans le gène *EGFR* a été multiplié par un facteur de 2,4 ([figure 4](#)). Bien qu'une augmentation ait été enregistrée chaque année, deux augmentations plus importantes se sont produites durant la période évaluée : une première en 2014-2015 (46 % par rapport à 2013-2014), soit au cours de la troisième année financière complète après l'inscription du géfitinib à la *Liste des médicaments*, et une deuxième en 2016-2017 (30 % par rapport à 2015-2016), année qui concorde avec l'ajout de l'afatinib à la *Liste des médicaments* et avec le début de l'utilisation de l'osimertinib ([figure 4](#)).

⁵ La date index correspond à la date de l'apparition du premier diagnostic de cancer du poumon trouvée dans les BDCA pour chaque patient, selon la méthode décrite à la [section 1.4](#).

Figure 4 Nombre annuel de tests pour la détection de mutations dans le gène *EGFR* (exons 18-21) par technique d'amplification des acides nucléiques

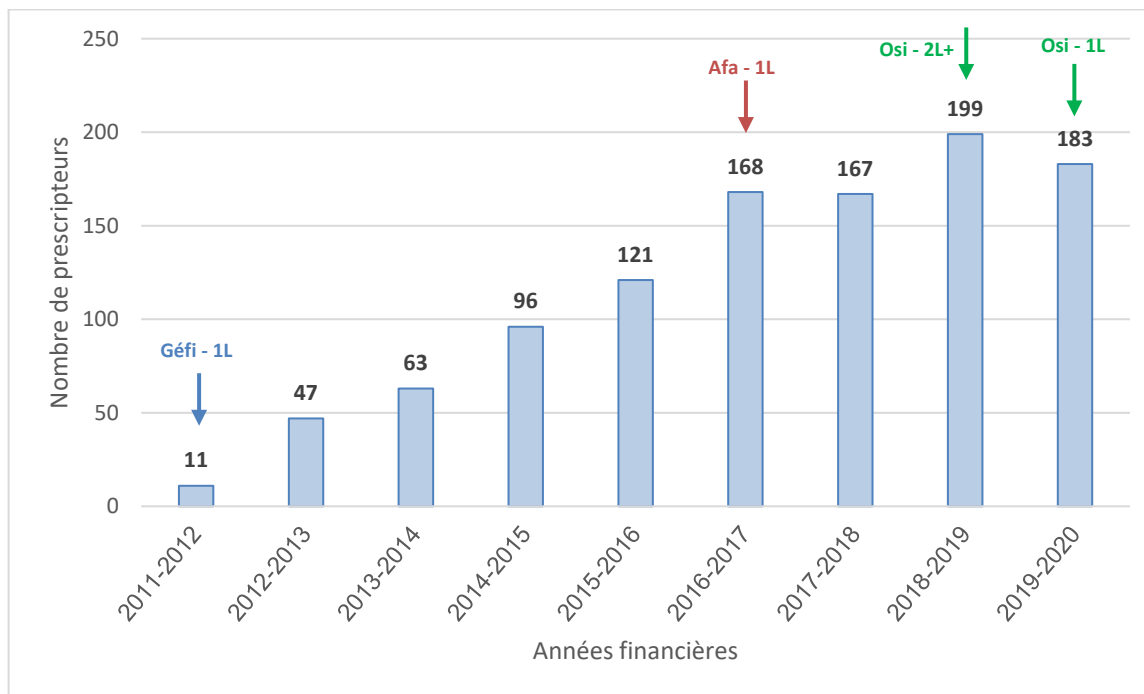


Les flèches indiquent l'année d'inscription du médicament à la *Liste des médicaments* d'exception de la RAMQ (détails à la [section 2.1](#)) : Géfi - 1L : géfitinib – 1^{re} ligne; Afa -1L : afatinib – 1^{re} ligne; Osi – 2L+ : osimertinib – post-EGFR-ITK (2^e ligne ou plus); Osi - 1L : osimertinib – 1^{re} ligne.

2.2.3 Nombre de médecins qui ont prescrit le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib

À partir de la première année complète d'inscription du géfitinib à la liste (2012-2013), le nombre annuel de médecins qui ont prescrit le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib à au moins une personne a augmenté de façon constante durant 5 ans (jusqu'à 2016-2017), et il s'est stabilisé par la suite ([figure 5](#)). L'histogramme de la [figure 5](#) suggère qu'entre 170 et 200 médecins ont intégré les EGFR-ITK de façon régulière dans leur pratique au Québec.

Figure 5 Nombre annuel de médecins qui ont prescrit un EGFR-ITK à au moins une personne

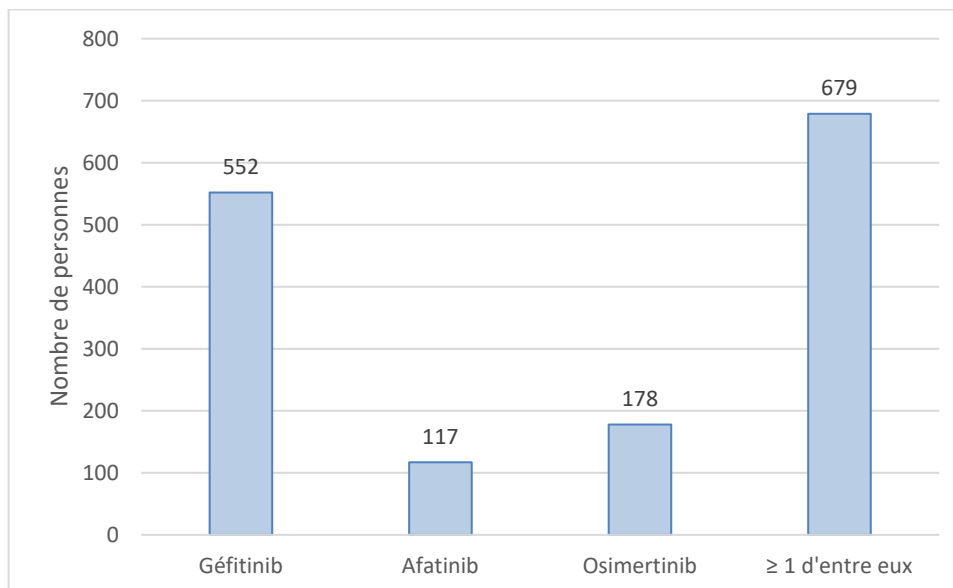


Les flèches indiquent l'année d'inscription du médicament à la *Liste des médicaments* d'exception de la RAMQ (détails à la [section 2.1](#)) : Géfi - 1L : géfitinib – 1^{re} ligne; Afa - 1L : afatinib – 1^{re} ligne; Osi – 2L+ : osimertinib – post-EGFR-ITK (2^e ligne ou plus); Osi – 1L : osimertinib – 1^{re} ligne. Une personne peut avoir reçu des ordonnances de plus d'un médecin.

2.2.4 Nombre de personnes qui ont reçu les EGFR-ITK évalués

Au total, 679 personnes ont reçu au moins un EGFR-ITK entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019 ([figure 6](#); cohorte EGFR-ITK : [section 2.2.1](#)). Au moment de la date butoir du suivi (31 mars 2020), 552 personnes de la cohorte avaient reçu le géfitinib, 117 l'afatinib et 178 l'osimertinib ([figure 6](#)).

Figure 6 Nombre de personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont reçu le géfitinib, l'afatinib et/ou l'osimertinib



La cohorte EGFR-ITK est composée des personnes qui ont reçu un 1^{er} EGFR-ITK entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019. Les nombres indiqués concernent les patients de cette cohorte à la date butoir du suivi du 31 mars 2020. Une personne peut avoir reçu plus d'un EGFR-ITK durant son parcours de soins.

La [figure 7](#) présente les nombres annuels de personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont commencé un traitement avec chacun des EGFR-ITK étudiés. Il est à noter que les nombres de l'année 2019-2020 ne représentent pas la totalité des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK au Québec en 2019-2020, mais plutôt ceux qui ont reçu un premier EGFR-ITK avant le 1^{er} avril 2019 (cohorte EGFR-ITK, date butoir d'inclusion : 31 mars 2019, date butoir du suivi : 31 mars 2020; [section 2.2.1](#)).

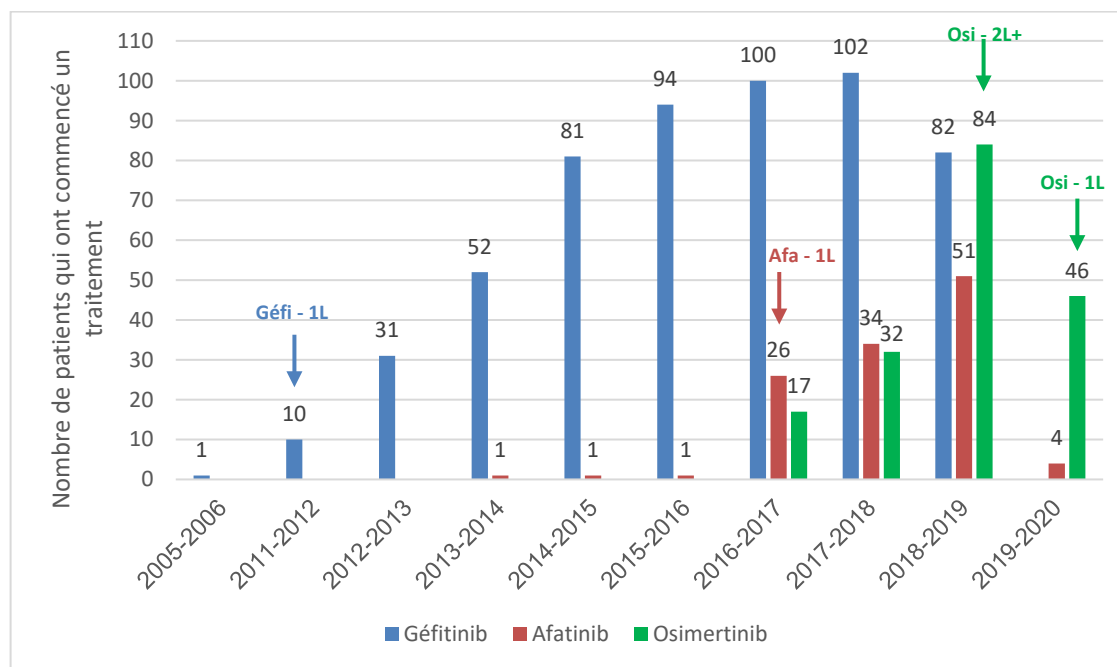
Il est à noter que le nombre annuel de prescripteurs est plus grand que le nombre annuel de personnes qui ont commencé un traitement avec un EGFR-ITK (figures [5](#) et [7](#)), d'une part parce qu'une certaine proportion des personnes ont reçu des ordonnances par plus d'un médecin et, d'autre part, parce que les personnes sont comptées une seule fois à l'année du début de leur traitement, alors que les médecins sont comptés toutes les années durant lesquelles ils ont prescrit un EGFR-ITK.

De 2011-2012 à 2015-2016, le nombre de personnes qui ont commencé un traitement avec le géfitinib est en constante augmentation. De 2015-2016 à 2017-2018, un plateau est atteint puis, en 2018-2019, une diminution est observée ([figure 7](#)).

Malgré l'inscription de l'afatinib à la *Liste des médicaments* en 2016, le géfitinib a été davantage prescrit que l'afatinib durant les années qui ont suivi ([figure 7](#)). Néanmoins, le nombre de personnes qui ont commencé un traitement avec l'afatinib a presque doublé en 2018-2019 par rapport à 2016-2017.

Pour sa part, l'osimertinib a été utilisé avant même son inscription à la *Liste des médicaments*, probablement par l'entremise de la mesure du patient d'exception ([figure 7](#)). Une forte augmentation a ensuite été constatée durant l'année de son inscription à la liste (2018-2019).

Figure 7 Nombre annuel de personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont commencé un traitement avec le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib



La cohorte EGFR-ITK est composée des personnes qui ont reçu un premier EGFR-ITK entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019. Les nombres indiqués concernent les patients de cette cohorte à la date butoir du suivi du 31 mars 2020; l'année 2019-2020 ne correspond donc pas à la totalité des personnes de la banque SMED qui ont reçu un EGFR-ITK durant cette période. Une personne peut avoir reçu plus d'un EGFR-ITK durant son parcours de soins. Les flèches indiquent l'année d'inscription du médicament à la *Liste des médicaments* d'exception de la RAMQ (détails à la [section 2.1](#)) : Géfi - 1L : géfitinib – 1^{re} ligne; Afa - 1L : afatinib – 1^{re} ligne; Osi - 2L+ : osimertinib – post-EGFR-ITK (2^e ligne ou plus); Osi - 1L : osimertinib – 1^{re} ligne.

2.3 Estimation du délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise

Le moment où les EGFR-ITK ont été jugés pleinement intégrés dans la pratique québécoise correspond à celui où les paramètres suivants se sont stabilisés avec le temps : 1) le nombre annuel de personnes qui ont commencé un traitement avec un EGFR-ITK ou 2) le nombre annuel de médecins qui ont prescrit des EGFR-ITK (détails à la [section 1.10](#)). En ce qui concerne le nombre annuel de personnes qui ont commencé un traitement avec le géfitinib ou l'afatinib, les deux seuls médicaments de première ligne disponibles jusqu'en 2017-2018⁶, l'augmentation annuelle s'est stabilisée à partir de 2016-2017 ([figure 7](#)). Au cours de la même période (2011-2012 à 2017-2018), l'augmentation annuelle du nombre de médecins qui ont prescrit au moins un EGFR-ITK s'est aussi stabilisée à partir de 2016-2017 ([figure 5](#)). Comme le premier EGR-ITK

⁶ L'osimertinib a été homologué au Canada en première ligne de traitement palliatif en juillet 2018.

(géfitinib) a été inscrit à la *Liste des médicaments* en 2011-2012, le délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise a donc été d'environ cinq ans.

2.4 Estimation de l'ampleur des données manquantes (part du marché privé)

La cohorte EGFR-ITK a été créée à l'aide de la banque SMED. Or, cette banque ne contient aucune information concernant l'usage des EGFR-ITK remboursés par les assureurs privés. Pour estimer l'ampleur de ces données manquantes, une évaluation de la part des marchés public et privé des EGFR-ITK a été explorée à l'aide de la banque de données PharmaStat® d'IQVIA^{MC}. Bien que des données sur les réclamations faites aux régimes public et privé d'assurance médicaments soient disponibles dans PharmaStat®, IQVIA^{MC} rapporte que cette banque contient seulement 46,6 % des réclamations non gouvernementales (privées) du marché québécois⁷ (46,1 % de celles du marché canadien) [IQVIA, 2021]. Comme il n'est pas possible de savoir quelle est la proportion du marché privé concernant spécifiquement les EGFR-ITK, toute estimation des parts de marché à partir des données disponibles est empreinte d'une trop grande incertitude pour être pertinente.

2.5 Indications évaluées et classement des personnes de la cohorte EGFR-ITK selon la ligne de traitement des EGFR-ITK reçus

Dans le cadre des présents travaux, la survie globale a été évaluée dans les trois indications suivantes :

1. Géfitinib, en 1^{re} ligne de traitement palliatif (géfitinib – 1^{re} ligne);
2. Afatinib, en 1^{re} ligne de traitement palliatif (afatinib – 1^{re} ligne);
3. Osimertinib, après l'utilisation d'un EGFR-ITK de 1^{re} ou de 2^e génération (géfitinib, erlotinib ou afatinib) en 1^{re} ligne de traitement palliatif (osimertinib – post-EGFR-ITK).

L'évaluation de l'osimertinib en première ligne de traitement palliatif n'a pas été jugée pertinente, car le nombre de personnes concernées était trop petit (n = 15; voir [section 2.5.3](#)) et le suivi était trop court.

Une cohorte a été formée pour chacune des indications étudiées. La sélection des personnes à inclure dans ces cohortes, en appliquant les critères présentés à la [section 1.13](#), s'est déroulée en trois étapes : 1) l'évaluation de la couverture des personnes par l'assurance médicaments du Québec; 2) l'établissement de la séquence d'utilisation des différents médicaments de type EGFR-ITK pour chaque personne; et 3) la détermination de la ligne de traitement palliatif du premier EGFR-ITK reçu.

⁷ Données applicables au 31 décembre 2019.

2.5.1 Couverture par l'assurance médicaments du Québec

Au total, 651 personnes parmi les 679 de la cohorte EGFR-ITK (96 %) ont été couvertes par l'assurance médicaments du Québec durant au moins 90 % de la période d'observation des EGFR-ITK (voir définition à la [section 1.14.1](#)).

2.5.2 Séquences des médicaments de type EGFR-ITK reçus

Afin de déterminer les séquences des médicaments de type EGFR-ITK reçus, le nombre de médicaments différents utilisés par chacune des personnes de la cohorte a d'abord été déterminé, puis la séquence temporelle de ceux-ci a été établie.

Les séquences des EGFR-ITK reçus par les personnes qui ont été couvertes par l'assurance médicaments du Québec durant au moins 90 % de la période d'observation des EGFR-ITK sont présentées au [tableau 4](#). Certaines des personnes de la cohorte ont reçu l'erlotinib, qui a été inclus aux séquences, le cas échéant. Les profils d'utilisation les plus fréquents sont ceux attendus : le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib seuls, et le géfitinib ou l'afatinib suivi de l'osimertinib (n = 573 [88,0 %]). Certains profils d'utilisation des EGFR-ITK ne sont pas compatibles avec les indications de Santé Canada et avec les critères de remboursement de la RAMQ (n = 37; 5,7 %⁸). Par exemple, il n'y a pas d'indication pour l'utilisation en séquences du géfitinib et de l'afatinib, bien que, selon des experts, un remplacement puisse parfois fait en raison de la toxicité. De même, le traitement avec un EGFR-ITK donné ne doit généralement pas être répété dans une ligne de traitement ultérieure.

⁸ Numéros de séquence G4, G6-8, G11, A3-5, E1 et E3-4.

Tableau 4 Profils d'utilisation des EGFR-ITK

1 ^{er} EGFR-ITK reçu	Séquence des EGFR-ITK					n
	N° séquence	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	
Géfitinib	G1	Géfitinib	-	-	-	369
	G2	Géfitinib	Osimertinib	-	-	100
	G3	Géfitinib	Erlotinib	-	-	22
	G4	Géfitinib	Afatinib	-	-	11
	G5	Géfitinib	Erlotinib	Osimertinib	-	7
	G6	Géfitinib	Afatinib	Osimertinib	-	1
	G7	Géfitinib	Afatinib	Erlotinib	-	1
	G8	Géfitinib	Osimertinib	Géfitinib	Osimertinib	1
	G9	Géfitinib	Osimertinib	Erlotinib	-	1
	G10	Géfitinib	Osimertinib	Crizotinib ¹	-	1
	G11	Géfitinib	Erlotinib	Afatinib	-	1
Afatinib	A1	Afatinib	-	-	-	60
	A2	Afatinib	Osimertinib	-	-	27
	A3	Afatinib	Géfitinib	-	-	4
	A4	Afatinib	Géfitinib	Afatinib	Osimertinib	1
	A5	Afatinib	Géfitinib	Osimertinib	-	1
Osimertinib	O1	Osimertinib	-	-	-	17
Erlotinib	E1	Erlotinib	Géfitinib	-	-	10
	E2	Erlotinib	Osimertinib	-	-	10
	E3	Erlotinib	Afatinib	-	-	4
	E4	Erlotinib	Afatinib	Osimertinib	-	2
Total :						651

Les nombres indiqués concernent les personnes de la cohorte EGFR-ITK qui ont été inscrites au régime public d'assurance médicaments du Québec durant ≥ 90 % de leur période d'observation des EGFR-ITK (n = 651).

1. Le crizotinib n'est pas un EGFR-ITK, mais un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant ALK, ROS1 et MET.

2.5.3 Détermination de la ligne de traitement palliatif du premier EGFR-ITK reçu

Un algorithme de classement a été conçu afin de déterminer si une ligne de chimiothérapie palliative a été reçue avant le premier EGFR-ITK. Pour ce faire, l'algorithme avait pour tâche de différencier les divers contextes associés à l'administration d'une chimiothérapie (voir [section 1.14.3](#)).

Selon cet algorithme, 457, 80 et 15 personnes ont reçu, respectivement, le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib en première ligne ([tableau 5](#)). Globalement, en tenant compte seulement des indications remboursées au Québec (géfitinib, afatinib et osimertinib), 88 % des personnes ont reçu leur premier EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif, et 12 % en deuxième ligne ou plus, après au moins une ligne de chimiothérapie palliative ([tableau 5](#)).

Parmi les patients qui ont reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'osimertinib, le premier EGFR-ITK reçu a été l'erlotinib pour 26 d'entre eux, et selon l'algorithme de classement, 8 d'entre eux l'ont reçu en première ligne de traitement palliatif ([tableau 5](#)). En incluant l'erlotinib dans les proportions globales, 86 % des personnes ont reçu leur premier EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif, et 14 % en deuxième ligne ou plus, après au moins une ligne de chimiothérapie palliative.

Tableau 5 Nombre de patients selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu

1 ^{er} EGFR-ITK	Ligne de traitement palliative		Total
	1 ^{re}	≥ 2 ^e	n
	n (%)	n (%)	
Géfitinib	457 (89 %)	58 (11 %)	515
Afatinib	80 (86 %)	13 (14 %)	93
Osimertinib	15 (88 %)	2 (12 %)	17
Total géfitinib, afatinib et osimertinib	552 (88 %)	73 (12 %)	625
Erlotinib	8 (31 %)	18 (69 %)	26
Total	560 (86 %)	91 (14 %)	651

2.5.4 Repérage des personnes qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif (indication 3)

Les personnes qui ont reçu l'osimertinib selon l'indication 3 (osimertinib – post-EGFR-ITK) ont été repérées en tenant compte de la séquence des EGFR-ITK reçus (voir [section 2.5.2](#)) et de la ligne de traitement du premier EGFR-ITK reçu, déterminée par l'algorithme de classement (voir [section 2.5.3](#)). Ainsi, 119 personnes ont reçu l'osimertinib comme deuxième EGFR-ITK après avoir reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'erlotinib en première ligne de traitement palliatif.

2.5.5 Validation visuelle des résultats de classement obtenus avec l'algorithme

Un examen visuel de la séquence des traitements reçus par chaque personne avant le premier EGFR-ITK (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) a été réalisé afin de valider la cohérence des résultats de classement de l'algorithme. Cette validation a été réalisée seulement pour les personnes dont le premier EGFR-ITK reçu était le géfitinib ou l'afatinib. Les résultats du classement ont été jugés incertains dans une faible proportion des cas classés en première ligne (géfitinib : 0,4 %, afatinib : 2,5 %; [tableau 6](#)). Cependant, les résultats de la classification en deuxième ligne ou plus ont été jugés incertains dans des proportions plus importantes (géfitinib : 26 %, afatinib : 31 %; [tableau 6](#)). Toutefois, si les cas incertains classés en deuxième ligne ou plus étaient en réalité des cas de première ligne, leur petit nombre fait en sorte qu'ils représenteraient seulement 3,2 % du groupe géfitinib – première intention et 4,8 % du groupe afatinib – première intention ([tableau 6](#)).

Tableau 6 Vérification visuelle des résultats de classement de l'algorithme selon la ligne de traitement du premier EGFR-ITK

	Géfitinib		Afatinib	
	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne+	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne+
Résultat de classement de l'algorithme, n	457	58	80	13
Cohérence visuelle claire avec le résultat du classement, n	455	43	78	9
Incertitude du résultat de classement, n (%)	2 (0,4 %)	15 (25,9 %)	2 (2,5 %)	4 (30,8 %)
% que représenteraient les cas incertains de 2^e ligne+ si reclassés en 1^{re} ligne	15/472 = 3,2 %	-	4/84 = 4,8 %	-

2^e ligne+ : 2^e ligne ou plus de traitement palliatif; pop. : population.

2.6 Revue de la littérature : nombre d'articles inclus pour les comparaisons indirectes

Les sections qui suivent présentent tour à tour un portrait d'utilisation des EGFR-ITK spécifique à chacune des trois indications évaluées (voir [section 1.12](#)). Notamment, la survie globale observée en contexte réel québécois relative à ces indications y est présentée, et ces résultats sont comparés à ceux obtenus dans les études publiées pertinentes (comparaisons indirectes).

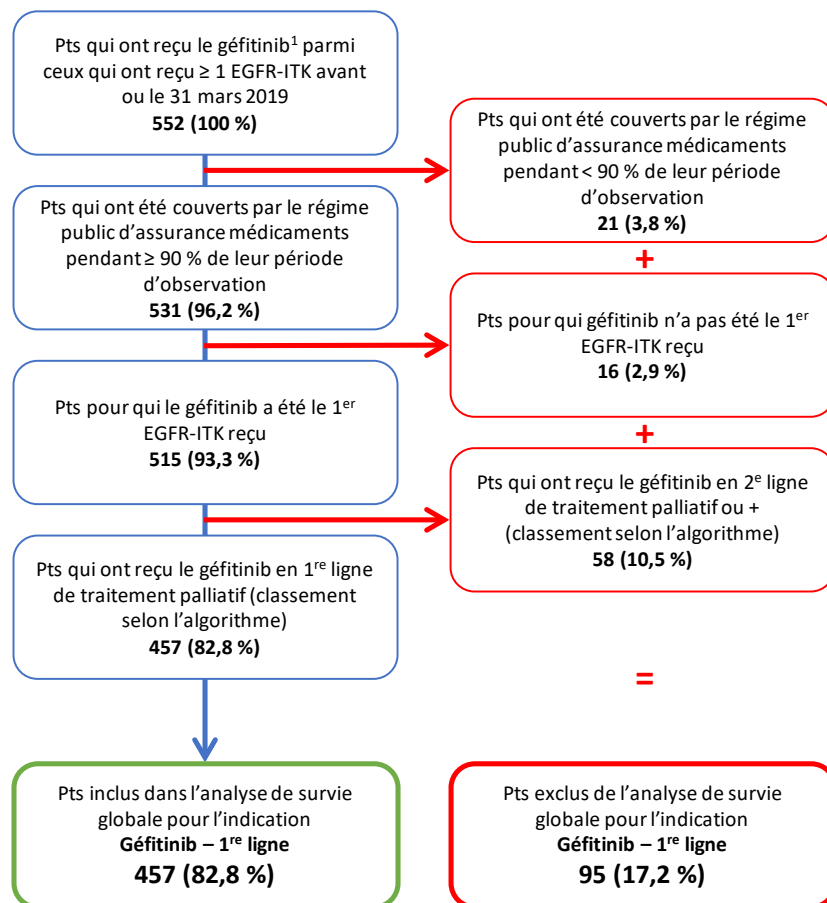
Afin de repérer les études publiées pertinentes pour ces comparaisons indirectes, une revue de la littérature préliminaire a d'abord été menée, puis une revue systématique de la littérature a été réalisée à l'aide de la stratégie de repérage de l'information scientifique présentée à l'[annexe D](#). Le diagramme de flux schématisant les étapes de la sélection est présenté à l'[annexe E](#). Au total, 27 articles ont été retenus concernant les trois indications étudiées, dont 9 articles portant sur 10 ECRA et 18 articles portant sur 17 ECRS.

2.7 Géfitinib en première ligne de traitement palliatif

2.7.1 Sélection des patients

Les personnes incluses dans les analyses de la survie globale pour l'indication géfitinib – 1^{re} ligne devaient répondre aux critères suivants : 1) avoir été couvertes par l'assurance médicaments du Québec durant au moins 90 % de leur période d'observation des EGFR-ITK; 2) le géfitinib devait avoir été le premier EGFR-ITK reçu; et 3) avoir été classées parmi les personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif par l'algorithme de classement ([figure 8](#)). Ainsi, 457 patients ont été inclus dans l'analyse, et 95 patients ont été exclus.

Figure 8 Diagramme de sélection des personnes pour l'analyse de la survie globale — indication géfitinib – 1^{re} ligne



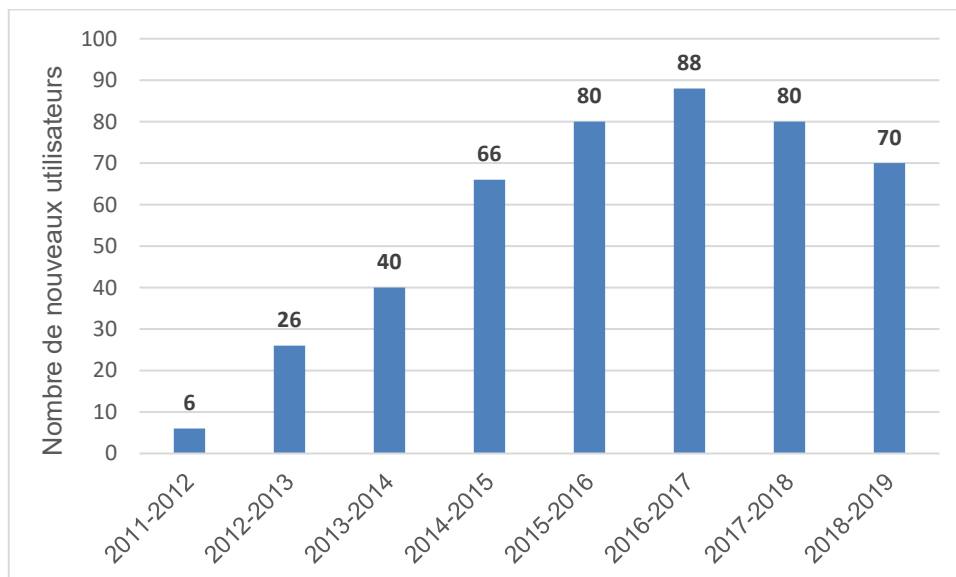
Pts : patients.

1. Date butoir du suivi : 31 mars 2020.

2.7.2 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs

Depuis l'inscription du géfitinib à la *Liste des médicaments* en novembre 2011, le nombre de nouveaux utilisateurs en première ligne de traitement palliatif a augmenté d'année en année jusqu'à 2016-2017, année après laquelle une tendance inverse s'est amorcée ([figure 9](#)). Celle-ci correspond au moment où l'afatinib et l'osimertinib ont commencé à être utilisés (voir [section 2.2.4](#), [figure 7](#)).

Figure 9 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs de géfitinib en première ligne de traitement palliatif



2.7.3 Caractéristiques des personnes de la cohorte

Les caractéristiques des personnes de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne sont présentées au [tableau 7](#) et elles sont comparées, à titre indicatif, à celles de la cohorte cancer du poumon créée par l'INESSS à l'aide de données clinico-administratives [INESSS, 2021b]. La cohorte géfitinib – 1^{re} ligne compte une proportion d'environ deux tiers de femmes et un tiers d'hommes, ce qui constitue un déséquilibre important par rapport aux proportions de la cohorte cancer du poumon. Bien que les âges médian et moyen de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne soient similaires à ceux de la cohorte cancer du poumon, la proportion du groupe d'âge 65-79 ans est plus grande dans la première, et celles des groupes d'âge 50-64 ans et 80 ans ou plus est plus faible. En ce qui a trait à l'indice de vulnérabilité matérielle, la surreprésentation des personnes dans les quintiles défavorisés et la sous-représentation des personnes dans les quintiles favorisés qui ont été observées dans la cohorte cancer du poumon sont moins marquées dans la cohorte géfitinib. Un peu plus du tiers des personnes ont < 5 comorbidités (37 %), un peu plus d'un autre tiers ont entre 5 et 9 comorbidités (35 %) et environ 10 % en ont 15 ou plus.

Tableau 7 Caractéristiques des personnes de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne

Caractéristiques	Cohorte géfitinib – 1 ^{re} ligne ¹		Cohorte cancer du poumon de l'INESSS 2016 ²
	n ou années d'âge	%	% ou années d'âge
Sexe			
Femme	313	68,5 %	49,3 %
Homme	144	31,5 %	50,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Âge			
Médian (ans)	70,6	-	70,7
Moyen (ans)	70,7	-	70,7
Étendue (ans)	34 – 93	-	-
Groupe d'âge			
< 50 ans	15	3,3 %	2,6 %
50-64 ans	91	19,9 %	27,9 %
65-79 ans	271	59,3 %	48,8 %
≥ 80	80	17,5 %	20,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Indice de vulnérabilité matérielle³			
0	5	1,1 %	1,0 %
(- vuln.) Quintile 1	82	17,9 %	12,5 %
Quintile 2	92	20,1 %	16,3 %
Quintile 3	81	17,7 %	19,6 %
Quintile 4	88	19,3 %	23,5 %
(+ vuln.) Quintile 5	107	23,4 %	25,4 %
Manquant	2	0,4 %	1,7 %
Nombre de comorbidités			
Médian	6	-	-
Moyen	7,1	-	-
0-4	169	37,0 %	-
5-9	160	35,0 %	-
10-14	80	17,5 %	-
15-19	34	7,4 %	-
≥ 20	13	2,8 %	-
nd	1	0,2 %	-
Total	457	-	-

+ vuln. : plus vulnérable; - vuln. : moins vulnérable.

1. Caractéristiques de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne à la date du début du traitement avec le géfitinib.

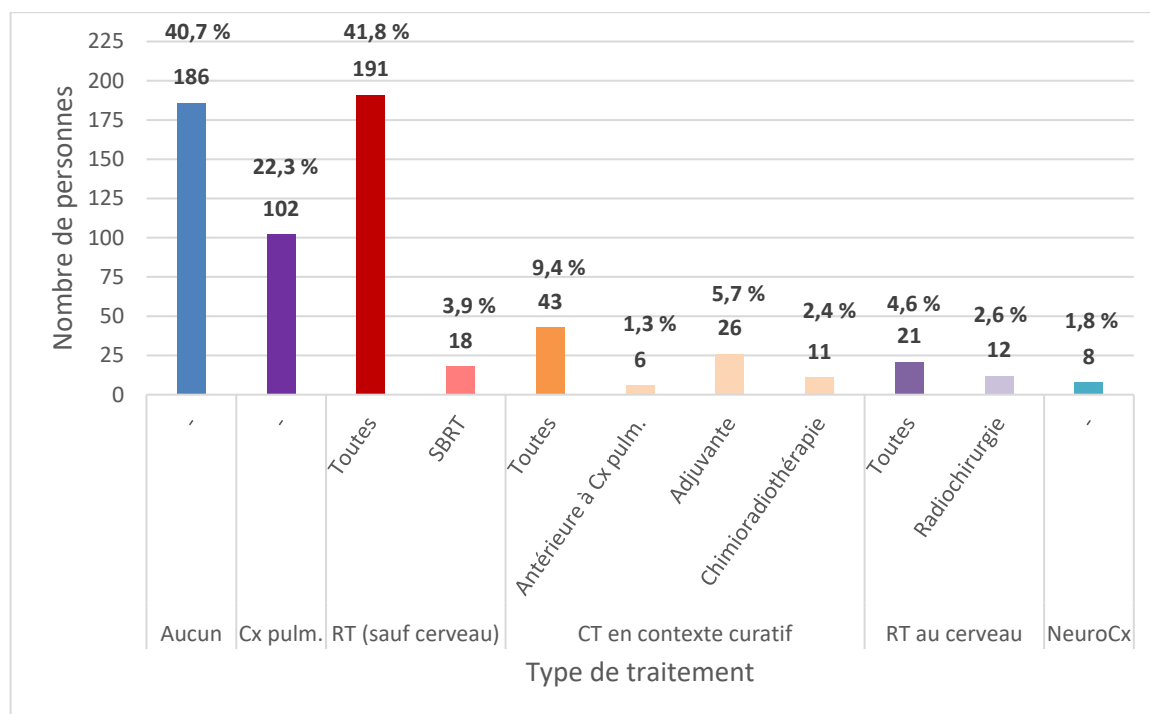
2. Caractéristiques de la cohorte cancer du poumon créée par l'INESSS, à la date du diagnostic [INESSS, 2021b].

3. Catégories par quintiles : quintile 1 : favorisé, quintile 2 : moyennement favorisé, quintile 3 : moyen, quintile 4 : moyennement défavorisé et quintile 5 : défavorisé; 0 : aire de diffusion à laquelle aucun indice n'a été attribué.

2.7.4 Traitements reçus avant le géfitinib

La proportion des patients qui n'ont reçu aucun traitement avant le géfitinib a été de 41 % ([figure 10](#)). Les types de traitement les plus fréquemment reçus ont été la radiothérapie (42 %) et la chirurgie de résection pulmonaire (22 %). Peu de patients ont reçu une chimiothérapie administrée en intention curative (9,4 %). Des traitements au cerveau, soit la radiothérapie (4,6 %) et la neurochirurgie (1,8 %), ont rarement été reçus avant le géfitinib.

Figure 10 Traitements reçus avant le géfitinib



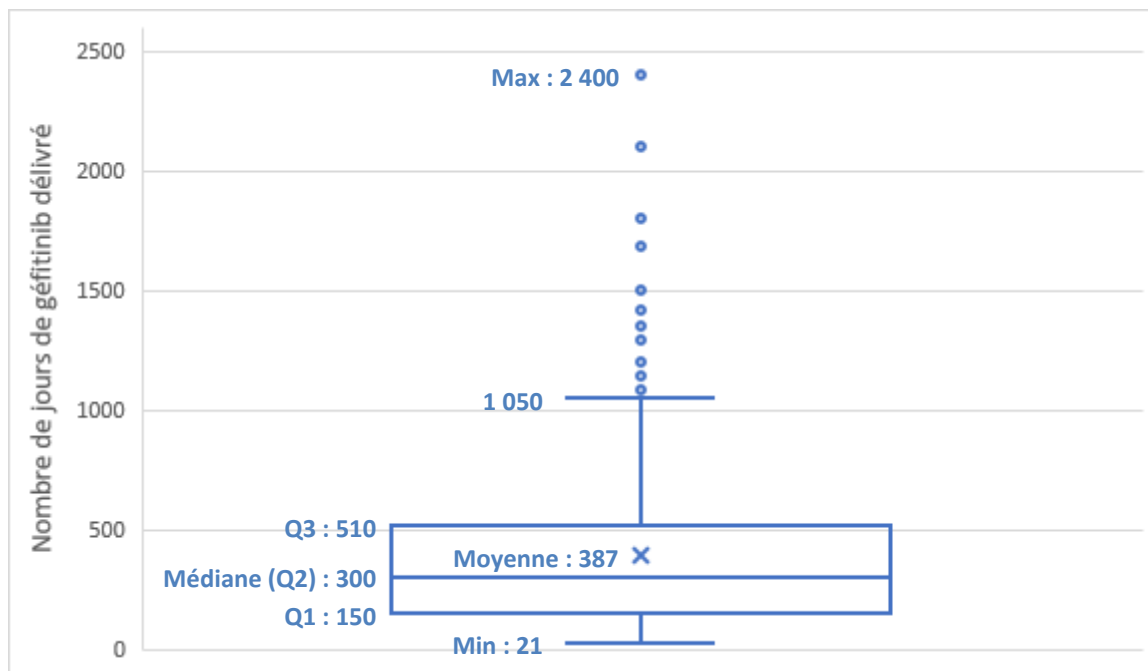
CT : chimiothérapie; Cx pulm. : chirurgie de résection pulmonaire; NeuroCx : neurochirurgie; RT : radiothérapie; SBRT : radiothérapie stéréotaxique d'ablation.

Les types de chimiothérapie (p. ex. chimiothérapie adjuvante, chimioradiothérapie) ont été déterminés en fonction de la trajectoire empruntée par chaque patient dans l'algorithme de classement selon la ligne du 1^{er} EGFR-ITK (voir [section 1.14.3](#)). Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre total de personnes incluses (n = 457). Un patient peut avoir reçu plus d'un type de traitement.

2.7.5 Nombre de jours de géfitinib délivré par patient

Le nombre de jours médian de géfitinib délivré en pharmacie par patient a été de 300 jours (9,9 mois), le minimum de 21 jours et le maximum de 2 400 jours (6,6 ans; [figure 11](#)). Environ 12 % des personnes de la cohorte se sont procuré du géfitinib durant plus de 2 ans, et 5 % en ont reçu durant plus de 3 ans. Deux personnes ont reçu le géfitinib durant une période de plus de 5 ans. Un nombre total de 177 019 jours de géfitinib a été remboursé par le régime public d'assurance médicaments pour les 457 patients de la cohorte (moyenne : 387 jours).

Figure 11 Distribution selon le nombre de jours de géfitinib délivré en première ligne de traitement palliatif



Max : maximum; min : minimum; Q1 : quartile 1 ou quartile inférieur; Q2 : quartile 2 ou médiane; Q3 : quartile 3 ou quartile supérieur.

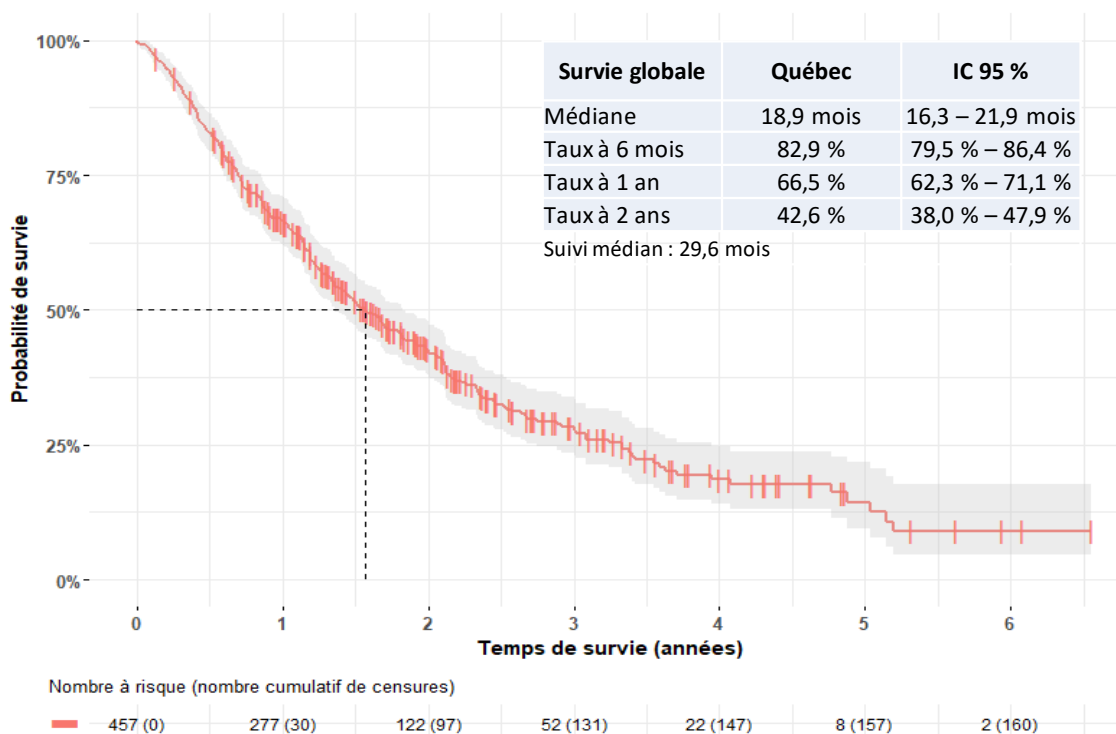
La moustache inférieure est égale au minimum. La moustache supérieure est égale à 1,5 fois la hauteur de la boîte (écart entre Q1 et Q3). Les points représentent les valeurs extrêmes, celles au-delà de la moustache.

2.7.6 Survie globale

La courbe de la survie globale des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif est présentée à la [figure 12](#). Afin de mieux comparer les résultats obtenus avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription, les personnes qui ont reçu l'osimertinib comme traitement subséquent étaient censurées à la date de début du traitement avec ce médicament.

Après un suivi médian de 29,6 mois, la médiane de la survie globale des personnes qui avaient reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif a été de 18,9 mois ([figure 12](#)). Une proportion de 66,5 % des patients ont survécu durant au moins 1 an, et 42,6 % ont survécu durant au moins 2 ans.

Figure 12 Survie globale des patients qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif



IC 95 % : intervalles de confiance à 95 %.

La zone en gris autour de la courbe de survie correspond à l'intervalle de confiance à 95 %.

2.7.7 Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées

2.7.7.1 Articles de la littérature retenus pour la comparaison indirecte

Un total de 7 ECRA et de 10 ECRS ont été retenues pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale ([tableau 8](#)). Les études qui ont été soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription (NEJ002 et IPASS) ont été automatiquement retenues. Toutefois, il est à noter qu'en fonction des critères de sélection des articles qui ont été appliqués l'étude IPASS aurait été rejetée, car la population à l'étude était restreinte aux non-fumeurs et aux fumeurs légers, ce qui constitue un sous-groupe de l'ensemble de la population (critère d'exclusion). Une attention particulière a été portée à la possibilité que les participants aux études aient reçu de l'osimertinib après le géfitinib (critère d'exclusion; dernière colonne du [tableau 8](#)).

Tableau 8 Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication géfitinib – 1^{re} ligne

Étude	Région géographique	Unicentrique/ multicentrique	n (Groupe géfitinib)	Suivi médian (mois)	Osimertinib comme Tx subséquent
ECRA					
Garcia-Campelo <i>et al.</i> , 2020 GOAL	Espagne et Mexique	Multicentrique	91	26,2	-Tx subséquents non mentionnés. -Suivi jusqu'en septembre 2018.
Yoshioka <i>et al.</i> , 2019 WJTOG3405	Japon	Multicentrique	88	59,1	Aucun pt n'a reçu l'osimertinib.
Yang <i>et al.</i> , 2018	Chine	Unicentrique	35	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Recrutement jusqu'en février 2012.
Han <i>et al.</i> , 2017	Chine	Unicentrique	81	nd	-Tx ciblée reçue par 3 pts, mais non précisée. -Suivi jusqu'en octobre 2016.
Patil <i>et al.</i> , 2017	Inde	Unicentrique	145	14,2	-Tx subséquents mentionnés, osimertinib non mentionné. -Suivi jusqu'en juillet 2016.
Inoue <i>et al.</i> , 2013 NEJ002 ¹	Japon	Multicentrique	114	23,2	-Aucun pt n'a pu recevoir l'osimertinib avant la fin du suivi (décembre 2010).
Fukuoka <i>et al.</i> , 2011 IPASS ^{1,2}	Asie de l'Est	Multicentrique	132 ³	17,0	-Aucun pt n'a pu recevoir l'osimertinib avant la fin du suivi (juin 2010).
ECRS					
Brat <i>et al.</i> , 2020	République Tchèque	Multicentrique	325	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Date butoir du suivi non mentionnée.
Hsieh <i>et al.</i> , 2020	Taiwan	Multicentrique	3 982	20,3	-Tx subséquents non mentionnés. -Suivi jusqu'en décembre 2016.
Choi <i>et al.</i> , 2018	Corée du Sud	Unicentrique	60	18	-Tx subséquents mentionnés, osimertinib non mentionné. -Date butoir du suivi non mentionnée.
Imai <i>et al.</i> , 2017	Japon	Multicentrique	138	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Date butoir du suivi non mentionnée.
Krawczyk <i>et al.</i> , 2017	Pologne	Multicentrique	66	nd	-Aucun patient n'a reçu l'osimertinib.
Sutiman <i>et al.</i> , 2017	Singapour	Unicentrique	383	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Date butoir du suivi non mentionnée.
Inoue <i>et al.</i> , 2016	Japon	Multicentrique	929	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Utilisation de l'osimertinib peu probable avant la fin du suivi (décembre 2014).
Vavala <i>et al.</i> , 2016 BE-POSITIVE	Italie	Multicentrique	288	nd	-Tx subséquents mentionnés, osimertinib non mentionné. -Aucun pt n'a pu recevoir l'osimertinib avant la fin du suivi (mai 2013).

Étude	Région géographique	Unicentrique/ multicentrique	n (Groupe géfitinib)	Suivi médian (mois)	Osimertinib comme Tx subséquent
Lai <i>et al.</i> , 2014	Taiwan	Unicentrique	85	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Date butoir du suivi non mentionnée. -Utilisation de l'osimertinib peu probable avant la date de publication.
Park <i>et al.</i> , 2013	Corée du Sud	Unicentrique	50	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Utilisation de l'osimertinib peu probable avant la date de publication.

ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; ECRS : étude en contexte réel de soins; nd : non disponible; pt(s) : patient(s); Tx : traitement/thérapie.

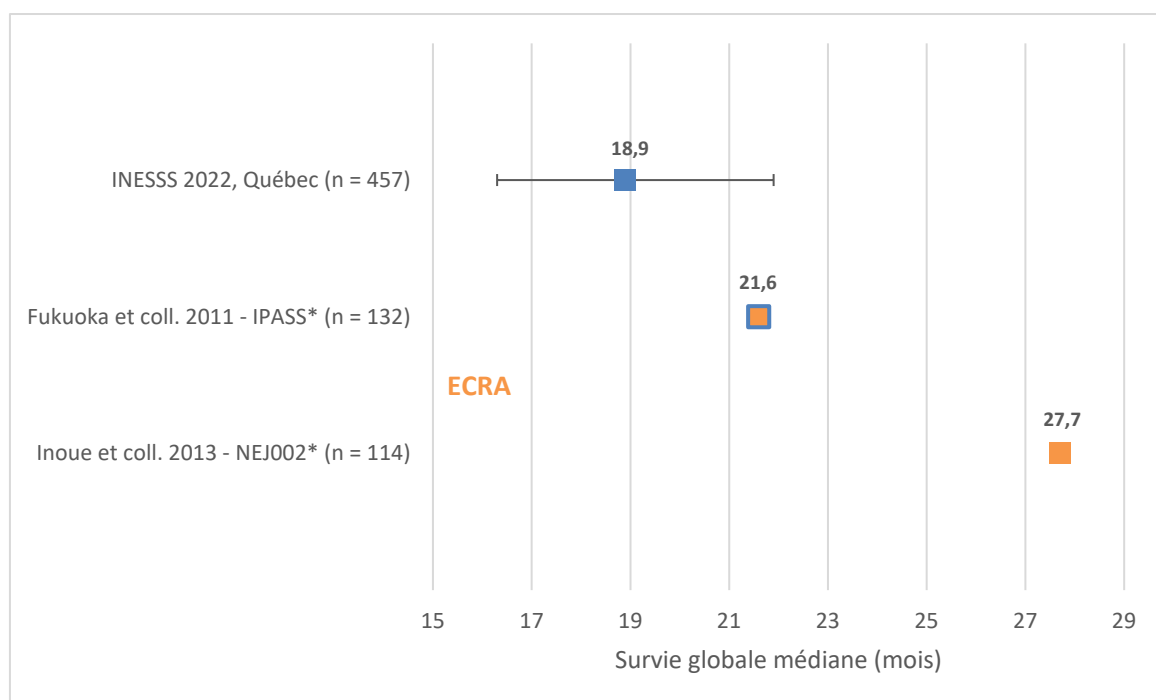
1. Étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription.

2. Selon les critères choisis pour la sélection de la littérature, IPASS aurait dû être exclue car cette étude a restreint la population aux non-fumeurs et aux fumeurs légers. Elle a tout de même été incluse pour la comparaison, car les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription étaient automatiquement incluses.

2.7.7.2 Comparaison des résultats du Québec avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription

La comparaison indirecte des résultats du Québec avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription (NEJ002 et IPASS) montre que la médiane de la survie globale obtenue au Québec est plus basse en nombre absolu de mois (18,9 contre 27,7 et 21,6 mois; [figure 13](#)). Cependant, la valeur médiane de l'étude IPASS est incluse dans l'IC 95 % de la médiane du Québec, ce qui signifie que celles-ci ne peuvent être jugées différentes. Par ailleurs, les IC 95 % de la survie médiane d'IPASS et de NEJ002 n'ont pas été fournis dans les publications; le degré d'imprécision de ces valeurs est donc inconnu, ce qui limite la comparaison.

Figure 13 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire (en vert). Moustaches : intervalles de confiance à 95 %. Points verts avec contour bleu : la médiane de l'ECRA n'est pas différente de celle du Québec (voir la méthode de comparaison à la [section 1.22](#)).

Selon les critères choisis pour la sélection de la littérature, IPASS aurait dû être exclue car cette étude a restreint la population aux non-fumeurs et aux fumeurs légers. Elle a tout de même été incluse, car les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription étaient automatiquement incluses.

Les caractéristiques des sujets inclus dans les études NEJ002 et IPASS ont été comparées à celles disponibles des personnes incluses dans la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne ([tableau 9](#)). Les proportions des femmes et des hommes inclus dans l'analyse de l'INESSS sont similaires à celles de NEJ002, alors que la proportion des femmes dans IPASS est plus grande d'environ 13 points de pourcentage. Les proportions des personnes âgées de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne sont presque l'inverse de celles des sujets inclus dans IPASS (23 % / 77 % contre 72 % / 28 %). Dans l'étude NEJ002, aucun participant n'avait plus de 75 ans, alors que dans la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne la personne la plus âgée avait 93 ans et 17,5 % avaient 80 ans ou plus.

Le statut fonctionnel de l'ECOG/OMS des personnes incluses dans la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne n'est pas disponible; la comparaison n'est donc pas possible. Le nombre de comorbidités des personnes incluses dans cette cohorte est toutefois présenté afin d'apprécier leur état de santé général, bien que ce paramètre ne présente pas de lien direct avec le statut fonctionnel. La proportion des personnes de la cohorte qui présentaient 15 comorbidités ou plus était de 10,3 %, et celles qui présentaient 20 comorbidités ou plus était de 2,8 %.

Les différences observées entre les caractéristiques des populations étudiées soulignent toute l'importance de demeurer prudent dans l'interprétation d'analyses de comparaison indirecte d'études entre elles. En effet, l'effet d'une thérapie peut être modulé par les caractéristiques d'une population.

Tableau 9 Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu le géfitinib au Québec avec celles des patients inclus dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription

Caractéristiques	INESSS – Québec n = 457	IPASS ¹ n = 132 ²	NEJ002 ³ n = 114
Région géographique	Québec	Asie de l'est	Japon
Sexe			
Femme	68,5 %	81,8 %	63,2 %
Homme	31,5 %	18,2 %	36,8 %
Âge			
Moyen (ans)	70,7	-	63,9
Étendue (ans)	34 – 93	-	43 – 75
< 65 ans	23,2 %	72,0 %	-
≥ 65 ans	76,8 %	28,0 %	-
≥ 80 ans	17,5 %	-	-
Statut fonctionnel ECOG/OMS⁴			
0	-	90,2 %	47,4 %
1	-	-	51,8 %
≥ 2	-	9,8 %	0,9 %
Nombre de comorbidités⁵			
Médian	6	-	-
Moyen	7,1	-	-
0-4	37,0 %	-	-
5-9	35,0 %	-	-
10-14	17,5 %	-	-
15-19	7,4 %	-	-
≥ 20	2,8 %	-	-
nd	0,2 %	-	-

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; nd : non disponible; OMS : Organisation mondiale de la Santé.

1. Référence : Fukuoka *et al.*, 2011.

2. Sous-groupe des patients présentant une mutation activatrice dans l'*EGFR*.

3. Référence : Maemondo *et al.*, 2010.

4. 0 : complètement actif, capable de poursuivre toutes les activités d'avant la maladie sans restriction; 1 : limité dans les activités physiques intenses, mais capable de se déplacer et capable d'effectuer des travaux de nature légère ou sédentaire, p. ex. travail ménager léger, travail de bureau; 2 : capable de se déplacer et de prendre soin de lui-même, mais incapable d'effectuer des activités de travail; hors du lit durant plus de 50 % des heures d'éveil [ECOG-ACRIN Cancer Research Group, 2020].

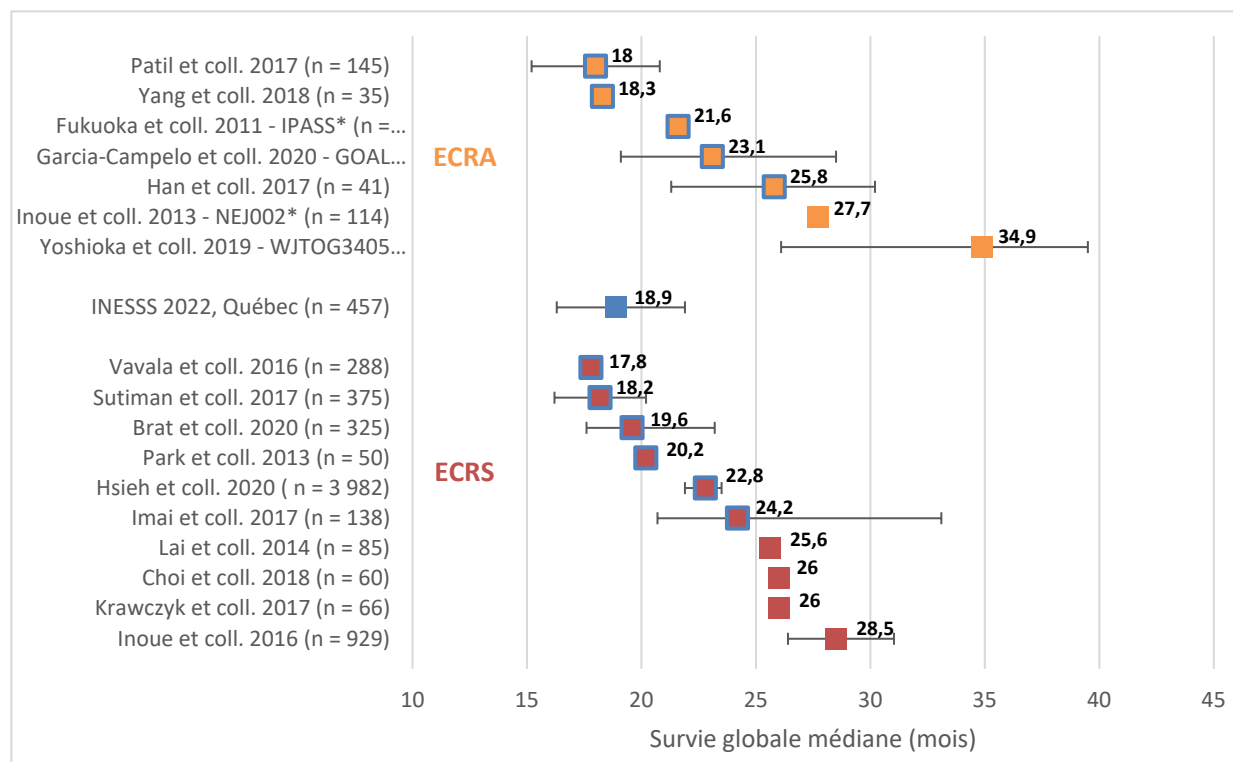
5. Calculé avec une méthode adaptée de l'outil *Grouper* de l'ICIS (voir [section 1.16.3](#)).

2.7.7.3 Comparaison des résultats du Québec avec ceux de l'ensemble des études retenues

La comparaison indirecte des résultats du Québec avec ceux de l'ensemble des ECRA montre que les IC 95 % de la médiane de la survie globale du Québec chevauchent les valeurs médianes ou les IC 95 % d'au moins 5 des 7 études ([figure 14](#)). Dans les deux études pour lesquelles un chevauchement n'est pas observé, l'une n'a pas rapporté l'IC 95 % (NEJ002), ce qui limite la comparaison.

La comparaison indirecte des résultats du Québec avec ceux des ECRS retenues montre que les IC 95 % de la médiane de la survie globale du Québec chevauchent les valeurs médianes ou les IC 95 % d'au moins 6 des 10 études ([figure 14](#)). Dans les 4 études pour lesquelles un chevauchement n'a pas été observé, 3 n'ont pas rapporté l'IC 95 %, ce qui limite la comparaison.

Figure 14 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA et les ECRS retenues



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation du géfitinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire (en vert); ECRS : étude en contexte réel de soins (en orange). Moustaches : intervalles de confiance à 95 %.

Points verts ou orange avec contour bleu : la médiane de l'ECRA ou de l'ECRS n'est pas différente de celle du Québec (voir la méthode de comparaison à la [section 1.22](#)).

Selon les critères choisis pour la sélection de la littérature, IPASS aurait dû être exclue car cette étude a restreint la population aux non-fumeurs et aux fumeurs légers. Elle a tout de même été incluse, car les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription étaient automatiquement incluses.

Lai *et al.*, 2016 et Inoue *et al.*, 2016 : survie globale non définie (date initiale employée pour le calcul non disponible).

Krawczyk *et al.*, 2017 : 4,5 % des patients ont reçu le géfitinib en deuxième ligne ou plus.

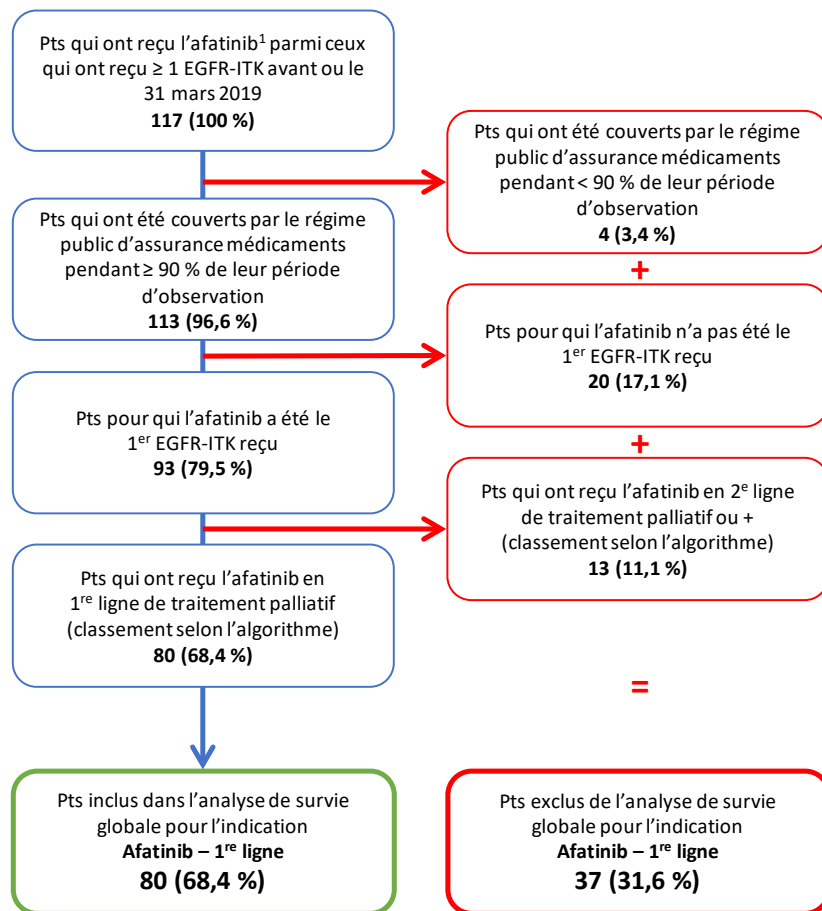
2.8 Afatinib en première ligne de traitement palliatif

2.8.1 Sélection des patients

Les patients inclus dans les analyses de la survie globale pour l'indication afatinib –

1^{re} ligne devaient répondre aux critères suivants : 1) avoir été couverts par l'assurance médicaments du Québec durant 90 % ou plus de leur période d'observation des EGFR-ITK; 2) l'afatinib devait avoir été le premier EGFR-ITK reçu; et 3) avoir été classés parmi les personnes qui avaient reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif par l'algorithme de classement ([figure 15](#)). Ainsi, 80 patients ont été inclus dans l'analyse, et 37 patients ont été exclus ([figure 15](#)).

Figure 15 Diagramme de sélection des patients pour l'analyse de la survie globale de l'indication afatinib – première ligne de traitement palliatif



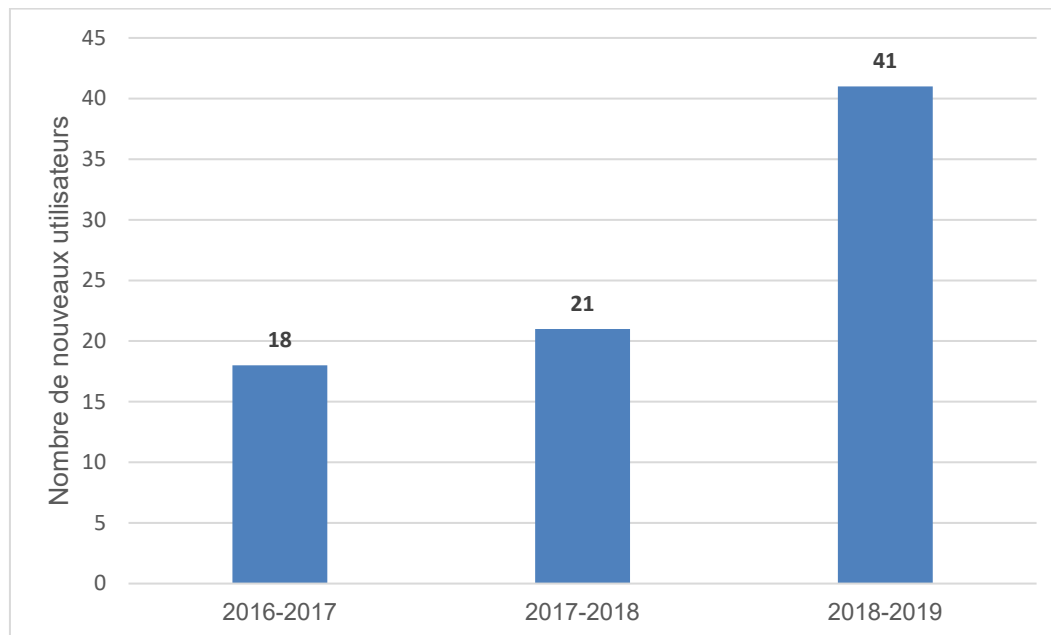
Pts : patients.

1. Date butoir du suivi : 31 mars 2020.

2.8.2 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs

L'afatinib indiqué en première ligne de traitement palliatif a été inscrit à la *Liste des médicaments* en mai 2016. Au cours des deux premières années, le nombre d'utilisateurs a été faible (18 et 21 patients) puis, en 2018-2019, il a doublé par rapport à 2017-2018 ([figure 16](#)).

Figure 16 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs d’afatinib en première ligne de traitement palliatif



2.8.3 Caractéristiques des personnes de la cohorte

Les caractéristiques des personnes de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne sont présentées au [tableau 10](#) et sont comparées, à titre indicatif, à celles de la cohorte cancer du poumon créée par l'INESSS à l'aide de données clinico-administratives [INESSS, 2021b].

La cohorte afatinib compte une proportion de 60 % de femmes et de 40 % d'hommes, ce qui constitue un déséquilibre par rapport aux proportions de la cohorte cancer du poumon. Les patients de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne sont globalement plus jeunes que ceux de la cohorte cancer du poumon; la proportion des patients < 80 ans est plus grande dans la cohorte afatinib (92,5 % contre 79,2 %), et celle des patients âgés de 80 ans ou plus est plus faible (7,5 % contre 20,6 %). En ce qui a trait à l'indice de vulnérabilité matérielle, la surreprésentation des personnes dans les quintiles défavorisés et la sous-représentation des personnes dans les quintiles favorisés qui ont été observées dans la cohorte cancer du poumon sont un peu moins marquées dans la cohorte afatinib – 1^{re} ligne. Environ un tiers des personnes ont < 5 comorbidités (33,8 %), un peu plus d'un autre tiers ont entre 5 et 9 comorbidités (37,5 %) et 7,5 % en ont 15 ou plus.

Tableau 10 Caractéristiques des personnes de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne

Caractéristiques	Cohorte afatinib—1 ^{re} ligne ¹		Cohorte cancer du poumon 2016 ²
	n ou années d'âge	%	% ou années d'âge
Sexe			
Femme	48	60,0 %	49,3 %
Homme	32	40,0 %	50,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Âge			
Médian (ans)	68,4	-	70,7
Moyen (ans)	67,5	-	70,7
Étendue (ans)	22 – 93	-	-
Groupe d'âge			
< 50 ans	4	5,0 %	2,6 %
50-64 ans	24	30,0 %	27,9 %
65-79 ans	46	57,5 %	48,8 %
≥ 80	6	7,5 %	20,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Indice de vulnérabilité matérielle³			
0	0	0,0 %	1,0 %
(- vuln.) Quintile 1	12	15,0 %	12,5 %
Quintile 2	12	15,0 %	16,3 %
Quintile 3	16	20,0 %	19,6 %
Quintile 4	19	23,8 %	23,5 %
(+ vuln.) Quintile 5	18	22,5 %	25,4 %
Manquant	3	3,8 %	1,7 %
Nombre de comorbidités			
Médian	7	-	-
Moyen	7,5	-	-
0-4	27	33,8 %	-
5-9	30	37,5 %	-
10-14	17	21,3 %	-
15-19	4	5,0 %	-
≥ 20	2	2,5 %	-
nd	0	0 %	-
Total	80	-	-

+ vuln. : plus vulnérable; - vuln. : moins vulnérable.

1. Caractéristiques de la cohorte afatinib—1^{re} ligne à la date du début du traitement avec l'afatinib.

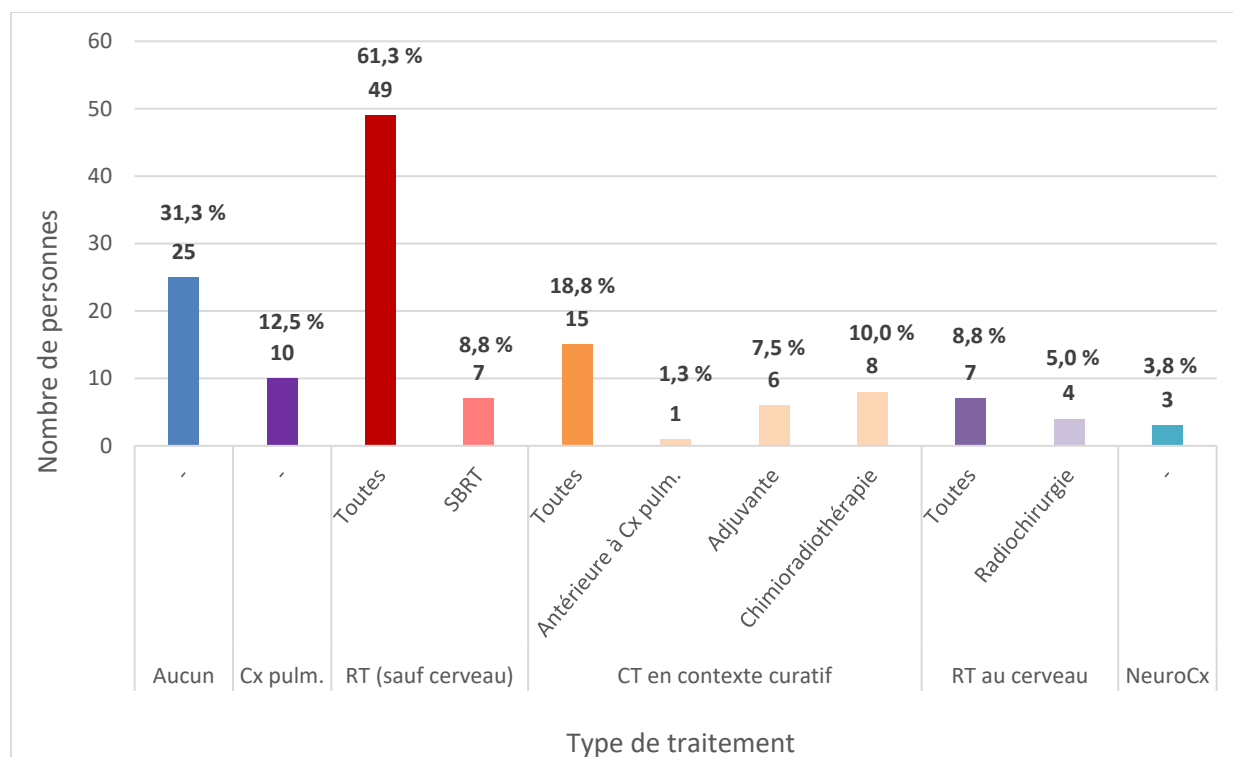
2. Caractéristiques de la cohorte cancer du poumon de l'INESSS à la date du diagnostic [INESSS, 2021b].

3. Catégories par quintile : quintile 1 : favorisé, quintile 2 : moyennement favorisé, quintile 3 : moyen, quintile 4 : moyennement défavorisé et quintile 5 : défavorisé. 0 : aire de diffusion à laquelle aucun indice n'a été attribué.

2.8.4 Traitements reçus avant l'afatinib

La proportion des patients qui n'ont reçu aucun traitement avant l'afatinib a été de 31 % ([figure 17](#)). Le type de traitement le plus fréquemment reçu a été la radiothérapie (61 %); parmi ces personnes, 9 % ont reçu une radiothérapie stéréotaxique d'ablation (*stereotactic body radiation therapy*) (SBRT). Les patients qui ont reçu une chimiothérapie administrée en intention curative représentent 19 % de la cohorte (dont 10 % traités par chimioradiothérapie), et 13 % ont été traités par chirurgie de résection pulmonaire. La proportion des patients qui ont reçu un traitement au cerveau avant l'afatinib est relativement importante (radiothérapie : 8,8 % et neurochirurgie : 3,8 %).

Figure 17 Traitements reçus avant l'afatinib



CT : chimiothérapie; Cx pulm. : chirurgie de résection pulmonaire; NeuroCx : neurochirurgie; RT : radiothérapie; SBRT : radiothérapie stéréotaxique d'ablation.

Les types de chimiothérapie (p. ex. chimiothérapie adjuvante, chimioradiothérapie) ont été déterminés en fonction de la trajectoire empruntée par chaque patient dans l'algorithme de classement selon la ligne du premier EGFR-ITK (voir [section 1.14.3](#)). Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre total de personnes incluses (n = 80). Un patient peut avoir reçu plus d'un type de traitement.

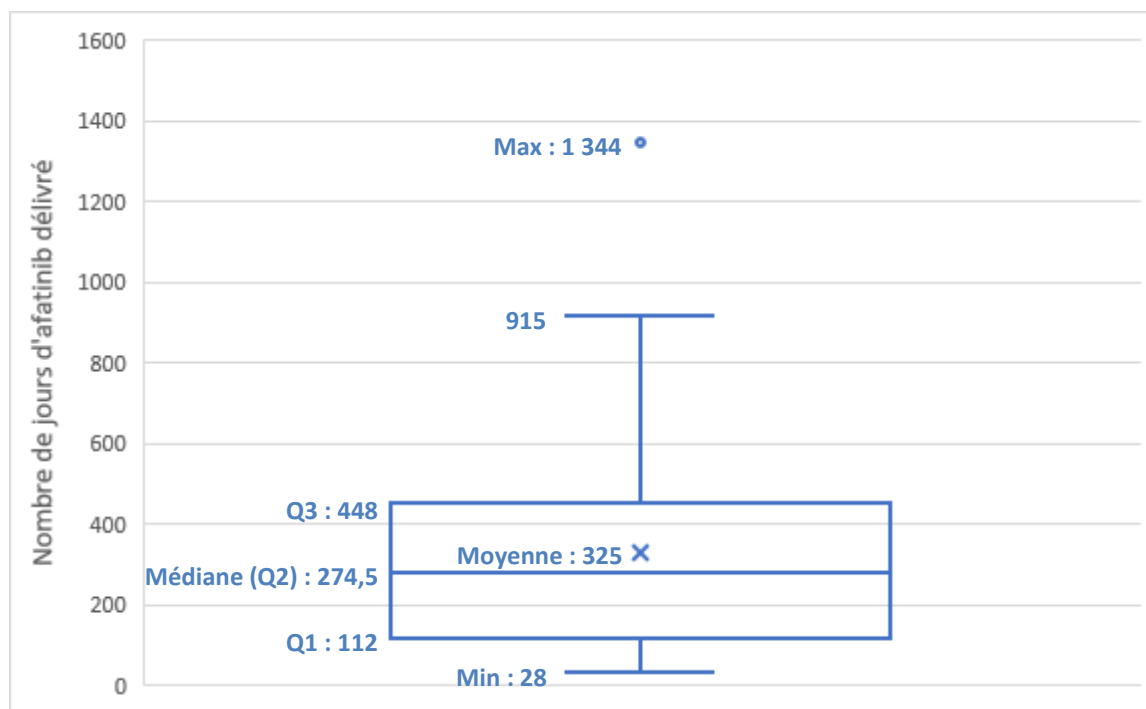
2.8.5 Nombre de jours d'afatinib délivré par patient

Le nombre médian de jours d'afatinib délivré en pharmacie par patient a été de 274,5 jours (9,0 mois), le minimum de 28 jours et le maximum de 1 344 jours (3,7 ans; [figure 18](#)).

L'afatinib a été délivré durant plus de 2 ans pour environ 9 % des patients. Un seul patient en a reçu durant une période de plus de 3 ans. Un nombre total de 25 988 jours

d'afatinib a été remboursé par le régime public d'assurance médicaments pour les 80 patients de la cohorte (moyenne : 325 jours).

Figure 18 Distribution selon le nombre de jours d'afatinib délivré en première ligne de traitement palliatif



Max : maximum; min : minimum; Q1 : quartile 1 ou quartile inférieur; Q2 : quartile 2 ou médiane; Q3 : quartile 3 ou quartile supérieur.

La moustache inférieure est égale au minimum. La moustache supérieure est égale à 1,5 fois la hauteur de la boîte (écart entre Q1 et Q3). Le point représente la valeur extrême, celle au-delà de la moustache.

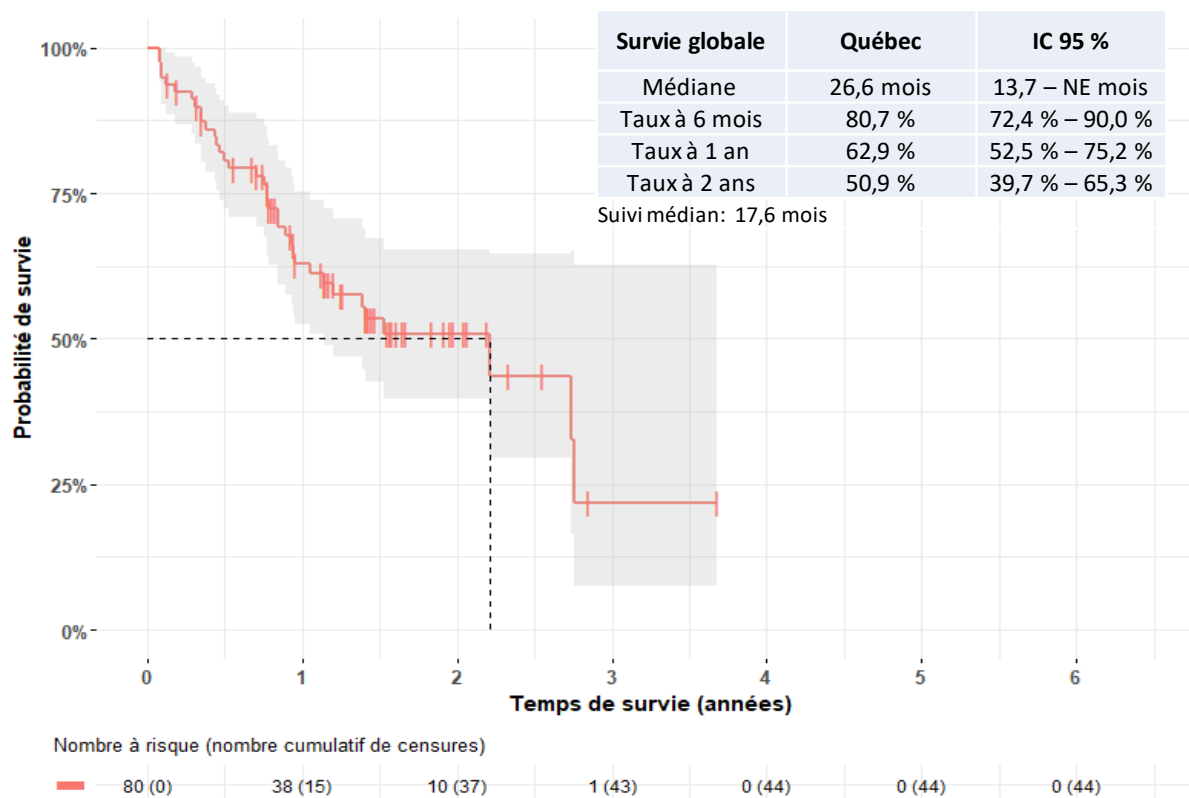
2.8.6 Survie globale

La courbe de la survie globale des patients qui ont reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif est présentée à la [figure 19](#). Afin de mieux comparer les résultats obtenus avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription, les personnes qui ont reçu l'osimertinib comme traitement subséquent étaient censurées à la date de début du traitement avec ce médicament.

Après un suivi médian de 17,6 mois, la médiane de la survie globale des patients qui ont reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif a été de 26,6 mois ([figure 19](#)). Cependant, ce résultat est associé à une marge d'erreur très importante (IC 95 % 13,7- non évaluable⁹), notamment en raison du court suivi (seulement 10 des 80 patients étaient à risque de subir l'événement à 24 mois de suivi, et 37 personnes étaient censurées). Les données sont donc trop immatures pour estimer la médiane de façon précise. Une proportion de 80,7 % des patients ont survécu au moins 6 mois, et 62,9 % ont survécu au moins 1 an.

⁹ Non évaluable signifie que la courbe de Kaplan-Meier de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (zone en gris) n'a pas atteint 50 % (médiane).

Figure 19 Survie globale des patients qui ont reçu l’afatinib en première ligne de traitement palliatif



IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable.
La zone en gris autour de la courbe de survie correspond à l'intervalle de confiance à 95 %.

2.8.7 Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées

2.8.7.1 Revue de la littérature

Au total, 2 ECRA, plus une analyse combinée de ces deux ECRA, et 3 ECRS ont été retenues pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale ([tableau 11](#)). Une attention particulière a été portée à la possibilité que les participants aux études aient reçu de l’osimertinib après l’afatinib (critère d’exclusion; dernière colonne du [tableau 11](#)).

Tableau 11 Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication afatinib – 1^{re} ligne

Étude	Région géographique	Unicentrique/ multicentrique	n (Groupe afatinib)	Suivi médian (mois)	Osimertinib comme Tx subséquent
ECRA					
Yang <i>et al.</i> , 2015 LUX-Lung-3 ¹	Internationale (Pop. asiatique : 71,7 %)	Multicentrique	230	41	1 % des pts ont reçu l'osimertinib après l'afatinib (seuil d'exclusion : > 5 %)
Yang <i>et al.</i> , 2015 LUX-Lung 6 ¹	Chine, Corée du Sud et Thaïlande	Multicentrique	242	33	-Aucun pt n'a reçu l'osimertinib.
Yang <i>et al.</i> , 2015 LUX-Lung 3 et 6 combinées	Internationale	Multicentrique	472	nd	Voir études individuelles ci-dessus
ECRS					
Brat <i>et al.</i> , 2020	République tchèque	Multicentrique	147	nd	-Tx subséquents non mentionnés. -Date butoir du suivi non mentionnée.
Li <i>et al.</i> , 2019a	États-Unis	Multicentrique	87	≥ 12	-Aucun pt n'a reçu l'osimertinib.
Liang <i>et al.</i> , 2018	Taiwan	Unicentrique	259	22	-Tx subséquents non mentionnés. -Suivi jusqu'en août 2017.

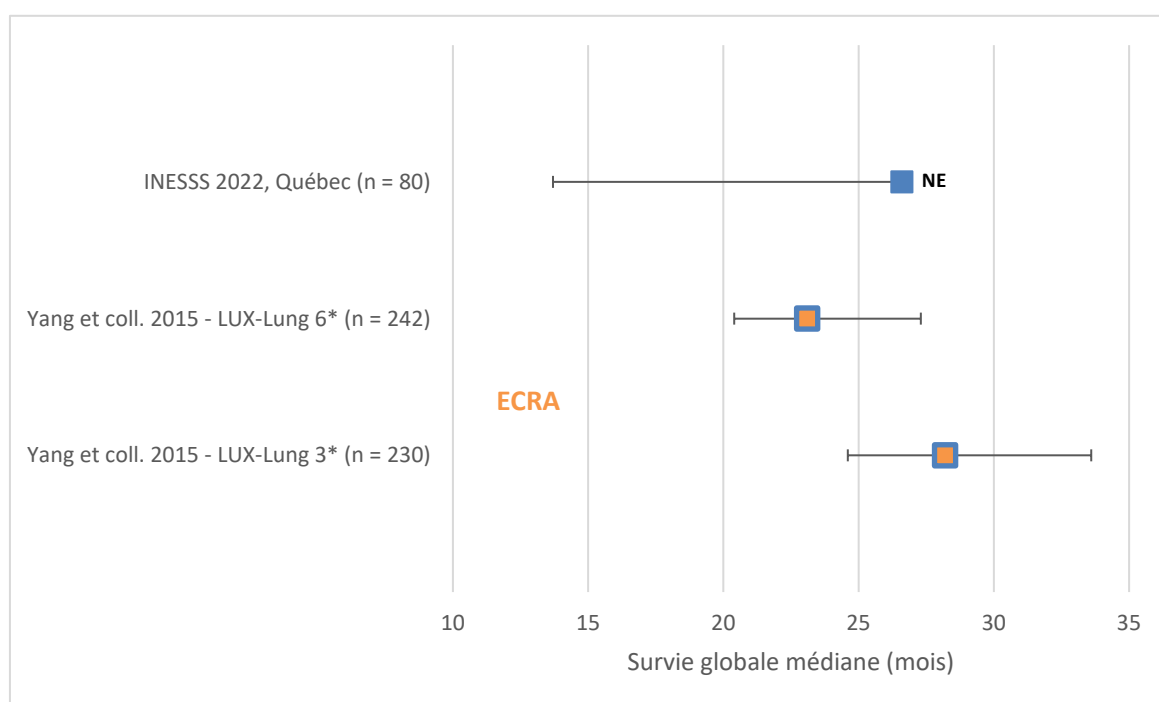
ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; ECRS : étude en contexte réel de soins; nd : non disponible; pt : patient; Tx : traitement/thérapie.

1. Étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription.

2.8.7.2 Comparaison des résultats du Québec avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription

La comparaison indirecte du résultat du Québec avec ceux des études soumises à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription (LUX-Lung 3 et LUX-Lung-6) montre que la médiane de la survie globale obtenue au Québec est comprise dans les IC 95 % des médianes des études qui ont servi de comparateurs ([figure 20](#)). Le résultat du Québec ne peut donc être jugé différent de ceux de ces dernières études. Il importe cependant de souligner que l'estimation de la médiane québécoise demeure imprécise pour le moment en raison du suivi trop court et du petit nombre de personnes incluses dans les analyses.

Figure 20 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable. Moustaches : intervalles de confiance à 95 %. Points verts avec contour bleu : la médiane de l'ECRA n'est pas différente de la médiane du Québec (voir la méthode de comparaison à la [section 1.22](#)).

Les caractéristiques des sujets inclus dans les études LUX-Lung 3 et LUX-Lung-6 ont été comparées à celles disponibles des personnes incluses dans la cohorte afatinib – 1^{re} ligne ([tableau 12](#)). Par rapport au groupe afatinib des études-comparateurs, les personnes incluses dans les analyses de l'INESSS présentent des proportions hommes-femmes similaires et ont un âge médian d'environ 7 à 10 ans plus élevé. Les participants les plus âgés dans les études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 avaient 86 et 79 ans, respectivement, alors que celui de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne avait 93 ans.

Le statut fonctionnel de l'ECOG/OMS des personnes incluses dans la cohorte afatinib – 1^{re} ligne n'étant pas disponible, la comparaison n'est donc pas possible. Le nombre de comorbidités des personnes incluses dans cette cohorte est toutefois présenté afin d'apprécier leur état de santé général, bien que ce paramètre ne présente pas de lien direct avec le statut fonctionnel. La proportion des personnes de la cohorte qui présentent 15 comorbidités ou plus était de 7,5 % et celle des personnes qui présentaient 20 comorbidités ou plus était de 2,5 %.

Tableau 12 Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu l'afatinib au Québec avec celles des patients inclus dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins d'inscription

Caractéristiques	INESSS – Québec n = 80	LUX-Lung 3 ¹ n = 230	LUX-Lung 6 ² n = 242
Région géographique	Québec	Internationale (Pop. asiatique : 71,7 %)	Chine, Thaïlande et Corée du Sud
Sexe			
Femme	60,0 %	63,9 %	64,0 %
Homme	40,0 %	36,1 %	36,0 %
Âge			
Médiane	68,4	61,5	58
Étendue (ans)	22 – 93	28 - 86	29 – 79 ³
Statut fonctionnel ECOG/OMS⁴			
0	-	40,0 %	19,8 %
1	-	60,0 %	80,2 %
Nombre de comorbidités⁴			
Médian	7	-	-
Moyen	7,5	-	-
0-4	33,8 %	-	-
5-9	37,5 %	-	-
10-14	21,3 %	-	-
15-19	5,0 %	-	-
≥ 20	2,5 %	-	-

1. Références : Yang *et al.*, 2015; Sequist *et al.*, 2013.

2. Références : Yang *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2014.

3. Étendue de l'âge des participants parue dans Yang *et al.*, 2015, mais différente de celle rapportée par Wu *et al.*, 2014 malgré le même nombre de patients (49 – 62 ans).

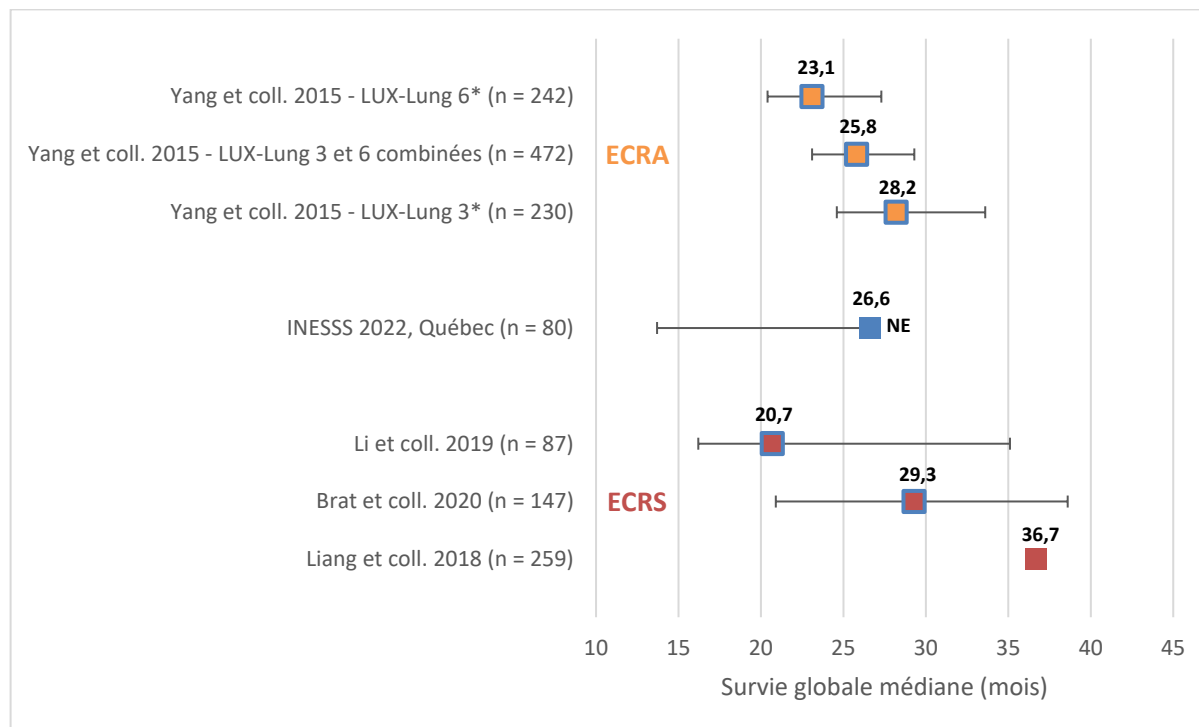
4. 0 : complètement actif, capable de poursuivre toutes les activités d'avant la maladie sans restriction; 1 : limité dans les activités physiques intenses, mais capable de se déplacer et capable d'effectuer des travaux de nature légère ou sédentaire, p. ex. travail ménager léger, travail de bureau [ECOG-ACRIN Cancer Research Group, 2020].

5. Calculé avec une méthode adaptée de l'outil *Grouper* de l'ICIS (voir [section 1.16.3](#)).

2.8.7.3 Comparaison des résultats du Québec avec ceux de l'ensemble des études retenues

La comparaison indirecte des résultats du Québec avec ceux de l'ensemble des études retenues montre que la médiane de la survie globale obtenue au Québec est comprise dans les IC 95 % des valeurs des deux ECRA, de l'analyse combinée des deux ECRA et de deux ECRS sur trois ([figure 21](#)). La seule ECRS qui fait exception au même constat ne rapporte pas d'IC 95 % [Liang *et al.*, 2018], ce qui limite la comparaison. Il importe de rappeler que l'estimation de la médiane du Québec demeure imprécise pour le moment en raison du suivi trop court et du petit nombre de personnes incluses dans les analyses.

Figure 21 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans les ECRA et les ECRS retenues



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'afatinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire (en vert); ECRS : étude en contexte réel de soins (en orange); NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable. Moustaches : IC 95 %.

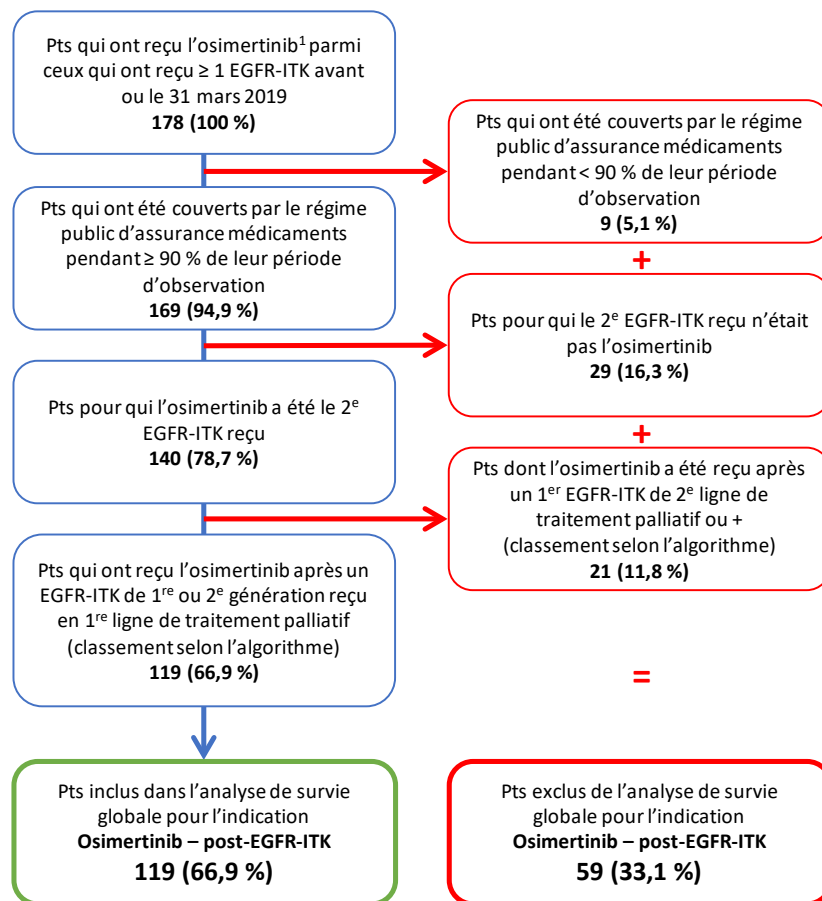
Points verts ou orange avec contour bleu : la médiane de l'ECRA ou de l'ECRS n'est pas différente de la médiane du Québec (voir la méthode de comparaison à la [section 1.22](#)).

2.9 Osimertinib, après un EGFR-ITK de première ou de deuxième génération reçu en première ligne

2.9.1 Sélection des patients

Les patients inclus dans les analyses de la survie globale pour l'indication osimertinib – post-EGFR-ITK devaient répondre aux critères suivants : 1) avoir été couverts par l'assurance médicaments du Québec durant au moins 90 % de leur période d'observation des EGFR-ITK (début de la période : 3 mois avant le début du traitement avec le premier EGFR-ITK), 2) l'osimertinib devait être le deuxième EGFR-ITK reçu, et ils devaient avoir été classés parmi les patients qui avaient reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'erlotinib en première ligne de traitement palliatif par l'algorithme de classement ([figure 22](#)). Ainsi, 119 patients ont été inclus dans l'analyse, et 59 patients ont été exclus ([figure 22](#)).

Figure 22 Diagramme de sélection des patients pour l'analyse de la survie globale de l'indication osimertinib – post-EGFR-ITK



Pts : patients.

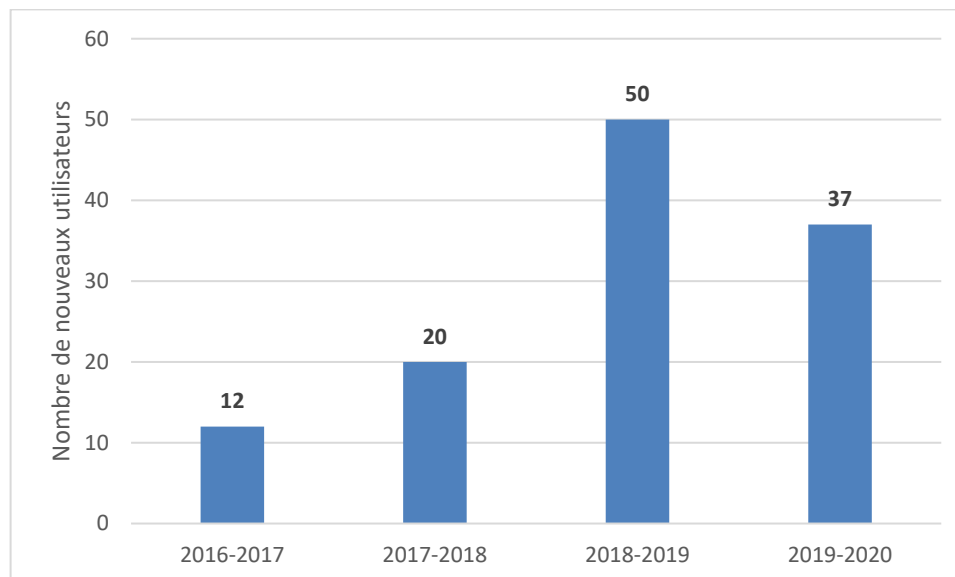
1. Date butoir du suivi : 31 mars 2020.

2.9.2 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs

Un petit nombre de nouveaux utilisateurs (au moins 32 personnes) ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK de première ligne avant son inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ (inscription en novembre 2018; [figure 23](#)) [RAMQ, 2021].

Le maximum du nombre annuel de nouveaux utilisateurs dans la présente cohorte a été observé à l'année de l'inscription du médicament à la liste, en 2018-2019 (50 personnes).

Figure 23 Nombre annuel de nouveaux utilisateurs d'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne



2.9.3 Caractéristiques des personnes de la cohorte

Les caractéristiques des personnes de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK sont présentées au [tableau 13](#) et elles sont comparées, à titre indicatif, à celles de la cohorte cancer du poumon créée par l'INESSS à l'aide de données clinico-administratives [INESSS, 2021b]. La cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK compte une proportion de 71 % de femmes et de 29 % d'hommes, ce qui constitue un déséquilibre important par rapport à la cohorte cancer du poumon. Les personnes de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK ont un âge médian un peu plus élevé que celles de la cohorte cancer du poumon (72,3 contre 70,7 ans). La proportion des personnes < 65 ans est légèrement plus faible dans la cohorte osimertinib que dans la cohorte cancer du poumon (26 % contre 30 %), et celle des 65-79 ans est un peu plus élevée (54 % contre 49 %). La distribution des personnes de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK en fonction de l'indice de défavorisation matérielle est différente de celle de la cohorte cancer du poumon : le quintile 1 (favorisés), qui est sous-représenté dans la cohorte cancer du poumon, est surreprésenté dans la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK, et l'inverse est constaté pour le quintile 4 (moyennement défavorisé). Le nombre de sujets dans chaque quintile étant petit, toute hypothèse pour expliquer cette observation serait fortement spéculative. Un peu plus d'un tiers des personnes ont < 5 comorbidités (35,3 %), 42 % ont entre 5 et 9 comorbidités et 6,7 % en ont 15 ou plus.

Tableau 13 Caractéristiques des patients de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK

Caractéristiques	Cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK ¹		Cohorte cancer du poumon 2016 ²
	n ou âge en années	%	% ou âge en années
Sexe			
Femme	84	70,6 %	49,3 %
Homme	35	29,4 %	50,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Âge			
Médian (ans)	72,3	-	70,7
Moyen (ans)	70,8	-	70,7
Étendue (ans)	24 – 92	-	-
Groupes d'âge			
< 50 ans	5	4,2 %	2,6 %
50-64 ans	26	21,8 %	27,9 %
65-79 ans	64	53,8 %	48,8 %
≥ 80	24	20,2 %	20,6 %
Manquant	0	0,0 %	0,1 %
Indice de vulnérabilité matérielle³			
0	1	0,8 %	1,0 %
(- vuln.) Quintile 1	27	22,7 %	12,5 %
Quintile 2	22	18,5 %	16,3 %
Quintile 3	22	18,5 %	19,6 %
Quintile 4	15	12,6 %	23,5 %
(+ vuln.) Quintile 5	31	26,1 %	25,4 %
Manquant	1	0,8 %	1,7 %
Nombre de comorbidités			
Médian	6	-	-
Moyen	6,8	-	-
0-4	42	35,3 %	-
5-9	50	42,0 %	-
10-14	19	16,0 %	-
15-19	8	6,7 %	-
≥ 20	0	0 %	-
nd	0	0 %	-
Total	119	-	-

+ vuln. : plus vulnérable; - vuln. : moins vulnérable.

1. Les caractéristiques de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK ont été calculées à la date du début du traitement avec l'osimertinib, sauf l'indice de vulnérabilité qui a été calculé à la date de début du premier EGFR-ITK.

2. Les caractéristiques de la cohorte cancer du poumon de l'INESSS ont été calculées à la date du diagnostic [INESSS, 2021b].

3. Catégories par quintiles : quintile 1 : favorisé, quintile 2 : moyennement favorisé, quintile 3 : moyen, quintile 4 : moyennement défavorisé et quintile 5 : défavorisé. 0 : aire de diffusion à laquelle aucun indice n'a été attribué.

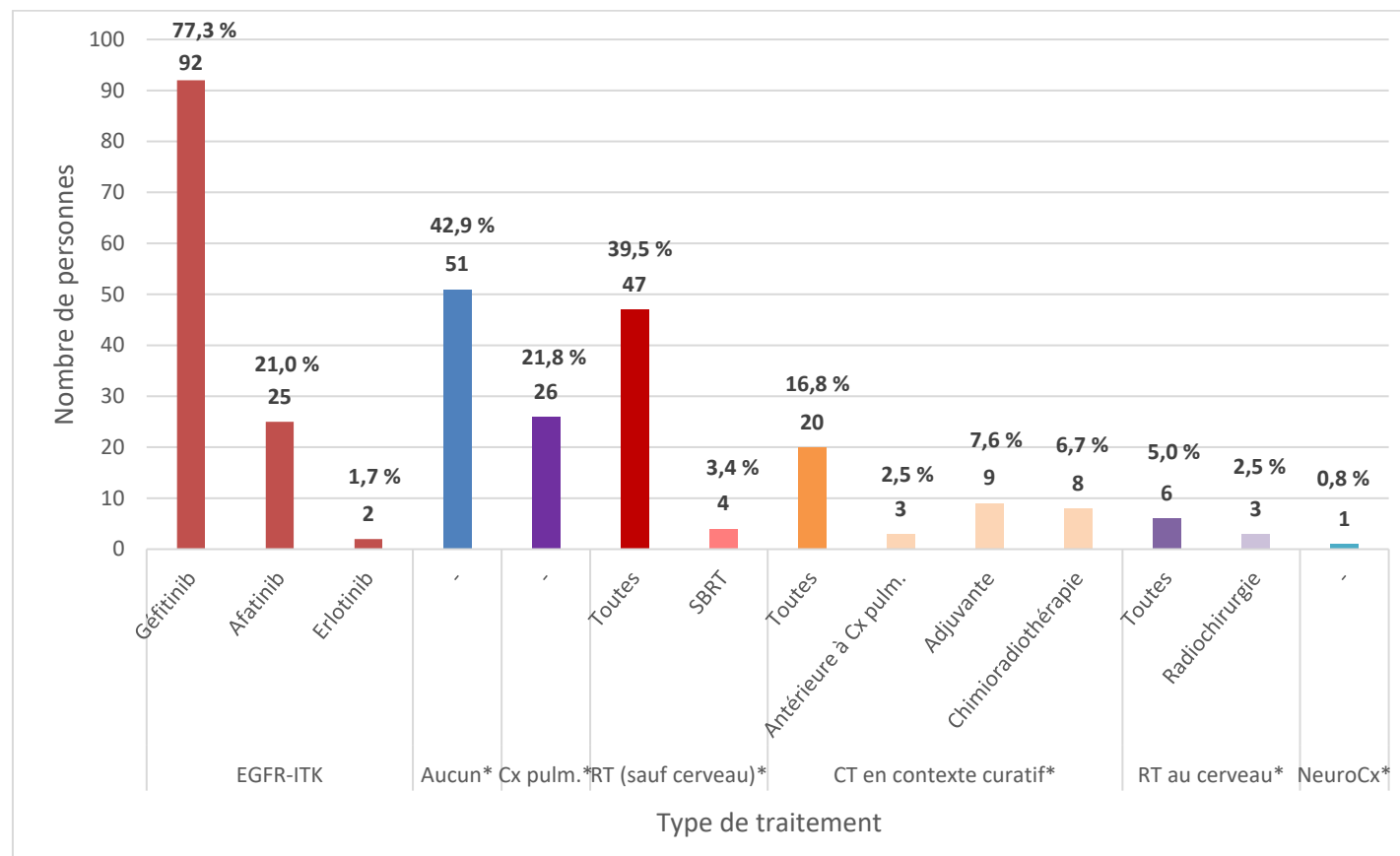
2.9.4 Traitements reçus jusqu'au premier EGFR-ITK

Le géfitinib a été le médicament de type EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif par plus des trois quarts des personnes qui ont reçu l'osimertinib (77 %; [figure 24](#)). Une proportion de 21 % ont reçu l'afatinib, et seulement 2 patients ont reçu l'erlotinib (1,7 %). Avant le premier EGFR-ITK, une proportion de 43 % des patients n'avaient reçu aucun traitement. Les traitements les plus fréquemment reçus ont été la radiothérapie (39 %), la chirurgie de résection pulmonaire (22 %) et la chimiothérapie (17 %). Avant le premier EGFR-ITK, la proportion des patients qui ont reçu une radiothérapie au cerveau a été de 5 %, et une seule personne a été traitée par neurochirurgie.

2.9.5 Nombre de jours d'osimertinib délivré par patient

Le nombre de jours médian d'osimertinib délivré par patient a été de 300 jours (9,9 mois), le minimum de 30 jours, et le maximum de 1 093 jours (3 ans; [figure 25](#)). L'osimertinib a été délivré durant plus de 2 ans pour environ 9 % des patients, mais aucun n'en a reçu durant plus de 3 ans. Un nombre total de 41 620 jours d'osimertinib a été remboursé par le régime public d'assurance médicaments pour les 119 patients de la cohorte (moyenne : 350 jours).

Figure 24 Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK et médicament EGFR-ITK reçu en première ligne

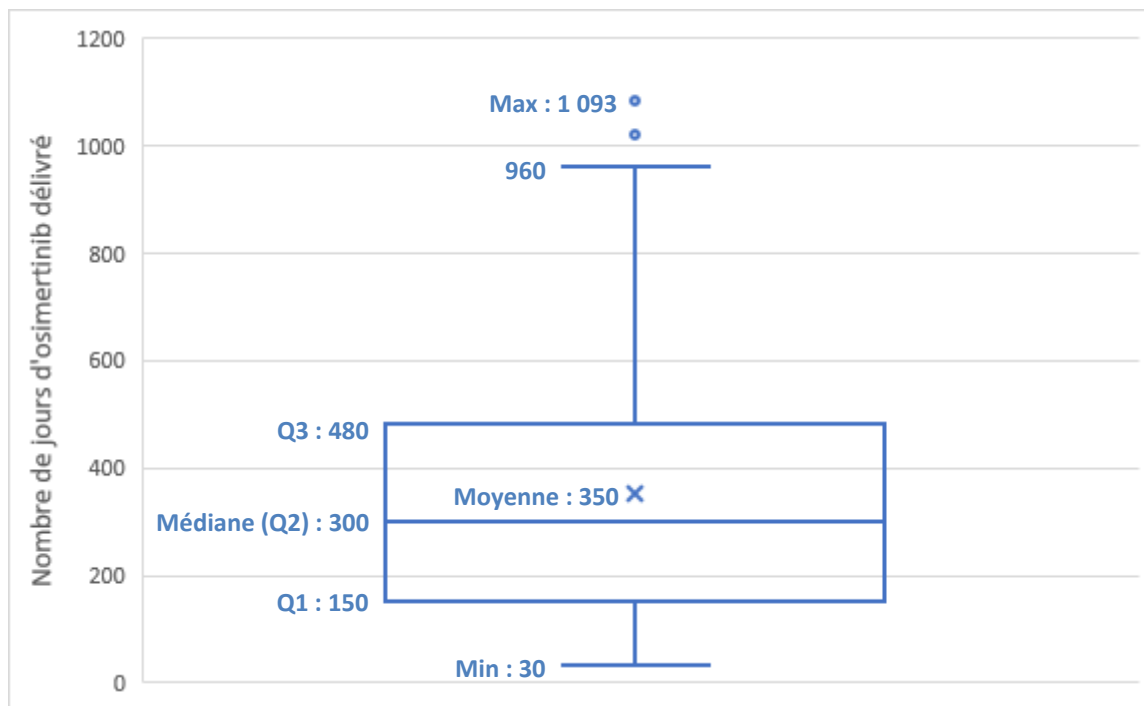


CT : chimiothérapie; Cx pulm. : chirurgie de résection pulmonaire; NeuroCx : neurochirurgie; RT : radiothérapie; SBRT : radiothérapie stéréotaxique d'ablation.

* : traitement reçu avant le premier EGFR-ITK.

Les types de chimiothérapie (p. ex. chimiothérapie adjuvante, chimioradiothérapie) ont été déterminés en fonction de la trajectoire empruntée par chaque patient dans l'algorithme de classement selon la ligne du premier EGFR-ITK (voir [section 1.14.3](#)). Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre total de personnes incluses (n = 119). Un patient peut avoir reçu plus d'un type de traitement.

Figure 25 Distribution selon le nombre de jours d'osimertinib délivré après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne



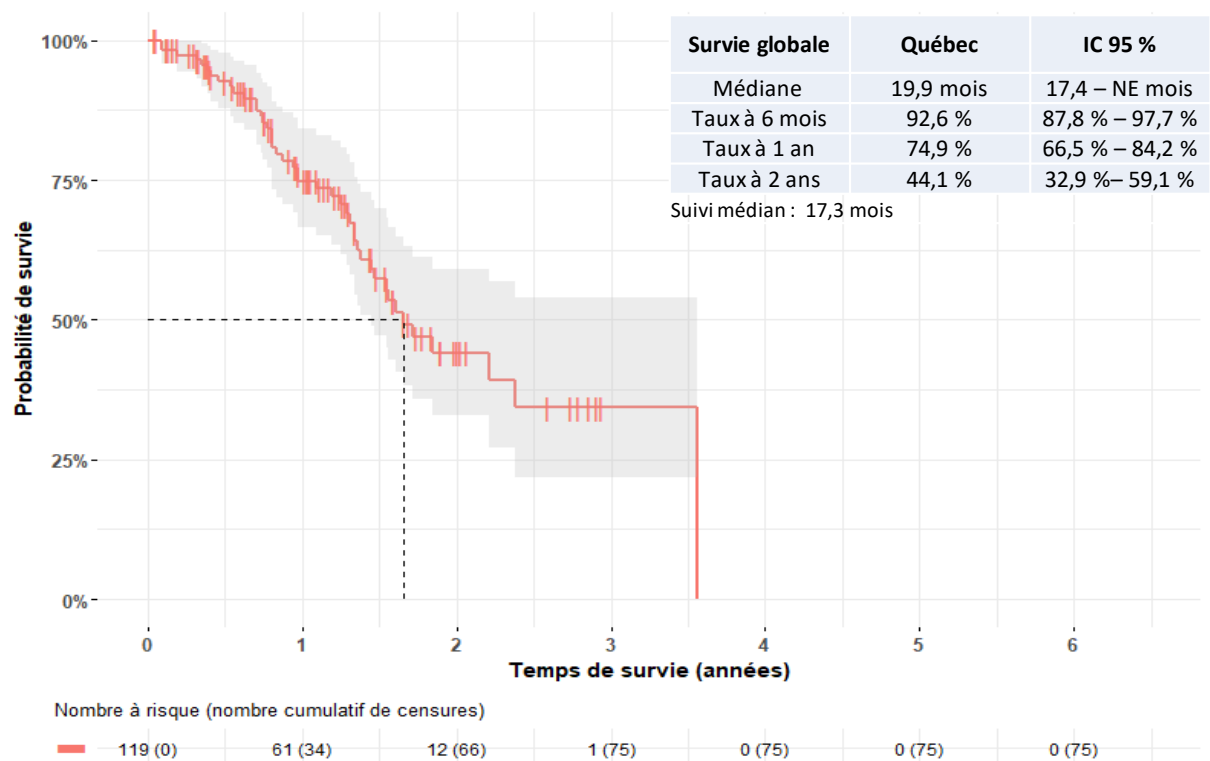
Max : maximum; min : minimum; Q1 : quartile 1 ou quartile inférieur; Q2 : quartile 2 ou médiane; Q3 : quartile 3 ou quartile supérieur.

La moustache inférieure est égale au minimum. La moustache supérieure est égale à 1,5 fois la hauteur de la boîte (écart entre Q1 et Q3). Les points représentent les valeurs extrêmes, celles au-delà de la moustache.

2.9.6 Survie globale

La courbe de la survie globale des patients qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne est présentée à la [figure 26](#). Après un suivi médian de 17,3 mois, la médiane de la survie globale a été de 19,9 mois. Cependant, la borne supérieure de l'IC 95 % n'est pas évaluable en raison du suivi trop court. Bien que les données soient trop immatures pour estimer la médiane de façon précise, la borne inférieure de l'IC 95 % est peu étendue et elle indique qu'il est peu probable que la médiane réelle soit inférieure à 17,4 mois (advenant une réplication de l'étude à plusieurs reprises, selon un seuil α de 0,025). Une proportion de 92,6 % des patients ont survécu au moins 6 mois, et 74,9 % ont survécu au moins 1 an.

Figure 26 Survie globale des patients qui ont reçu l’osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne



IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable.
La zone en gris autour de la courbe de survie correspond à l'intervalle de confiance à 95 %.

2.9.7 Comparaison des résultats de la survie globale au Québec avec ceux des études publiées

2.9.7.1 Revue de la littérature

Au total, 1 ECRA et 5 ECRS ont été retenues pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale ([tableau 14](#)).

Tableau 14 Articles inclus pour la comparaison indirecte de la médiane de la survie globale pour l'indication osimertinib – post-EGFR-ITK

Étude	Région géographique	Unicentrique/ multicentrique	n (Groupe géfitinib)	Suivi médian (mois)
ECRA				
Papadimitrakopoulou <i>et al.</i> , 2020 AURA3 ¹	Internationale	Multicentrique	279	23,5
ECRS				
Chen <i>et al.</i> , 2020	Chine	Unicentrique	246	42,83
Kishikawa <i>et al.</i> , 2020	Japon	Multicentrique	56	15,1
Lin <i>et al.</i> , 2020	Taiwan	Unicentrique	162	15,8
Cao <i>et al.</i> , 2019	Chine	Unicentrique	74	9
Kato <i>et al.</i> , 2019	Japon	Unicentrique	31	12

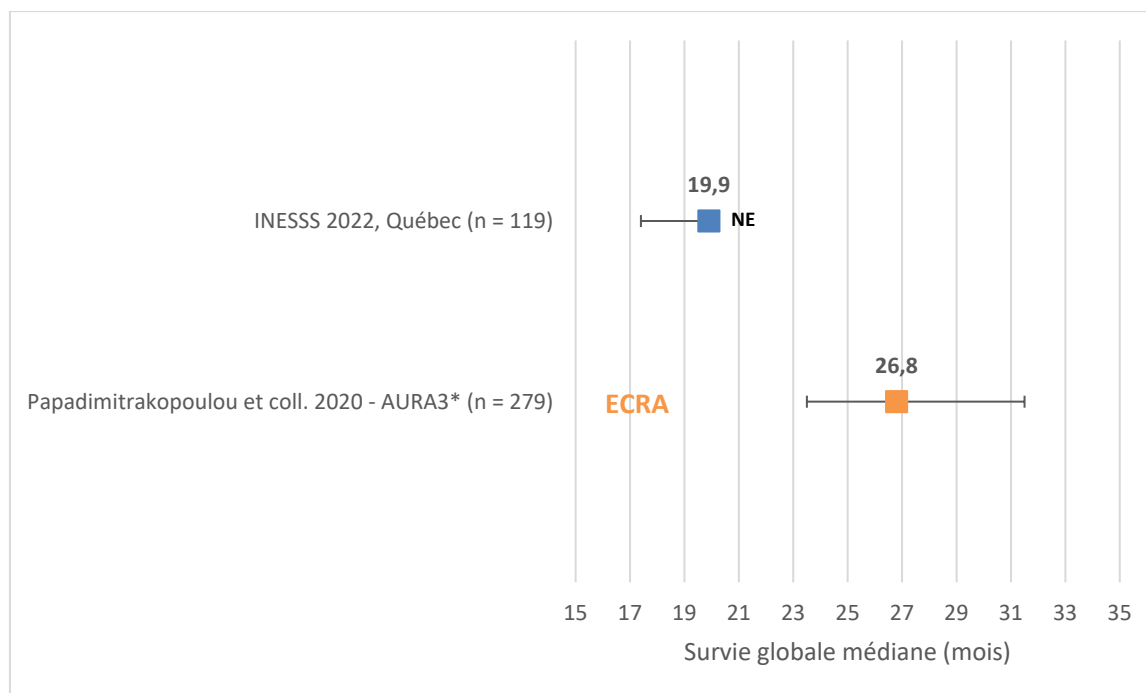
ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; ECRS : étude en contexte réel de soins.

1. Étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription. Toutefois, les résultats de survie globale d'AURA3 n'étaient pas matures et n'avaient pas été publiés au moment de cette évaluation, et l'article soumis à l'INESSS était celui de Mok *et al.*, 2017.

2.9.7.2 Comparaison des résultats du Québec avec ceux de l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription

La comparaison indirecte de la survie globale du Québec avec celle de l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription (AURA3) montre que la médiane de la survie globale obtenue au Québec est plus faible en nombre absolu de mois ([figure 27](#)). Le fait que la borne supérieure de l'IC 95 % de la médiane du Québec ne soit pas évaluable, en raison du suivi trop court (17,3 mois), limite la comparaison.

Figure 27 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire (en vert); NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable. Moustaches : intervalles de confiance à 95 %.

Les caractéristiques du groupe osimertinib de l'étude AURA3 ont été comparées à celles disponibles pour les personnes incluses dans la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK ([tableau 15](#)). Par rapport au groupe osimertinib d'AURA3, la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK compte une proportion de femmes plus grande de 8 points de pourcentage et un âge médian plus élevé de 10 ans. Le participant le plus âgé de l'étude AURA3 avait 85 ans, alors que celui de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK avait 92 ans.

Les personnes incluses dans AURA3 devaient avoir un statut fonctionnel de l'OMS de 0 ou 1, mais la distribution selon ces classes n'a pas été rapportée dans les articles publiés [Papadimitrakopoulou *et al.*, 2020; Mok *et al.*, 2017]. En ce qui concerne la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK, la proportion des personnes présentant 15 comorbidités ou plus était de 6,7 % et aucune ne présentait 20 comorbidités ou plus.

Le gégitinib a été l'EGFR-ITK le plus souvent utilisé en première ligne de traitement palliatif dans la cohorte du Québec et dans AURA3, mais la proportion a été plus importante au Québec (77 % contre 59 %). L'usage de l'erlotinib en première ligne a été beaucoup moins important au Québec que dans AURA3 (1,7 % contre 37 %). L'afatinib a pour sa part été plus utilisé au Québec (21 % contre 7 %).

Tableau 15 Comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu l'osimertinib au Québec avec celles des patients inclus dans l'ECRA utilisée comme preuve dans l'évaluation de l'INESSS aux fins d'inscription

Caractéristiques	INESSS – Québec n = 119	AURA3 ¹ n = 279
Région géographique	Québec	Internationale (Pop. asiatique : 65 %)
Sexe		
Femme	70,6 %	62 %
Homme	29,4 %	38 %
Âge		
Médiane	72,3	62
Étendue (ans)	24 – 92	25 – 85
EGFR-ITK reçus précédemment		
Géfitinib	77,3 %	59 %
Afatinib	21,0 %	7 %
Erlotinib	1,7 %	34 %
Nombre de comorbidités		
Médian	6	-
Moyen	6,8	-
0-4	35,3 %	-
5-9	42,0 %	-
10-14	16,0 %	-
15-19	6,7 %	-
≥ 20	0 %	-
nd	0 %	-

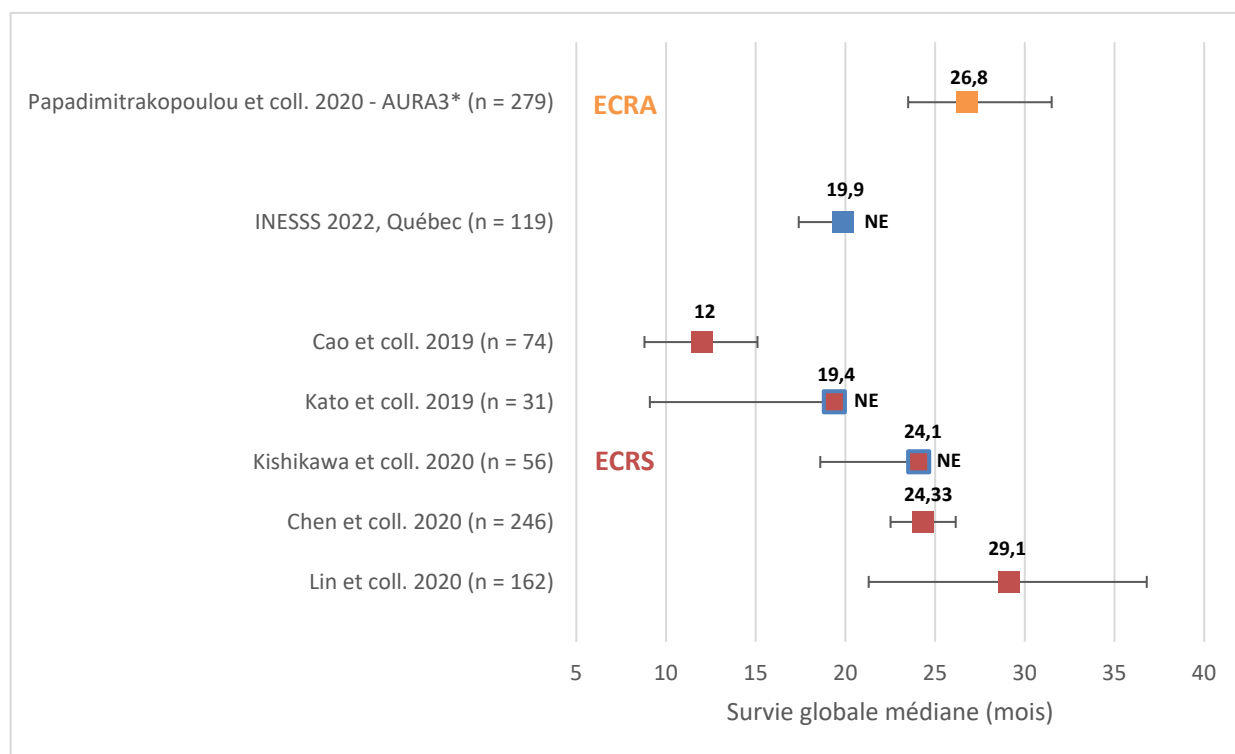
Pop. : population.

1. Référence : Mok *et al.*, 2017.

2.9.7.3 Comparaison des résultats du Québec avec ceux de l'ensemble des études retenues

La comparaison indirecte des résultats du Québec avec ceux des ECRS retenues montre que la médiane du Québec est supérieure [Cao *et al.*, 2019] ou non différente par rapport à 3 des 5 études ([figure 28](#)). Le fait que la borne supérieure de l'IC 95 % de la médiane du Québec ne soit pas évaluable, en raison du suivi trop court, limite la comparaison.

Figure 28 Comparaison indirecte des résultats de la survie globale médiane obtenus au Québec et dans l'ECRA et les ECRS retenues qui ont évalué l'osimertinib



* : étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation de l'osimertinib à des fins d'inscription à la *Liste des médicaments* de la RAMQ [INESSS, 2021a]; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire (en vert); ECRS : étude en contexte réel de soins (en bleu); IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NE : borne supérieure de l'IC 95 % non évaluable. Moustaches : IC 95 %.

Points verts ou orange avec contour bleu : la médiane de l'ECRA ou de l'ECRS n'est pas différente de la médiane du Québec (voir la méthode de comparaison à la [section 1.22](#)).

Cao *et al.*, 2019 : survie globale non explicitement définie, mais la survie sans progression a été calculée à partir de la date du début du traitement.

Kishikawa *et al.*, 2020 et Lin *et al.*, 2020 : survie globale non explicitement définie, mais la durée du suivi a été calculée à partir de la date du début du traitement.

DISCUSSION

L'INESSS a entrepris un vaste chantier en trois volets qui avait pour objectif d'explorer le potentiel des données clinico-administratives dans l'évaluation des interventions et des médicaments ainsi que comme levier d'amélioration des pratiques en cancérologie [INESSS, 2021b]. Les présents travaux font référence au volet portant sur l'évaluation de la valeur des thérapies innovantes en contexte réel québécois. L'objectif principal était d'estimer la survie globale des personnes du Québec qui reçoivent un EGFR-ITK pour le traitement du cancer du poumon, dans trois indications différentes, et de déterminer, par comparaisons indirectes, si ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans les études publiées. Le projet avait aussi pour objectifs de dresser un portrait de l'utilisation des EGFR-ITK au Québec, d'apprécier ces résultats en fonction des recommandations pour la pratique clinique et de données publiées ainsi que de proposer certaines pistes d'amélioration des pratiques. Finalement, les travaux visaient à mieux comprendre les possibilités, les limites et les enjeux liés à ce type d'évaluation en contexte réel de soins.

Exhaustivité et spécificité des cohortes

La cohorte EGFR-ITK, créée pour les présents travaux, comprend l'ensemble des personnes qui ont bénéficié d'au moins un remboursement d'EGFR-ITK¹⁰ réclamé au régime public d'assurance médicaments du Québec, et elle exclut les personnes pour qui les EGFR-ITK ont été remboursés uniquement par un régime privé d'assurance médicaments ou par les utilisateurs eux-mêmes (marché privé). Afin de déterminer l'ampleur des données manquantes associées au marché privé, la banque de données PharmaStat® d'IQVIA^{MC} a été consultée. Toutefois, les données disponibles n'ont pas permis d'estimer la part du marché privé, car cette banque contient globalement seulement 46,6 % des réclamations du marché privé québécois (46,1 % du marché privé canadien) [IQVIA, 2021]. De plus, la proportion qui s'applique spécifiquement aux EGFR-ITK n'est pas disponible. À titre indicatif, au Québec, la grande majorité des personnes âgées de 65 ans ou plus sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments [MSSS, 2018], et celles-ci représentent environ 70 % des personnes atteintes d'un cancer du poumon [INESSS, 2021b].

Le libellé des trois indications analysées fait référence à certains critères : le type histologique, le stade, le statut mutationnel de l'*EGFR*, le statut fonctionnel de l'ECOG/OMS et la ligne de traitement. Or, dans les BDCA auxquelles l'INESSS a accès, l'information sur le type histologique n'est pas exhaustive, et aucune variable ne renseigne directement sur les autres critères. Cependant, le remboursement par la RAMQ est conditionnel à ces critères, ce qui limite la possibilité des ordonnances hors indication. De plus, au Canada, les EGFR-ITK sont indiqués seulement pour le traitement du cancer du poumon.

¹⁰ À l'exclusion de l'erlotinib et du dacomitinib.

En ce qui concerne la ligne de traitement, un algorithme a été créé afin de repérer les patients qui ont reçu un EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif (sans chimiothérapie palliative préalable). La validation visuelle de la trajectoire de chaque patient a montré que les résultats du classement en première ligne de traitement palliatif représentent les schémas attendus : 0,4 % d'incertitude pour le géfitinib et 2,5 % pour l'afatinib. Les résultats de classement en deuxième ligne sont toutefois empreints d'une plus grande incertitude, soit 26 % et 31 %, respectivement. Cependant, les cas classés en deuxième ligne étant peu nombreux, si tous ceux jugés incertains s'avéraient des cas de première ligne, ils représenteraient < 5 % des cohortes géfitinib – 1^{re} ligne et afatinib – 1^{re} ligne. Il importe de mentionner que l'information sur les chimiothérapies provient essentiellement de la facturation de supervision d'une chimiothérapie, et non des données des pharmacies des hôpitaux du Québec. Or, selon certains cliniciens, une supervision n'est pas faite systématiquement à toutes les séances, ce qui fait en sorte que des données sur les chimiothérapies peuvent manquer pour certains patients. Dans les cas du géfitinib et de l'afatinib, la grande majorité des personnes (88 %) ont été classées en première ligne, ce qui concorde avec l'indication reconnue.

Nombre de personnes traitées avec un EGFR-ITK, nombre de prescripteurs et nombre de tests de mutations effectués

En date du 31 mars 2019, 679 personnes couvertes par l'assurance médicaments du Québec avaient reçu au moins un médicament de type EGFR-ITK. Durant l'année 2018-2019, l'année avec données complètes la plus récente, 4 375 tests de mutation dans le gène *EGFR* ont été effectués, 199 médecins ont prescrits un EGFR-ITK et 217 personnes ont commencé un traitement avec un EGFR-ITK. Une certaine proportion des personnes ont reçu des ordonnances de plus d'un médecin. Le nombre attendu de personnes qui devraient recevoir un EGFR-ITK annuellement n'est pas connu, et il n'est pas possible de l'estimer avec l'information disponible.

Délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise

Deux paramètres ont été employés pour le calcul du délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise, soit le nombre annuel de personnes qui ont commencé un traitement avec un EGFR-ITK et le nombre annuel de médecins qui ont prescrit un EGFR-ITK. Les résultats obtenus avec les deux paramètres ont été semblables et suggèrent que le délai avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise a été d'environ cinq ans. Quelques raisons pourraient expliquer ce délai important avant l'intégration. Au moment de l'inscription du géfitinib à la liste, la prise de décision en fonction de marqueurs moléculaires pour la prise en charge du cancer du poumon était nouvelle et constituait un changement de paradigme. Les experts consultés pensent que le délai avant l'intégration des nouvelles thérapies ciblées est plus court aujourd'hui parce que ces pratiques sont maintenant habituelles. Par ailleurs, selon la région géographique, le temps nécessaire pour mettre en place un

corridor de service régional ou suprarégional pour un test moléculaire peut parfois retarder l'administration d'une thérapie dans la pratique, ce qui pourrait également avoir contribué au délai. Des cliniciens ont aussi rapporté que, dans certains centres, le délai avant d'obtenir les résultats du test de mutation était long à une certaine époque, ce qui a peut-être incité des cliniciens à offrir la chimiothérapie plutôt qu'un EGFR-ITK. Finalement, il est possible que des médecins soient renseignés tardivement sur les nouvelles thérapies disponibles. Bien que la raison exacte ne soit pas connue, le présent résultat souligne que, au-delà de l'inscription à la *Liste des médicaments*, d'autres éléments du processus d'accès aux nouvelles thérapies doivent être abordés pour garantir un accès plus rapide.

Les données manquantes concernant la part du marché privé ne devraient pas avoir biaisé ce résultat car, en ce qui a trait au nombre annuel de prescripteurs, les médecins qui ont intégré les EGFR-ITK dans leur pratique prescrivent ces médicaments autant à ceux qui sont couverts par le régime public d'assurance médicaments qu'à ceux couverts par une source privée.

Ligne et séquence de traitement des EGFR-ITK

Parmi les personnes pour qui le premier EGFR-ITK reçu a été le géfitinib (n = 515), 43 (8,3 %) avaient un profil de traitement indiquant clairement qu'il avait été reçu en deuxième ligne ou plus de traitement, après une chimiothérapie palliative (voir [section 2.5.5](#), [tableau 6](#)). Cette proportion a été de 9,7 % chez les personnes qui ont reçu l'afatinib comme premier EGFR-ITK (9 sur 93 personnes). Or, le géfitinib en deuxième ligne ou plus de traitement palliatif n'est pas une indication reconnue par Santé Canada, et la valeur thérapeutique de l'afatinib en deuxième ligne de traitement palliatif n'a pas été reconnue par l'INESSS et n'est pas remboursée au Québec. Selon certains cliniciens, le long délai avant de recevoir le résultat du test de mutation de l'*EGFR* a parfois pu nécessiter d'entreprendre une chimiothérapie avant l'administration de l'EGFR-ITK à des patients qui devaient être traités rapidement, ce qui pourrait expliquer, du moins en partie, les résultats observés. Par ailleurs, l'erlotinib a été utilisé en première ligne chez un petit nombre de patients (n = 8). Cette indication est reconnue par Santé Canada, mais elle n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS et n'est pas remboursée au Québec.

Parmi les séquences d'utilisation des médicaments de type EGFR-ITK répertoriées au Québec, environ 5,7 % (37 sur 651) ne correspondaient pas à une indication reconnue (voir [section 2.5.2](#), [tableau 4](#)). Par exemple, l'afatinib a été prescrit après le géfitinib (n = 11), ou le géfitinib a été prescrit après l'erlotinib (n = 10). Selon certains cliniciens, la toxicité de l'EGFR-ITK prescrit peut parfois nécessiter son remplacement par un autre médicament EGFR-ITK (p. ex. remplacement de l'afatinib par le géfitinib), ce qui pourrait expliquer une partie des résultats.

Résultats relatifs à l'utilisation des EGFR-ITK au Québec

Parts du géfitinib et de l'afatinib en première ligne de traitement palliatif

En date du 31 mars 2019, parmi les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec, 457 personnes avaient commencé un traitement avec le géfitinib et 80 personnes avaient commencé un traitement avec l'afatinib, en première ligne de traitement palliatif. À chacune des années couvertes par l'analyse, le géfitinib a été plus souvent utilisé que l'afatinib. Toutefois, l'utilisation de l'afatinib a proportionnellement gagné en importance avec le temps. En effet, en 2016-2017, 4,9 fois plus de personnes ont commencé un traitement avec le géfitinib qu'avec l'afatinib, alors qu'en 2018-2019 ce ratio n'était plus que de 1,7.

Utilisation de l'osimertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif

En date du 31 mars 2020, parmi les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec, 119 personnes avaient commencé un traitement avec l'osimertinib après avoir reçu le géfitinib, l'afatinib ou l'erlotinib en première ligne de traitement palliatif. Ce médicament a commencé à être utilisé au Québec avant sa date d'inscription à la liste (première utilisation en 2016-2017, inscription en novembre 2018), ce qui dénote la proactivité de certains cliniciens pour intégrer rapidement les nouvelles thérapies, probablement par le biais de la mesure du patient d'exception.

Caractéristiques sociodémographiques

Par rapport à la cohorte globale de cancer du poumon de l'INESSS pour l'année 2016 [INESSS, 2021b], les personnes qui ont reçu un EGFR-ITK pour les trois indications évaluées comptent proportionnellement plus de femmes que d'hommes (60 % à 71 % contre 49 %). La plus grande fréquence des mutations dans le gène *EGFR* chez les femmes que chez les hommes a été constatée dès les débuts du séquençage du gène, mais la cause exacte n'est pas connue [Shigematsu *et al.*, 2005; Kosaka *et al.*, 2004]. Ce déséquilibre de proportion entre les sexes est observé dans toutes les études retenues pour les comparaisons indirectes (études citées aux sections [2.7.7.1](#), [2.8.7.1](#) et [2.9.7.1](#)).

Par rapport à la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne, les personnes de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne comptent proportionnellement plus de personnes âgées de < 65 ans (35 % contre 23,2 %) et moins de personnes de 80 ans ou plus (7,5 % contre 17,5 %). L'afatinib est plus toxique que le géfitinib [Park *et al.*, 2016], ce qui pourrait expliquer ces différences de proportion d'âge.

Comme le géfitinib et l'afatinib, l'osimertinib utilisé après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne a aussi été prescrit à des personnes de plus de 80 ans (20,2 % de la cohorte). Dans les trois indications évaluées, des patients âgés de plus de 90 ans ont aussi reçu un EGFR-ITK. Alors que la toxicité peut être un frein à l'utilisation de la

chimiothérapie chez des personnes aussi âgées, quelques éléments appuient l'utilisation des EGFR-ITK chez ces patients. D'abord, les EGFR-ITK sont généralement mieux tolérés que la chimiothérapie, particulièrement le géfitinib et l'osimertinib [Han *et al.*, 2017; Mok *et al.*, 2017; Patil *et al.*, 2017; Maemondo *et al.*, 2010; Mitsudomi *et al.*, 2010; Mok *et al.*, 2009]. Ensuite, le devis des ECRA qui ont évalué les EGFR-ITK n'interdisait pas l'inclusion des personnes très âgées; plusieurs de ces études ont rapporté avoir inclus des personnes âgées de plus de 80 ans, jusqu'à un maximum observé de 89 ans [Garcia-Campelo *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2018; Mok *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2016; Sequist *et al.*, 2013]. Finalement, dans les trois indications d'intérêt, toutes les études répertoriées qui ont évalué les EGFR-ITK chez des populations âgées de plus de 75 ans (étendues : 75 – 89 ans à 75 – 94 ans) ont observé une médiane de la survie globale comparable à celles des études sur les populations globales (19,0 à 35,2 mois) [Minegishi *et al.*, 2021; Nakao *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2018; Kuwako *et al.*, 2015; Tateishi *et al.*, 2013; Maemondo *et al.*, 2012].

Traitements reçus antérieurement

Le géfitinib ou l'afatinib a été le premier traitement reçu après le diagnostic de cancer du poumon chez 40,7 % et 31,3 % des personnes des cohortes respectives de première ligne. Les personnes qui n'ont reçu aucun traitement avant un EGFR-ITK sont généralement celles qui sont atteintes d'un cancer de stade métastatique au moment du diagnostic, ou de stade III sans option curative.

Avant le premier EGFR-ITK, la radiothérapie a été le type de traitement le plus fréquemment reçu dans les trois cohortes étudiées (géfitinib : 41,8 %; afatinib : 61,3 %; osimertinib : 39,5 %). La proportion des personnes traitées par chirurgie a été respectivement de 22,3 %, 12,5 % et 21,8 %. Cinq études parmi celles retenues pour les comparaisons indirectes ont rapporté que de 10 % à 41 % des patients avaient été traités par chirurgie antérieurement [Chen *et al.*, 2020; Yoshioka *et al.*, 2019; Krawczyk *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2016; Inoue *et al.*, 2013].

Dans la cohorte osimertinib post-EGFR-ITK, le géfitinib a été l'EGFR-ITK reçu en première ligne par plus des trois quarts des personnes (77 %).

Nombre de jours d'EGFR-ITK délivré en pharmacie et survie sans progression

La médiane du nombre de jours d'EGFR-ITK délivré en pharmacie a été de 300 jours (9,9 mois) pour le géfitinib et l'osimertinib et de 274,5 jours (9,0 mois) pour l'afatinib. Une fraction des personnes ont été traitées durant plus de deux ans, soit 12 % avec le géfitinib et 9 % avec l'afatinib ou l'osimertinib. Dans les trois indications évaluées, le nombre total de jours d'EGFR-ITK remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec a été de 244 627 jours.

Comme le traitement est souvent cessé au moment de la progression de la maladie ou du décès, le nombre de jours de médicament délivré pourrait être considéré comme un substitut de la survie sans progression, bien que ces deux paramètres ne soient pas équivalents. En effet, même si la majeure partie des arrêts de traitement rapportés dans

les ECRA portant sur les EGFR-ITK est liée à la progression ou au décès (environ 80 % à 85 % des arrêts), une proportion d'environ 10 % à 15 % est plutôt attribuée à la toxicité [Wu *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2014; Sequist *et al.*, 2013; Mitsudomi *et al.*, 2010]. Par ailleurs, il peut arriver que l'utilisation de l'EGFR-ITK continue malgré la progression (p. ex. en situation d'oligoprogression), bien que cette pratique ne soit pas la norme.

À titre indicatif, les médianes de survie sans progression rapportées dans les ECRA soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement ont été de 9,5 mois et 10,8 mois pour le géfitinib (IPASS et NEJ002), de 11,1 mois et 11,0 mois pour l'afatinib (LUX-Lung 3 et 6) et de 10,1 mois pour l'osimertinib (AURA3) [Mok *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2014; Sequist *et al.*, 2013; Fukuoka *et al.*, 2011; Maemondo *et al.*, 2010]. Les résultats de survie sans progression des ECRA pivots qui ont évalué le géfitinib et l'osimertinib sont donc similaires aux médianes du nombre de jours de médicament délivré en contexte réel (différences inférieures à 1 mois). La survie sans progression des ECRA qui ont évalué l'afatinib est pour sa part un peu plus élevée que le nombre de jours d'afatinib délivré en contexte réel (écart d'environ 2 mois). La toxicité plus grande de l'afatinib [Mok *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2016] pourrait expliquer le plus grand écart entre la survie sans progression et le nombre de jours de médicament délivré. En effet, plus grande est la proportion de personnes qui arrêtent le traitement en raison de sa toxicité, plus grand est l'écart entre la survie sans progression et le nombre de jours de médicament délivré.

Survie globale obtenue au Québec avec les EGFR-ITK

La médiane de la survie globale obtenue au Québec avec le géfitinib, utilisé en première ligne de traitement palliatif, a été de 18,9 mois (IC 95 % 16,3 – 21,9 mois). Avec une durée de suivi de presque 30 mois, les données sont jugées suffisamment matures, et le résultat est d'une précision acceptable. Le taux de survie globale à 1 an a été de 66,5 % (IC 95 % 62,3 – 71,1 %).

La médiane de la survie globale obtenue avec l'afatinib, utilisé en première ligne de traitement palliatif, a été de 26,6 mois (IC 95 % 13,7 mois – non évaluable). En raison de la courte durée du suivi (18 mois), les données de cette analyse sont immatures, ce qui contribue à l'imprécision du résultat (large intervalle de confiance). Cela implique que la médiane de la survie globale pourrait encore changer de manière importante avec un suivi plus long. Le taux de survie globale à 1 an a été de 62,9 % (IC 95 % 52,5 % – 75,2 %). Les résultats sur la survie globale obtenus avec le géfitinib et l'afatinib ne peuvent être comparés directement. Cette comparaison ne faisant pas partie des objectifs, la faisabilité d'une telle analyse n'a pas été explorée.

Chez les personnes de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK, la médiane de la survie globale a été de 19,9 mois. Les données de cette cohorte sont également immatures, et la borne supérieure de l'IC 95 % est non évaluable. En revanche, la borne inférieure de l'IC 95 % (17,4 mois) est assez près de la médiane, et elle représente la valeur minimale probable de la médiane réelle ($\alpha = 0,025$).

L'addition simple de la durée de la survie globale médiane actuelle obtenue avec l'osimertinib aux durées de la survie sans progression obtenues avec le géfitinib ou l'afatinib dans les études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement (9,5 à 11,1 mois) [Wu *et al.*, 2014; Sequist *et al.*, 2013; Fukuoka *et al.*, 2011; Maemondo *et al.*, 2010] suggère que, avec la combinaison des deux lignes d'EGFR-ITK, une personne se situant dans la médiane populationnelle vit environ 30 mois. Ce résultat est 2,5 fois plus élevé que la médiane de la survie globale de l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer du poumon au Québec, tous stades confondus, qui est de 12,2 mois [INESSS, 2021b].

Comparaison des résultats de la survie globale obtenus au Québec avec ceux des études publiées

Au Québec, le ministre de la Santé et des Services sociaux prend la décision d'inscrire les médicaments sur la *Liste des médicaments* remboursés sur la base d'une promesse de valeur, évaluée par l'INESSS à l'aide des résultats des études cliniques soumises par le fabricant. Dans cette perspective, les résultats du Québec ont d'abord été comparés à ceux des études soumises à l'INESSS, car ces résultats sont ceux attendus qui justifient les ressources consenties par l'État. Ensuite, les résultats du Québec ont été comparés à ceux de l'ensemble des études publiées sur le sujet.

Dans les études cliniques, les personnes du groupe témoin traitées avec la chimiothérapie étaient aussi atteintes d'un cancer du poumon présentant une mutation dans le gène *EGFR*. Dans le cadre des présents travaux, il n'était pas possible de former une telle cohorte témoin car, en contexte réel, selon les meilleures pratiques, toutes les personnes dont la tumeur présente une mutation dans l'*EGFR* doivent être traitées avec un EGFR-ITK. De plus, les résultats des tests de mutation ne sont pas disponibles dans les BDCA, ce qui aurait rendu impossible la sélection de personnes d'après ce critère. La comparaison indirecte a donc été la méthode choisie. Pour ce faire, la médiane de la survie globale du Québec a été indirectement comparée à celles des études publiées (voir la méthode à la [section 1.22](#)).

Géfitinib en première intention de traitement palliatif

La médiane de la survie globale de la cohorte du Québec (18,9 mois) a été inférieure à celle obtenue dans IPASS (21,6 mois) et NEJ002 (27,7 mois), les deux études qui ont servi à l'évaluation du géfitinib à des fins de remboursement. Ces deux ECRA n'ont pas rapporté d'IC 95 %, ce qui limite la comparaison. Cependant, la valeur d'IPASS se situe à l'intérieur de l'IC 95 % de la médiane du Québec. Cette observation suggère que la survie globale obtenue au Québec avec le géfitinib n'est pas différente de l'un des deux résultats qui étaient connus lors de la prise de décision sur le remboursement du géfitinib.

Les personnes de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne sont globalement plus âgées que celles qui ont participé aux deux ECRA-comparateurs; cet élément pourrait avoir désavantagé la cohorte du Québec dans la comparaison. Les personnes âgées de < 65 ans sont

probablement sous-représentées dans la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne, car elles étaient plus susceptibles d'être assurées par un régime privé d'assurance médicaments.

Par rapport à l'ensemble des études retenues pour la comparaison indirecte, le résultat du Québec occupe le 14^e rang des meilleurs résultats relatifs à la survie globale médiane des 18 études. La médiane ou l'IC 95 % de la médiane de 5 ECRA sur 7 et de 6 ECRS sur 10 chevauche l'IC 95 % de la médiane du Québec. Parmi les 6 études qui ont eu une médiane plus élevée, l'IC 95 % n'a pas été rapporté dans 4 études. Ces résultats suggèrent que la valeur obtenue au Québec n'est pas différente de celle de la plupart des ECRA et des ECRS publiées.

Les personnes qui ont reçu l'osimertinib après le géfitinib ont été censurées à la date de début du traitement avec l'osimertinib afin d'éliminer l'effet favorable que ce dernier aurait pu avoir sur la survie globale. Toutefois, ce choix méthodologique pourrait avoir biaisé défavorablement la survie globale de la cohorte géfitinib – 1^{re} ligne, bien que l'ampleur du biais soit jugée minime. En effet, recevoir l'osimertinib dénote un pronostic favorable, puisqu'il faut avoir survécu à la première ligne de traitement. Ce sont donc des personnes avec un pronostic favorable qui ont été censurées, d'où le biais défavorable.

Par ailleurs, les résultats des ECRA et des ECRS qui ont évalué le géfitinib se chevauchent dans l'ensemble, bien qu'elles soient hétérogènes (17,8 – 34,9 mois), ce qui suggère qu'il n'y a pas d'écart important entre l'efficacité en contexte d'étude clinique et l'efficacité en contexte réel de soins en ce qui concerne le géfitinib en première ligne de traitement palliatif.

Afatinib en première intention de traitement palliatif

La médiane de la survie globale de la cohorte du Québec (26,6 mois) a été supérieure à celle de LUX-Lung 6 (23,1 mois) et inférieure à celle de LUX-Lung 3 (28,2 mois), les deux études qui ont servi à l'évaluation de l'afatinib à des fins de remboursement.

La médiane du Québec chevauche l'IC 95 % de la médiane de ces deux ECRA.

Les marges d'erreur autour de la médiane du Québec étant très grandes, cette valeur pourrait encore changer de façon importante après un suivi plus long. Néanmoins, les résultats actuels suggèrent que la survie globale au Québec n'est pas différente des deux résultats connus lors de la prise de décision sur le remboursement de l'afatinib.

Les personnes de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne sont globalement plus âgées que celles qui ont participé aux deux ECRA sur l'afatinib; cet élément pourrait avoir désavantagé la cohorte du Québec dans la comparaison. Comme pour le géfitinib, les personnes âgées de < 65 ans sont probablement sous-représentées dans la cohorte afatinib – 1^{re} ligne, car elles étaient plus susceptibles d'être assurées par un régime privé d'assurance médicaments.

Par rapport à l'ensemble des études retenues, le résultat du Québec occupe le quatrième rang des meilleurs résultats relatifs à la survie globale médiane des 7 études. La médiane du Québec était incluse dans l'IC 95 % des résultats des 3 ECRA (y inclus la médiane combinée des études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6) et de 2 ECRS sur 3. L'ECRS restante n'a pas rapporté d'IC 95 %, ce qui limite la comparaison. Ces résultats suggèrent que

l'estimation actuelle de la survie globale médiane pour le Québec n'est pas différente de celle rapportée dans les ECRA et de celle de la plupart des ECRS publiées.

Les personnes qui ont reçu l'osimertinib après l'afatinib ont été censurées à la date de début du traitement avec l'osimertinib afin d'éliminer l'effet favorable que ce dernier aurait pu avoir sur la survie globale. Toutefois, ce choix méthodologique pourrait avoir biaisé défavorablement la survie globale de la cohorte afatinib – 1^{re} ligne, bien que l'ampleur du biais soit jugée minime. En effet, recevoir l'osimertinib dénote un pronostic favorable, puisqu'il faut avoir survécu à la première ligne de traitement. Ce sont donc des personnes avec un pronostic favorable qui ont été censurées, d'où le biais défavorable.

Par ailleurs, les résultats des ECRA et des ECRS ont été globalement similaires, bien qu'hétérogènes (20,7 – 36,7 mois), ce qui suggère qu'il n'y a pas d'écart important entre l'efficacité en contexte d'étude clinique et l'efficacité en contexte réel de soins en ce qui concerne l'afatinib en première ligne de traitement palliatif.

Osimeertinib après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif

La médiane de la survie globale de la cohorte du Québec a été inférieure à celle d'AURA3 (19,9 contre 26,8 mois), l'étude qui a servi à l'évaluation de l'osimertinib à des fins de remboursement. De plus, la médiane de la cohorte du Québec n'est pas incluse dans l'IC 95 % de la médiane d'AURA3. La borne inférieure de la médiane du Québec étant assez courte, il est peu probable que la médiane réelle soit beaucoup plus basse avec un temps de suivi plus long. La borne supérieure de l'IC 95 % étant pour sa part non évaluable, la médiane pourrait encore changer de façon importante après un temps de suivi plus long. Néanmoins, l'estimation actuelle suggère que la survie globale pour le Québec est plus faible que celle obtenue dans l'étude sur laquelle a été basée la décision concernant le remboursement de l'osimertinib¹¹.

Certains critères d'inclusion à la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK sont différents de ceux d'AURA3. Par exemple, au Québec, des personnes ont théoriquement pu recevoir une chimiothérapie entre le premier EGFR-ITK et l'osimertinib (paramètre non évalué), alors que dans AURA3 l'osimertinib n'était permis qu'en deuxième ligne après un autre EGFR-ITK en première ligne. De plus, les personnes de la cohorte osimertinib – post-EGFR-ITK étaient plus âgées que celles dans AURA3. Il est possible que ces deux facteurs aient désavantagé la cohorte du Québec dans la comparaison.

Dans les ECRS retenues pour la comparaison, les personnes qui avaient reçu plusieurs lignes de traitement palliatif avant l'osimertinib étaient admissibles. La médiane du Québec a été supérieure à l'une des ECRS, et elle était incluse dans l'IC 95 % de 2 des 4 autres ECRS. L'IC 95 % de trois de ces études était toutefois large ou non évaluable. De plus, le suivi médian de toutes les ECRS était inférieur à 16 mois, sauf pour Chen [2020] (42,83 mois; voir [section 2.9.7.1](#)). Par rapport à l'ensemble des études retenues, le résultat du Québec occupe le cinquième rang des meilleurs résultats relatifs à la survie globale médiane des 7 études. Globalement, ces résultats suggèrent que, même si la

¹¹ Au moment de l'évaluation de l'INESSS, la survie globale médiane d'AURA3 n'était pas encore connue; la décision a été principalement basée sur le résultat de la survie sans progression.

médiane obtenue au Québec est moindre que celle de l'ECRA AURA3, l'estimation actuelle n'est pas différente des résultats des études qui ont évalué le médicament dans un contexte réel.

Par ailleurs, la médiane de l'ECRA AURA3 est similaire à celle de 3 ECRS sur 5 et supérieure aux 2 autres. Cette observation, l'imprécision des résultats de certaines de ces études et les différences des populations (plus ou moins lourdement traitées) ne permettent pas de conclure à propos de l'écart entre l'efficacité en contexte d'étude clinique et l'efficacité en contexte réel de soins en ce qui concerne l'osimertinib dans cette indication.

Possibilités, limites et enjeux liés à l'évaluation en contexte réel des thérapies innovantes au Québec

Les présents travaux montrent qu'il est possible, au Québec, d'évaluer la valeur de thérapies innovantes en contexte réel avec les données clinico-administratives, mais à certaines conditions.

Type de thérapie et population ciblée

Il est possible d'évaluer les thérapies délivrées en pharmacies communautaires, car la banque SMED contient l'information nécessaire à cette fin. Cependant, les cohortes générées à partir de cette banque seront toujours incomplètes, puisqu'elle ne contient aucune information quant à l'usage des médicaments remboursés par une source privée. À cet égard, l'âge de la population ciblée par le médicament influe sur la fraction des personnes pour qui l'information est disponible, soit les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments, ce qui peut avoir des répercussions conséquentes sur les résultats.

Lorsqu'une thérapie est indiquée pour un seul type de cancer, comme c'est le cas des EGFR-ITK, la création d'une cohorte est plus simple car le diagnostic est spécifique. De même, la création d'une cohorte est plus simple lorsque l'indication est spécifique à un seul contexte. Dans le cas contraire, des étapes supplémentaires sont nécessaires pour repérer les patients de manière sensible et spécifique, lorsque les données disponibles le permettent.

Par ailleurs, il n'est pas possible d'évaluer les traitements délivrés par les pharmacies des hôpitaux, car l'information concernant leur usage n'est pas disponible dans les BDCA auxquelles l'INESSS a accès.

Paramètres d'évaluation

Les données disponibles dans les BDCA permettent de repérer la date du décès des patients, et ainsi de calculer la survie globale d'une population. Cependant, elles ne contiennent aucune information quant à la progression de la maladie, ce qui rend impossible le calcul de la survie sans progression. Le nombre de jours de médicaments délivrés est le paramètre disponible qui se rapproche le plus de la survie sans

progression, mais il n'y est pas équivalent, d'autant plus lorsque la toxicité de la thérapie étudiée entraîne fréquemment l'arrêt du traitement.

L'intention et la ligne de traitement

Dans les BDCA, aucune variable ne renseigne directement sur l'intention et la ligne des traitements. La création d'un algorithme pour déterminer la ligne de traitement du premier EGFR-ITK a montré qu'il peut être complexe de déterminer l'intention d'un traitement qui, selon le contexte, peut être administré en intention curative et en intention palliative (p. ex. la chimiothérapie et la radiothérapie). De plus, à défaut d'information sur les médicaments de chimiothérapie reçus, il n'est pas possible de déterminer combien de lignes différentes de chimiothérapie ont été administrées.

Délai pour obtenir une estimation avec un degré de précision raisonnable

De nouvelles thérapies viennent constamment remplacer les précédentes. Si le délai pour que soit possible l'évaluation d'une thérapie en contexte réel est long, cette thérapie pourrait être déjà obsolète avant son évaluation. L'afatinib en est un bon exemple puisque, dans les présents travaux, le suivi est jugé trop court pour estimer avec précision la médiane de la survie globale, alors que, dans la pratique, l'osimertinib remplace déjà l'afatinib (et le géfitinib) en première ligne de traitement palliatif [INESSS, 2020].

Plusieurs facteurs influent sur le temps nécessaire pour obtenir une estimation avec un degré de précision raisonnable :

- Le nombre de personnes incluses dans les analyses. Plus ce nombre est grand, plus le résultat est précis (marges d'erreur étroites). Ce facteur est lui-même tributaire :
 - du nombre de personnes ciblées par l'indication;
 - du délai d'intégration de la thérapie dans la pratique clinique.
- Le délai avant la survenue de l'événement. Plus l'événement se produit rapidement, plus le délai pour obtenir une estimation précise est court. Ce facteur est lui-même tributaire :
 - du paramètre d'évaluation – p. ex. les événements liés à la survie sans progression surviennent globalement plus rapidement que celui lié à la survie globale;
 - de la rapidité d'évolution de la maladie;
 - de l'effet de la thérapie sur le paramètre d'évaluation; plus une thérapie est efficace, plus le délai avant la survenue de l'événement est long.

Types de comparaison et types de conclusion

En théorie, plusieurs types de comparaison sont possibles, mais en pratique, le contexte de l'évaluation et la disponibilité des données peuvent restreindre les possibilités. Dans le présent contexte, il n'était pas possible de comparer directement l'effet des EGFR-ITK par rapport à celui de la chimiothérapie dans une population de personnes dont la tumeur présente une mutation dans l'*EGFR*. En ayant recours à la comparaison indirecte, l'évaluation n'a plus pour objectif de savoir si les EGFR-ITK sont supérieurs à la chimiothérapie en contexte réel au Québec, mais de savoir si les résultats obtenus au Québec sont similaires à ceux rapportés dans les études cliniques. Ce devis n'apporte pas de réponse quantitative rigoureuse, et l'interprétation peut être difficile lorsque les marges d'erreur des résultats ne sont pas rapportées, ou si ces marges sont très larges. Cependant, la comparaison indirecte peut parfois être suffisante pour juger si la promesse de valeur basée sur les études cliniques est avérée ou si des inquiétudes sont soulevées à cet égard.

Décisions

L'évaluation de la valeur d'une thérapie innovante en contexte réel après sa mise en marché apporte de l'information qui pourrait permettre aux décideurs de faire le point sur les décisions du passé et d'agir de manière conséquente aux résultats. Dans une situation où une évaluation révèle que les résultats en contexte réel ne semblent pas à la hauteur de la promesse de valeur des études cliniques, plusieurs décisions sont possibles, par exemple : maintenir le statu quo, réviser les critères de remboursement, négocier un prix plus réaliste avec le fabricant ou cesser le remboursement de la thérapie. Peu de précédents existent sur le sujet. Le projet *Canadian Real-World Evidence for Value of Cancer Drugs* (CanREValue), auquel participent des chercheurs, agences d'évaluation des technologies de la santé, décideurs, payeurs, patients et proches aidants de partout au Canada, est en cours. Il a pour objectif d'élaborer et de tester un cadre permettant aux provinces de générer et d'utiliser des données du contexte réel pour le financement des médicaments de manière cohérente et intégrée [Chan *et al.*, 2020]. Les présents travaux et ce type d'initiative pourront servir à jeter les bases pour la prise de décisions relative aux évaluations en contexte réel après la mise en marché des thérapies.

CONCLUSION ET CONSTATS

Les travaux réalisés montrent qu'il est possible de broser un portrait de l'utilisation de certaines thérapies innovantes et d'estimer leur valeur en contexte réel québécois à l'aide des banques de données clinico-administratives (BDCA). Cependant, cette exploration met aussi en évidence que certains renseignements utiles ne sont pas disponibles, ce qui pose des limites quant aux types de thérapies et aux indications qui peuvent être évaluées, de même qu'aux méthodes d'évaluation qui peuvent être appliquées. Seuls les médicaments délivrés en pharmacies communautaires et remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec peuvent être évalués avec les BDCA. De plus, les médicaments qui se prêtent le mieux à ce type d'évaluation sont ceux dont les indications sont restreintes à un nombre limité de situations cliniques et dont le remboursement est bien encadré.

Par ailleurs, il apparaît qu'un délai relativement important peut être nécessaire avant d'obtenir des résultats d'une précision raisonnable de la survie globale médiane.

Les constats qui se dégagent des présents travaux sont énumérés ci-dessous. Ceux-ci ne concernent que les personnes pour qui les EGFR-ITK ont été remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec.

Portrait général de l'utilisation des EGFR-ITK¹² au Québec entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2019

- En date du 31 mars 2019, 679 personnes avaient reçu au moins un médicament de type EGFR-ITK.
- En 2018-2019, l'année financière la plus récente avec des données complètes :
 - 4 375 tests de mutation dans le gène *EGFR* ont été effectués dans les laboratoires du Québec;
 - 199 médecins ont prescrit au moins un EGFR-ITK;
 - 217 personnes ont commencé une thérapie avec un EGFR-ITK.

Utilisation des EGFR-ITK au Québec dans les trois indications évaluées

Nombres et caractéristiques des personnes

- Aux dates butoirs d'inclusion des patients (31 mars 2019) et du suivi (prise d'EGFR-ITK et survie; 31 mars 2020) :
 - 457 personnes avaient commencé une thérapie avec le géfitinib en première ligne de traitement palliatif;
 - 80 personnes avaient commencé une thérapie avec l'afatinib dans la même intention;

¹² Incluent le géfitinib, l'afatinib et l'osimertinib, et excluent l'erlotinib et le dacomitinib.

- 119 personnes avaient commencé une thérapie avec l'osimertinib, après un autre EGFR-ITK reçu en première ligne de traitement palliatif.
- Les femmes ont été proportionnellement plus nombreuses que les hommes à recevoir le géfitinib (68,5 %), l'afatinib (60,0 %) ou l'osimertinib (70,6 %), ce qui est concordant avec les données publiées sur la fréquence des mutations de l'*EGFR* chez les hommes et les femmes.
- Les personnes de 80 ans ou plus ont eu accès aux EGFR-ITK; celles-ci représentent une proportion de 7,5 % à 20,2 % des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK, selon l'indication. Des personnes qui avaient jusqu'à 93 ans ont commencé une thérapie avec un EGFR-ITK. Alors que la toxicité peut être un frein à l'utilisation de la chimiothérapie chez des personnes aussi âgées, des données probantes appuient l'utilisation des EGFR-ITK chez ces patients.
- Selon l'indication, de 70 % à 77 % des personnes avaient entre 0 et 9 comorbidités, et environ 7 % à 10 % avaient 15 comorbidités ou plus.

Traitements reçus avant le premier EGFR-ITK

- L'EGFR-ITK a été le premier traitement reçu après le diagnostic de cancer du poumon chez 40,7 % des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne et chez 31,3 % des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne.
- Une proportion de 22,3 % des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne et de 12,5 % des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne avaient été traitées par chirurgie de résection pulmonaire antérieurement. Dans les études retenues, cette proportion varie entre 10 % et 41 %.
- Le géfitinib a été la thérapie reçue en première ligne chez plus des trois quarts des personnes (77 %) qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK en première ligne.

Nombre de jours d'EGFR-ITK délivré

- La médiane du nombre de jours d'EGFR-ITK délivré en pharmacie communautaire par patient a varié entre 274,5 et 300 jours (9,0 et 9,9 mois), selon l'indication. Le nombre de jours d'EGFR-ITK délivré le plus long (maximum) a été observé avec le géfitinib (2 400 jours ou 6,6 ans).
- À titre indicatif, la médiane du nombre de jours de géfitinib ou d'osimertinib délivré est très similaire aux médianes de survie sans progression rapportées dans les études pivots, mais l'écart entre ces deux paramètres est un peu plus grand pour l'afatinib. Même si le nombre de jours de médicament délivré peut, dans certaines situations, être semblable à celui de la survie sans progression, ces paramètres ne sont pas équivalents.

Survie globale des personnes qui ont reçu un EGFR-ITK et comparaison avec les résultats des études publiées

- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu le géfitinib en première ligne de traitement palliatif est de 18,9 mois (IC 95 % 16,3 – 21,9). Compte tenu des marges d'erreur, ce résultat suggère que la survie globale obtenue au Québec :
 - n'est pas différente de celle d'IPASS, l'une des deux études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de celle de la plupart des études retenues pour la comparaison.
- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu l'afatinib en première ligne de traitement palliatif est de 26,6 mois (IC 95 % 13,7 – non évaluable). Toutefois, les données sont encore immatures, et cette valeur pourrait changer de façon importante avec une durée de suivi plus longue. Selon l'estimation actuelle, ce résultat suggère que la survie globale au Québec :
 - n'est pas différente de celle de LUX-Lung 3 et de LUX-Lung 6, les deux études soumises à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de celle de toutes les études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) et de celle de la plupart des études en contexte réel de soins (ECRS) publiées.
- La médiane de la survie globale des personnes qui ont reçu l'osimertinib après un autre EGFR-ITK en première ligne de traitement palliatif est de 19,9 mois (IC 95 % 17,4 – non évaluable). Toutefois, les données sont encore immatures et cette valeur pourrait changer de façon importante avec une durée de suivi plus longue. Selon l'estimation actuelle, ce résultat suggère que la survie globale au Québec :
 - est plus faible que celle d'AURA3, l'étude soumise à l'INESSS pour l'évaluation à des fins de remboursement;
 - n'est pas différente de la plupart des résultats des études qui ont évalué le médicament dans un contexte réel.

Appréciation de l'état des pratiques au Québec et pistes d'amélioration

- Le nombre attendu de personnes qui devraient recevoir un EGFR-ITK annuellement n'est pas connu, et il n'est pas possible de l'estimer avec l'information disponible.
- Dans le contexte québécois, les EGFR-ITK semblent procurer des résultats attendus ou, du moins, similaires à ceux obtenus en contexte réel dans d'autres régions du monde. Ainsi, il importe de réitérer que les EGFR-ITK doivent être

offerts à tous les patients admissibles, selon les indications reconnues (voir [section 2.1](#) et [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#)).

- Pour une faible proportion des patients, des EGFR-ITK ont été prescrits dans une ligne ou une séquence de traitement non reconnue au Québec et non recommandée selon les [Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi](#). Notamment, le géfitinib ou l'afatinib a été prescrit en deuxième ligne de traitement après une chimiothérapie palliative à certains patients, et ils ont été utilisés dans des lignes de traitement successives chez d'autres.
- Les analyses suggèrent qu'environ 5 ans ont été nécessaires avant la pleine intégration des EGFR-ITK dans la pratique québécoise. Certains cliniciens semblent toutefois avoir été particulièrement proactifs pour intégrer l'osimertinib à leur pratique. Quelques pistes devraient être envisagées pour accélérer l'accès aux nouvelles thérapies, plus particulièrement lorsque les critères d'admissibilité s'appuient sur de nouveaux paradigmes :
 - prévoir des corridors de services pour faciliter l'accès aux tests compagnons dans toutes les régions du Québec, de même que des ressources pour livrer les résultats dans un délai approprié;
 - améliorer la diffusion de l'information sur la disponibilité des nouvelles thérapies auprès des gestionnaires et des cliniciens;
 - favoriser la diffusion de cette même information aux patients et associations de patients.

Éléments à prendre en considération concernant l'évaluation des thérapies en contexte réel québécois

- Deux principaux éléments doivent être pris en considération quant à la faisabilité d'évaluer une thérapie en contexte réel québécois :

- La disponibilité des données requises pour l'évaluation.

Ces données doivent permettre :

- de repérer de façon sensible et spécifique les personnes qui ont reçu la thérapie, de même que celles qui ont reçu le traitement comparateur, le cas échéant;
- le calcul du paramètre d'évaluation décisionnel;
- le choix d'un devis valable et de critères pour conclure.
- Disposer d'un délai réaliste pour obtenir des résultats d'une précision acceptable en fonction de l'objectif de l'évaluation.

Ce délai dépend, notamment :

- du nombre de personnes qui reçoivent la thérapie et pour qui l'information est disponible;

- du délai de survenue de l'événement relatif au paramètre d'évaluation;
- de l'ampleur de l'effet de la thérapie expérimentale par rapport au traitement comparateur, le cas échéant.

Perspectives

Le troisième volet de ce chantier exploratoire est en cours. Il a pour objectifs de caractériser les trajectoires cliniques qu'empruntent les personnes atteintes d'un cancer du poumon dans le contexte réel québécois, d'apprécier ces trajectoires en fonction des recommandations pour la pratique clinique et de relever les pratiques hétérogènes, le cas échéant. À terme, les résultats les plus utiles des trois volets de ce projet pourront être mis à jour sur une base régulière, d'autres questions visant à améliorer les soins pourront être abordées et les méthodes développées pour l'étude du cancer du poumon pourront éventuellement être adaptées à d'autres types de cancer.

RÉFÉRENCES

- Brat K, Bratova M, Skrickova J, Barinova M, Hurdalkova K, Pesek M, et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: Data from the Czech TULUNG Registry. *Thorac Cancer* 2020;11(11):3346-56.
- Cao Y, Qiu X, Xiao G, Hu H, Lin T. Effectiveness and safety of osimertinib in patients with metastatic EGFR T790M-positive NSCLC: An observational real-world study. *PLoS One* 2019;14(8):e0221575.
- Chan K, Nam S, Evans B, de Oliveira C, Chambers A, Gavura S, et al. Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: The Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open* 2020;10(1):e032884.
- Chen Y, Wang S, Zhang B, Zhao Y, Zhang L, Hu M, et al. Clinical factors affecting the response to osimertinib in non-small cell lung cancer patients with an acquired epidermal growth factor receptor T790M mutation: A long-term survival analysis. *Target Oncol* 2020;15(3):337-45.
- Choi YW, Jeon SY, Jeong GS, Lee HW, Jeong SH, Kang SY, et al. EGFR exon 19 deletion is associated with favorable overall survival after first-line gefitinib therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2018;41(4):385-90.
- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status Scale [site Web]. Philadelphia, PA : ECOG-ACRIN; 2020. Disponible à : <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
- Food and Drug Administration (FDA). Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Silver Spring, MD : FDA; 2017. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/99447/download>.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866-74.
- Gamache P, Hamel D, Blaser C. L'indice de défavorisation matérielle et sociale : en bref. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2019. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2639_indice_defavorisation_materielle_sociale.pdf.

- Garcia-Campelo R, Arrieta O, Massuti B, Rodriguez-Abreu D, Granados AL, Majem M, et al. Combination of gefitinib and olaparib versus gefitinib alone in EGFR mutant non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, randomized phase II study (GOAL). *Lung Cancer* 2020;150:62-9.
- Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2017;141(6):1249-56.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments_dm.pdf.
- Hsieh YY, Fang WT, Lo YW, Chen YH, Chien LN. Comparing the effectiveness of different EGFR-TKIs in patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study in Taiwan. *Int J Cancer* 2020;147(4):1107-16.
- Imai H, Kuwako T, Kaira K, Masuda T, Miura Y, Seki K, et al. Evaluation of gefitinib efficacy according to body mass index, body surface area, and body weight in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(3):497-505.
- Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: A retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(5):462-7.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24(1):54-9.
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Méthodologie de regroupement de la population [fiche d'information]. Ottawa, ON : ICIS; 2020. Disponible à : https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/infosheet_popgroupmethod_fr_web_0.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Médicaments : évaluation aux fins d'inscription [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Création et caractérisation d'une cohorte québécoise de patients atteints d'un cancer du poumon à l'aide de données clinico-administratives. Rédigé par Gino Boily, Aude-Christine Guédon, Kossi Thomas Golo, Samia Qureshi, Camille Lehuédé et Erin Strumpf. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à :

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Co_horte_cancer_poumon_EP.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Approche, modalités et processus d'évaluation [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2021c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/approche-modalites-et-processus-devaluation.html>.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rapport d'activités scientifiques 2016/2017. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/Rap_act/RACT2016-2017.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du poumon [site Web]. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Québec, Qc : 2020. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/cancer-du-poumon-algorithmes-dinvestigation-de-traitement-et-de-suivi-1.html>.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec, Qc : INESSS et GÉOQ; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ_Algorithmes_cancer_du_poumon.pdf.

IQVIA. Integrated Market Access Console: Help files. Durham, NC : IQVIA; 2021.

Kato Y, Hosomi Y, Watanabe K, Yomota M, Kawai S, Okuma Y, et al. Impact of clinical features on the efficacy of osimertinib therapy in patients with T790M-positive non-small cell lung cancer and acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Dis* 2019;11(6):2350-60.

Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world evidence versus randomized controlled trial: Clinical research based on electronic medical records. *J Korean Med Sci* 2018;33(34):e213.

Kishikawa T, Kasai T, Okada M, Nakachi I, Soda S, Arai R, et al. Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma. *Thorac Cancer* 2020;11(4):935-42.

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: Biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64(24):8919-23.

- Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, Kalinka-Warzocha E, Winiarczyk K, Stencel K, et al. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncol Lett* 2017;13(6):4433-44.
- Kuwako T, Imai H, Masuda T, Miura Y, Seki K, Yoshino R, et al. First-line gefitinib treatment in elderly patients (aged ≥ 75 years) with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(4):761-9.
- Lai SW, Ho CL, Dai MS, Chen WL, Chang PY, Wu YY, et al. Gefitinib as first-line treatment for patients with epidermal growth factor receptor-mutated advanced lung adenocarcinoma: A single institution experience in Taiwan. *J BUON* 2014;19(2):459-65.
- Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. *PLoS One* 2019a;14(1):e0209709.
- Li Y, Weir S, Steffler M, Shaikh S, Wright JG, Kantarevic J. Using diagnoses to estimate health care cost risk in Canada. *Med Care* 2019b;57(11):875-81.
- Liang SK, Lee MR, Liao WY, Ho CC, Ko JC, Shih JY. Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: A real-world, large cohort study. *Oncotarget* 2018;9(34):23749-60.
- Lin YT, Tsai TH, Wu SG, Liu YN, Yu CJ, Shih JY. Complex EGFR mutations with secondary T790M mutation confer shorter osimertinib progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;145:1-9.
- Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7(9):1417-22.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
- Minegishi Y, Yamaguchi O, Sugawara S, Kuyama S, Watanabe S, Usui K, et al. A phase II study of first-line afatinib for patients aged ≥ 75 years with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: North East Japan Study Group trial NEJ027. *BMC Cancer* 2021;21(1):208.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – 2019-2020. Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-922-01W.pdf>.

- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Statistiques de santé et de bien-être selon le sexe – Tout le Québec [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/statistiques-de-sante-et-de-bien-etre-selon-le-sexe-volet-national/participation-personnes-65-ans-et-plus-regime-public-d-assurance-medicaments/>.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629-40.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
- Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: Differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(Suppl 7):vii54-vii58.
- Nakao A, Hiranuma O, Uchino J, Sakaguchi C, Araya T, Hiraoka N, et al. Final results from a phase II trial of osimertinib for elderly patients with epidermal growth factor receptor T790M-positive non-small cell lung cancer that progressed during previous treatment. *J Clin Med* 2020;9(6):1762.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE strategy 2021 to 2026: Dynamic, collaborative, excellent. Londres, Angleterre : NICE; 2021. Disponible à : <https://static.nice.org.uk/NICE%20strategy%202021%20to%202026%20-%20Dynamic,%20Collaborative,%20Excellent.pdf>.
- Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, Ankarfeldt MZ, Pichler F, Chevrou-Severac H, et al. The "efficacy-effectiveness gap": Historical background and current conceptualization. *Value Health* 2016;19(1):75-81.
- Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol* 2020;31(11):1536-44.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):577-89.

- Park JH, Kim TM, Keam B, Jeon YK, Lee SH, Kim DW, et al. Tumor burden is predictive of survival in patients with non-small-cell lung cancer and with activating epidermal growth factor receptor mutations who receive gefitinib. *Clin Lung Cancer* 2013;14(4):383-9.
- Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO Open* 2017;2(1):e000168.
- Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(2):110-8.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (27 mai 2021). Québec, Qc : RAMQ; 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2021-05-27-fr_0.pdf.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Rapport annuel de gestion 2019-2020. Québec, Qc : RAMQ; 2020. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2019-2020_0.pdf.
- Schemper M et Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343-6.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
- Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22(12):2616-24.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba, II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):339-46.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto, ON : SCC; 2021. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf>.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer – Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon. Toronto, ON : SCC; 2020. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf>.

- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto, ON : SCC; 2019. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2019-statistics/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-2019-fr.pdf>.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
- Statistique Canada. Définitions du cancer [site Web]. Ottawa, ON : 2015. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2015006/article/14196/tbl/tbl1-fra.htm>.
- Sutiman N, Tan SW, Tan EH, Lim WT, Kanesvaran R, Ng QS, et al. EGFR mutation subtypes influence survival outcomes following first-line gefitinib therapy in advanced Asian NSCLC patients. *J Thorac Oncol* 2017;12(3):529-38.
- Tadrous M, Ahuja T, Ghosh B, Kropp R. Developing a Canadian real-world evidence action plan across the drug life cycle. *Healthc Policy* 2020;15(4):41-7.
- Tateishi K, Ichiyama T, Hirai K, Agatsuma T, Koyama S, Hachiya T, et al. Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: Retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Med Oncol* 2013;30(1):450.
- Vavala T, Follador A, Tiseo M, Galetta D, Morabito A, Di Maio M, et al. BE-POSITIVE: Beyond progression after tyrosine kinase inhibitor in EGFR- positive non small cell lung cancer patients: Results from a multicenter Italian observational study. *Lung Cancer* 2016;95:73-81.
- Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 1):i10-i19.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
- Wu YL, Sequist LV, Tan EH, Geater SL, Orlov S, Zhang L, et al. Afatinib as first-line treatment of older patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Subgroup analyses of the LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, and LUX-Lung 7 trials. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):e465-79.
- Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-66.

- Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.
- Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141-51.
- Yang X, Zhong J, Yu Z, Zhuo M, Zhang M, Chen R, et al. Genetic and treatment profiles of patients with concurrent Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) mutations. *BMC Cancer* 2021;21(1):1107.
- Yang XB, Chai XS, Wu WY, Long SQ, Deng H, Pan ZQ, et al. Gefitinib plus Fuzheng Kang'ai Formula (FZKA) in patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2018;24(10):734-40.
- Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019;30(12):1978-84.

ANNEXE A

Codes de dénomination commune internationale (DCI) et numéro d'identification de drogue (DIN) des EGFR-ITK

Les codes de la série A ont été employés pour créer la cohorte EGFR-ITK. Les codes des séries A et B ont été employés pour le classement des personnes selon la ligne de l'EGFR-ITK reçu. Les séries A, B et C ont été employées pour établir les séquences des EGFR-ITK reçus. Les codes ont été recherchés dans la banque SMED.

Tableau A-1 Codes DCI et DIN employés

Médicament	Code DCI	DIN
Série A		
Géfitinib	47482	02468050
		02248676
		02487748
		02491796
Afatinib	47998	02415666
	48096	02415674
		02415682
Osimertinib	48112	02456214
		02456222
Série B		
Erlotinib	47563	02461862
		02461870
		02461889
		02483912
		02483920
		02483939
		02454386
		02454394
		02269007
		02269015
		02269023
		02377691
		02377705
		02377713
Série C		
Crizotinib	47913	02384256
		02384264
Alectinib	48129	02458136
Céritinib	48049	2436779

DCI : dénomination commune internationale; DIN : numéro d'identification de drogue.

ANNEXE B

Codes de chimiothérapie, de radiothérapie et de chirurgie de résection pulmonaires

Ces codes suivants ont été employés pour le classement de personnes avec l'algorithme selon la ligne du premier EGFR-ITK et pour déterminer les traitements qui ont été reçus avant le premier EGFR-ITK. Les codes de facturation ont été recherchés dans SMOD, et les codes d'intervention de la Classification canadienne des interventions (CCI) ainsi que ceux de la Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux (CCA) ont été recherchés dans MED-ÉCHO.

Tableau B-1 Codes de facturation employés

Code	Libellé
Chimiothérapie (et immunothérapie)¹	
734	Supervision de l'administration de chimiothérapie
15272	(Forfait pour Clinique de chimiothérapie) Suivi et administration, le cas échéant, des traitements de chimiothérapie intraveineuse aux patients atteints d'un cancer et dont le chirurgien général a la charge. NOTE : Cet acte est accordé pour les activités réalisées au sein d'une clinique spécifique d'oncologie, pour un minimum de 5 patients par demi-journée. NOTE : Maximum quatre fois par médecin, par période de quatorze jours. NOTE : Aucun procédé diagnostique et thérapeutique, aucune visite ni aucune chirurgie ne peut être facturé avec le code 15272.
15403	(Forfait pour Clinique de chimiothérapie) Suivi et administration, le cas échéant, des traitements de chimiothérapie intraveineuse aux patients atteints d'un cancer et dont le médecin spécialiste en médecine interne a la charge. NOTE : Cet acte est accordé pour les activités réalisées au sein d'une clinique spécifique d'oncologie, pour un minimum de 5 patients par demi-journée. NOTE : Maximum quatre fois, par médecin, par période de quatorze jours. NOTE : Aucun procédé diagnostique et thérapeutique, aucune visite ni aucune chirurgie ne peut être facturé avec le code 15403.
152	Perfusion intraveineuse de gammaglobuline, incluant la surveillance
Radiothérapie²	
8503	Injection intraveineuse de substance de contraste, supplément (Planification du traitement par radiations à l'aide de la tomодensitométrie - 8553)
8504	Radiothérapie avec modulation d'intensité par planification inverse NOTE : Le code 08504 et le code 08564 sont mutuellement exclusifs.
8511	Évaluation et ajustement de la configuration des champs de radiation et de la collimation
8512	Soins médicaux à visée palliative, prodigués par un médecin spécialiste en radiooncologie, par site anatomique
8518	Vérification simulée de localisation à partir de documents radiologiques
8519	Vérification sous thérapie de site d'irradiation à partir de documents radiologiques. Maximum une fois par semaine, du lundi au dimanche, par patient, par site anatomique
8520	Étude de la dosimétrie à l'ordinateur (radiothérapie transcutanée)
8553	Planification du traitement par radiations à l'aide de la tomодensitométrie
8554	Irradiation stéréotaxique, incluant la planification et les séances de traitement, par site tumoral. Maximum 1 fois par patient, par site anatomique, par mois. Maximum 6 fois par patient à vie pour tous sites anatomiques. NOTE : Le code 08554 ne peut être facturé avec les codes 08511, 08518, 08520 et 08553 à la même séance.
8564	Radiothérapie avec modulation d'intensité
8565	Radio-oncologie / Fusion d'images

Code	Libellé
15465	Présentation à un ou plusieurs radiooncologues du dossier d'un patient avec évaluation formelle du plan de traitement élaboré, avec note au dossier. (centre hospitalier) NOTE : Le code 15465 n'est facturable que par le radiooncologue présentateur, et ce, par site anatomique.
20158	Planification du traitement par radiations avec imagerie multimodalité. NOTE : Le code 20158 ne peut être facturé avec le code 08565 à la même séance.
20159	Planification d'un site de réirradiation comportant un risque de chevauchement de champ d'irradiation utilisé dans le passé. NOTE : Le code 20159 ne peut être facturé plus d'une fois par patient, par trimestre.
20160	Planification du traitement par radiations à l'aide de la tomодensitométrie en 4D incluant la synchronisation respiratoire, le cas échéant. NOTE : Le code 20160 ne peut être facturé avec le code 20158, si effectué quinze jours avant ou après. NOTE : Le code 20160 ne peut être facturé avec le code 08565, le même jour.
20181	Bronchoscopie – avec insertion de marqueurs (grains d'or) au niveau pulmonaire (transbronchique) pour radiothérapie stéréotaxique, supplément
8507	Planification du traitement par radiations lésions non cutanées – plus de 30 minutes mais moins de 45 minutes, supplément
8508	Planification du traitement par radiations lésions non cutanées – 45 minutes ou plus, supplément
8509	Planification du traitement par radiations à l'aide de la tomодensitométrie – plus de 45 min, supplément
Chirurgie de résection pulmonaire	
3078	avec angioplastie, supplément (3125)
3079	Pneumonectomie, réintervention plus de 30 jours après l'intervention initiale, supplément
3122	Résection cunéiforme (Wedge)
3124	Segmentectomie simple incluant bronches et artère segmentaire
3125	Lobectomie simple avec ou sans évidence ganglionnaire
3126	segmentectomie additionnelle, supplément (3125)
3127	lobectomie moyenne (côté droit), supplément (3125)
3128	avec résection en manchon d'une bronche, supplément (3125)
3129	avec bronchoplastie, supplément (3125)
3130	résection de paroi thoracique, sans reconstruction, supplément (3125)
3131	résection de paroi thoracique, avec reconstruction prosthétique, tout type, supplément (3125)
3132	Lobectomie avec ou sans évidence ganglionnaire incluant résection de la paroi, pour tumeur de Pancoast
3133	Pneumonectomie simple avec ou sans évidence ganglionnaire
3134	Pneumonectomie simple – Péricardectomie (résection intrapéricardique), supplément
3135	Pneumonectomie simple avec résection de paroi thoracique sans reconstruction, supplément
3136	Pneumonectomie simple avec résection de paroi thoracique avec reconstruction, supplément
3137	Pneumonectomie simple avec résection de l'éperon trachéal incluant la réparation, supplément
3139	Réintervention pour lobectomie plus de 30 jours après l'intervention initiale, supplément
3140	Excision – chaque résection additionnelle (maximum 3), supplément (3122)
3162	Pneumonectomie complémentaire si envahissement de la marge de résection, supplément (3125)

1. Même si l'immunothérapie palliative n'est pas indiquée chez les patients dont la tumeur présente une mutation de l'*EGFR*, le code de facturation de la perfusion intraveineuse de gammaglobuline (152) a tout de même été ajouté aux codes de la catégorie Chimiothérapie dans l'éventualité où un tel traitement aurait été administré avant l'*EGFR*-ITK.

2. Tous les codes de la catégorie Radiothérapie ont été employés pour classer les patients selon l'une des six situations de l'algorithme de classement ([section 1.14.3](#)). Pour les étapes suivantes de l'algorithme, seul le code 8519 a été employé (en gras).

Tableau B-2 Codes d'intervention CCI employés

Code	Libellé
Chimiothérapie	
1ZZ35CAM0	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents anticancéreux SAI
1ZZ35CAM1	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'un agent alcoylant
1ZZ35CAM2	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents antimétabolites
1ZZ35CAM3	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents alcaloïdes et d'autres produits naturels
1ZZ35CAM4	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents antibiotiques cytotoxiques et de substances similaires
1ZZ35CAM5	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'autres agents anticancéreux
1ZZ35CAM7	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents immunostimulants
1ZZ35CAM8	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents immunosuppresseurs
1ZZ35CAM9	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche par voie naturelle (orale) utilisation d'agents anticancéreux combinés [multiples]
1ZZ35HAM0	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents anticancéreux SAI
1ZZ35HAM1	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'un agent alcoylant
1ZZ35HAM2	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents antimétabolites
1ZZ35HAM3	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents alcaloïdes et d'autres produits naturels
1ZZ35HAM4	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents antibiotiques cytotoxiques et de substances similaires
1ZZ35HAM5	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'autres agents anticancéreux
1ZZ35HAM7	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents immunostimulants
1ZZ35HAM8	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents immunosuppresseurs
1ZZ35HAM9	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs approche percutanée [intramusculaire, intraveineuse, souscutanée, intradermique] utilisation d'agents anticancéreux combinés [multiples]
1ZZ35YAM0	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'agents anticancéreux SAI
1ZZ35YAM2	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'agents antimétabolites

Code	Libellé
1ZZ35YAM3	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'agents alcaloïdes et d'autres produits naturels
1ZZ35YAM4	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'agents antibiotiques cytotoxiques et de substances similaires
1ZZ35YAM5	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'autres agents anticancéreux
1ZZ35YAM9	Pharmacothérapie, corps entier, agents anticancéreux et immunomodulateurs voie NCA [transdermique, etc.] utilisation d'agents anticancéreux combinés [multiples]
Radiothérapie¹	
1GT27JA	Rayonnements, poumon NCA, faisceau externe
Chirurgie de résection pulmonaire	
1GM80DA	Réparation, bronches NCA, avec technique d'apposition simple [par exemple, suture] approche endoscopique (percutanée)
1GM80DAXXE	Réparation, bronches NCA, avec lambeau local approche endoscopique (percutanée)
1GM80LA	Réparation, bronches NCA, avec technique d'apposition simple [par exemple, suture] approche ouverte
1GM80LAXXE	Réparation, bronches NCA, avec lambeau local approche ouverte
1GM80LAXXG	Réparation, bronches NCA, avec lambeau pédiculé à distance approche ouverte
1GM87DA	Excision partielle, bronches NCA, approche endoscopique (percutanée)
1GM87LA	Excision partielle, bronches NCA, approche ouverte
1GN92LA	Excision radicale avec reconstruction, éperon trachéal, approche ouverte
1GR87DA	Excision partielle, lobe du poumon, approche endoscopique [chirurgie thoracique vidéo assistée]
1GR87NW	Excision partielle, lobe du poumon, approche intrapéricardique [transpéricardique]
1GR87PN	Excision partielle, lobe du poumon, télémanipulation robotisée d'outils
1GR87QB	Excision partielle, lobe du poumon, approche thoracique ouverte
1GR89DA	Excision totale, lobe du poumon, approche endoscopique [chirurgie thoracique vidéo assistée]
1GR89NW	Excision totale, lobe du poumon, approche intrapéricardique [transpéricardique]
1GR89QB	Excision totale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte
1GR91NW	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec fermeture simple
1GR91NWXXA	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec autogreffe [péricarde]
1GR91NWXXF	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec lambeau libre
1GR91NWXXG	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec lambeau pédiculé à distance
1GR91NWXXL	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec xénogreffe
1GR91NWXXN	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec matériel synthétique
1GR91NWXXQ	Excision radicale, lobe du poumon, approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique] avec source combinée de tissus
1GR91QB	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec fermeture simple
1GR91QBXXA	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec autogreffe [péricarde]
1GR91QBXXF	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec lambeau libre
1GR91QBXXG	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec lambeau pédiculé à distance
1GR91QBXXN	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec matériel synthétique
1GR91QBXXQ	Excision radicale, lobe du poumon, approche thoracique ouverte avec source combinée de tissus
1GT80LA	Réparation, poumon NCA, approche ouverte

Code	Libellé
1GT87DA	Excision partielle, poumon NCA, approche endoscopique [chirurgie thoracique vidéo assistée]
1GT87NW	Excision partielle, poumon NCA, approche intrapéricardique [transpéricardique]
1GT87QB	Excision partielle, poumon NCA, approche thoracique ouverte
1GT89DA	Excision totale, poumon NCA, approche endoscopique [chirurgie thoracique vidéo assistée]
1GT89NW	Excision totale, poumon NCA, approche intrapéricardique [transpéricardique]
1GT89QB	Excision totale, poumon NCA, approche thoracique ouverte
1GT91NW	Excision radicale, poumon NCA, avec fermeture simple approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique]
1GT91NWXXF	Excision radicale, poumon NCA, avec lambeau libre approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique]
1GT91NWXXG	Excision radicale, poumon NCA, avec lambeau pédiculé à distance approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique]
1GT91NWXXN	Excision radicale, poumon NCA, avec matériel synthétique approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique]
1GT91NWXXQ	Excision radicale, poumon NCA, avec source combinée de tissus approche intrapéricardique ouverte [transpéricardique]
1GT91QB	Excision radicale, poumon NCA, avec fermeture simple approche thoracique ouverte
1GT91QBXXF	Excision radicale, poumon NCA, avec lambeau libre approche thoracique ouverte
1GT91QBXXG	Excision radicale, poumon NCA, avec lambeau pédiculé à distance approche thoracique ouverte
1GT91QBXXN	Excision radicale, poumon NCA, avec matériel synthétique approche thoracique ouverte
1GT91QBXXQ	Excision radicale, poumon NCA, avec source combinée de tissus approche thoracique ouverte

1. Le code de la catégorie Radiothérapie a été employé pour classer les patients selon l'une des six situations de l'algorithme de classement ([section 1.14.3](#)). Pour les étapes suivantes de l'algorithme, aucun de ces codes n'a été employé, seulement le code de facturation 8519 ([Tableau B-1](#)).

Tableau B-3 Codes CCA employés

Code	Libellé
Chimiothérapie	
1355	Injection /infusion d'agents chimiothérap.du cancer / Injection agents chimiothérapeutiques
Radiothérapie¹	
621	Téléradiothérapie
623	Téléradiothérapie par électrons
624	Téléradiothérapie par autres particules
639	Autre procédé radiothérapeutique
Chirurgie de résection pulmonaire	
4411	Résection en bloc des bronches
4419	Autres excision des bronches nca / Exérèse bronches
4439	Résection segmentaire du poumon (basilaire) (supérieur) / Segmentectomie pulmonaire
4449	Lobectomie du poumon / Lobectomie pulmonaire
4459	Pneumonectomie / Pneumonectomie complète
4499	Autre excision du poumon
4543	Autre réparation et plastie des bronches / Réparation et plastie bronches
4545	Autre réparation et plastie du poumon
4593	Aut. op. sur les bronches
4595	Aut. op. sur le poumon
4639	Exérèse lésion cage paroi thoracique / Exc./destruction de lésion de la cage thoracique
4669	Réparation paroi thoracique

1. Les codes de la catégorie radiothérapie ont été employés pour classer les patients selon l'une des six situations de l'algorithme de classement ([section 1.14.3](#)). Pour les étapes suivantes de l'algorithme, aucun de ces codes n'a été employé, seulement le code de facturation 8519 ([Tableau B-1](#)).

ANNEXE C

Codes des traitements au cerveau

Les codes suivants ont été employés pour déterminer les traitements qui ont été reçus avant le premier EGFR-ITK. Les codes de facturation ont été recherchés dans SMOD, et les codes d'intervention de la Classification canadienne des interventions (CCI) et de la Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux (CCA) ont été recherchés dans MED-ÉCHO.

Tableau C-1 Codes de facturation employés

Code	Libellé
Neurochirurgie	
7527	CRÂNE & ENCÉPHALE - Lésions expansives tumorales : (incluant les lésions kystiques tumorales)- Sus-tentorielles - Lésions intraparenchymateuses extraventriculaires
7529	CRÂNE & ENCÉPHALE - Lésions expansives tumorales : (incluant les lésions kystiques tumorales) - Sous-tentorielles - Lésions parenchymateuses cérébelleuses
7652	Craniotomie et résection volumétrique de tumeur incluant la technique de localisation avec ou sans cadre, si faite lors de la chirurgie : corticale & sous-corticale - Neurochirurgie fonctionnelle & stéréotaxie
7642	Technique de localisation avec ou sans cadre effectuée dans une séance différente de la chirurgie (ne peut être facturé plus d'une fois en trois mois) - Neurochirurgie fonctionnelle & stéréotaxie
7654	Craniotomie et résection volumétrique de tumeur incluant la technique de localisation avec ou sans cadre, si faite lors de la chirurgie : si plus de 3 cm, supplément - Neurochirurgie fonctionnelle & stéréotaxie
7653	Craniotomie et résection volumétrique de tumeur incluant la technique de localisation avec ou sans cadre, si faite lors de la chirurgie : thalamique et/ou des noyaux gris centraux - Neurochirurgie fonctionnelle & stéréotaxie
5954	Forfait pour chirurgie complexe – durée anesthésiologique de 8 à 10 h au total - Neurochirurgie
5956	Forfait pour chirurgie complexe – durée anesthésiologique de plus de 12 h - Neurochirurgie
5955	Forfait pour chirurgie complexe – durée anesthésiologique de 10 à 12 h au total - Neurochirurgie
7686	Exérèse de la lésion intradurale extramédullaire : un à quatre métamères
7688	Exérèse chirurgicale totale ou subtotale de la lésion intramédullaire - un à quatre métamères
5957	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de 2 à 4 h au total - Neurochirurgie
7687	Exérèse de la lésion intradurale extramédullaire : plus de quatre métamères
7650	Installation du cadre - localisation et chimiothérapie interstitielle incluant la technique de localisation
7691	Exérèse d'une lésion tumorale expansive en sablier du foramen magnum (occipito-cervicale)
5958	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de 4 à 6 h au total - Neurochirurgie
5959	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de 6 à 8 h au total - Neurochirurgie
5960	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de 8 à 10 h au total - Neurochirurgie
5961	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de 10 à 12 h au total - Neurochirurgie
5962	Assistance opératoire – durée anesthésiologique de plus de 12 heures - Neurochirurgie
7689	Exérèse chirurgicale totale ou subtotale de la lésion intramédullaire - plus de quatre métamères
7692	Exérèse de lésion tumorale intradurale par voie antérieure incluant la corporectomie et greffe le cas échéant, par le neurochirurgien seulement
7690	Ponction et/ou biopsie tumorale ou de kyste tumoral ou décompression

Code	Libellé
Radiothérapie au cerveau	
7746	Radiochirurgie sans cadre incluant la rencontre préopératoire effectuée le même jour, l'utilisation du logiciel de dosimétrie par le neurochirurgien avec consignation au dossier, ainsi que le suivi postopératoire immédiat - Neurochirurgie fonctionnelle & stéréotaxie
Chimiothérapie au cerveau	
7000	Chimiothérapie intra-artérielle pour lésion tumorale cérébrale avec ou sans bris de la barrière hémato-encéphalique. NOTE: Le service médical codé 07000 est réservé aux médecins spécialistes en neurochirurgie au CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu).

Tableau C-2 Codes d'intervention CCI employés

Code	Libellé
Neurochirurgie	
1AN87SZGX	Excision partielle, cerveau, accès par craniotomie [ou craniectomie], volet osseux avec dispositif NCA
1AN87SZA Z	Excision partielle, cerveau, accès par craniotomie [ou craniectomie], volet osseux avec aspirateur ultrasonique [par exemple, aspirateur chirurgical ultrasonique au cavitron]
1AN87SEGX	Excision partielle, cerveau, accès par trou de trépan avec dispositif NCA
1AN87SEAZ	Excision partielle, cerveau, accès par trou de trépan avec aspirateur ultrasonique [par exemple, aspirateur chirurgical ultrasonique au cavitron]
1AN87PNGX	Excision partielle, cerveau, télémanipulation robotisée d'outils [téléchirurgie] avec dispositif NCA
1AN87SZAG	Excision partielle, cerveau, accès par craniotomie [ou craniectomie], volet osseux avec laser
1AN87PNAG	Excision partielle, cerveau, télémanipulation robotisée d'outils [téléchirurgie] avec laser
1AN87PNAZ	Excision partielle, cerveau, télémanipulation robotisée d'outils [téléchirurgie] avec aspirateur ultrasonique [par exemple, aspirateur chirurgical ultrasonique au cavitron]
1AN87SEAG	Excision partielle, cerveau, accès par trou de trépan avec laser
Radiothérapie au cerveau	
1AN27JA	Rayonnements, cerveau, faisceau externe [pour téléthérapie NCA]
1AN27JX	Rayonnements, cerveau, faisceau concentré [p. ex., scalpel gamma ou radiochirurgie stéréotaxique au scalpel virtuel]

ANNEXE D

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

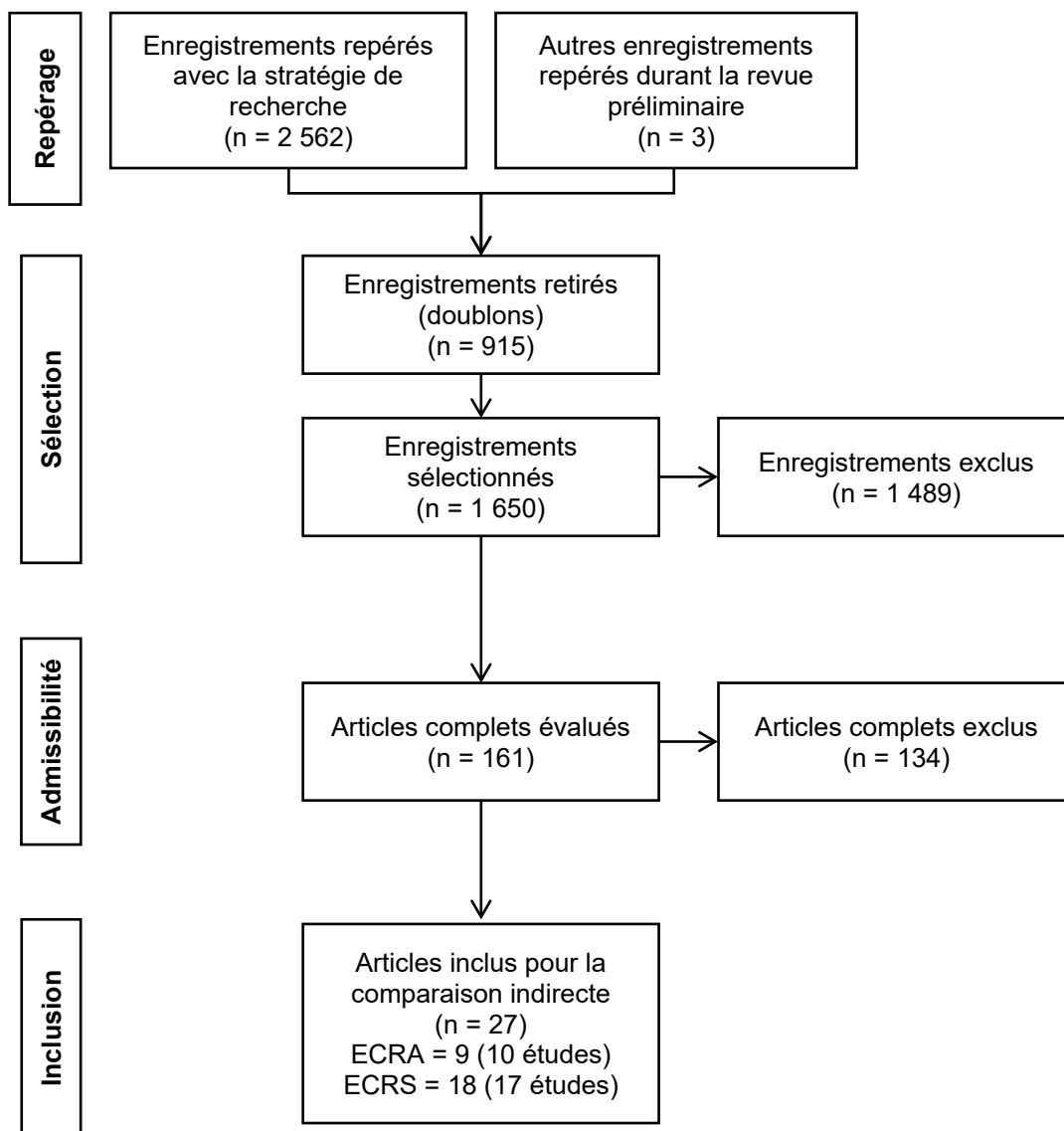
MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : mai 2021	
Limites : 2005- ; anglais, français	
1	(gefitinib* OR iressa* OR ZD1839* OR ZD-1839*).ti,ab,hw,kf,kw
2	(afatinib* OR giotrif OR gilotrif OR BIBW-2992* OR BIBW2992*).ti,ab,hw,kf,kw
3	(osimertinib OR tagrisso OR AZD9291* OR AZD-9291*).ti,ab,hw,kf,kw
4	(adenocarcinoma* OR non-squamous OR non-small-cell lung cancer OR NSCLC).ti,ab,hw,kf,kw
5	survival.ti,ab
6	lung.ti,ab
7	1 AND 4 AND 5 AND 6
8	2 AND 4 AND 5 AND 6
9	3 AND 4 AND 5 AND 6
10	(animal* OR cell line* OR vitro OR invitro OR rat OR rats OR mouse OR mice).ti,ab
11	(case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR cost* OR econom* OR conference* OR opinion* OR consensus).ti
12	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter OR Review OR Guideline OR Practice Guideline OR Consensus Development Conference).pt
13	(Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Systematic Review).pt
14	12 AND 13
15	12 NOT 14
16	7 NOT 10
17	16 NOT 11
18	17 NOT 15
19	(random* OR meta-analy* OR real-world OR real-life OR retrospect* OR observational).ti,ab,hw,kf,kw
20	17 AND 19
21	18 OR 20
22	8 NOT 10
23	22 NOT 11
24	23 NOT 15
25	19 AND 23
26	24 OR 25
27	9 NOT 10
28	27 NOT 11
29	28 NOT 15
30	19 AND 27
31	29 OR 30

Embase (Ovid)	
Date du repérage : mai 2021	
Limites : 2005- ; anglais, français	
1	(gefitinib* OR iressa* OR ZD1839* OR ZD-1839*).ti,ab,
2	(afatinib* OR giotrif OR gilotrif OR BIBW-2992* OR BIBW2992*).ti,ab
3	(osimertinib OR tagrisso OR AZD9291* OR AZD-9291*).ti,ab
4	(adenocarcinoma* OR non-squamous OR non-small-cell lung cancer OR NSCLC).ti,ab
5	survival.ti,ab
6	1 AND 4 AND 5
7	2 AND 4 AND 5
8	3 AND 4 AND 5
9	(animal* OR cell line* OR vitro OR invitro OR rat OR rats OR mouse OR mice).ti,ab
10	(case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR cost* OR econom* OR conference* OR opinion* OR consensus).ti
11	(Case Report OR Comment OR Editorial OR Letter OR "Review" OR Practice Guideline OR Consensus Development).pt
12	Meta Analysis/ OR Randomized Controlled Trial/ OR "Systematic Review"/
13	11 AND 12
14	11 NOT 13
15	6 NOT 9
16	15 NOT 10
17	16 NOT 14
18	(random* OR meta-analy* OR real-world OR real-life OR retrospect* OR observational).ti,ab,hw,kw
19	16 AND 18
20	17 OR 19
21	limit 20 to embase
22	limit 20 to exclude medline journals
23	21 OR 22
24	7 NOT 9
25	24 NOT 10
26	25 NOT 14
27	18 AND 25
28	26 OR 27
29	limit 28 to embase
30	limit 28 to exclude medline journals
31	29 OR 30
32	8 NOT 9
33	32 NOT 10
34	33 NOT 14
35	18 AND 33
36	34 OR 35
37	limit 36 to embase
38	limit 36 to exclude medline journals
39	37 OR 38

EBM Reviews : Cochrane Database of Systematic Reviews (EBSCO)	
Date du repérage : mai 2021	
Limites : 2005- ; anglais, français	
1	(gefitinib* OR iressa* OR ZD1839* OR ZD-1839*).mp
2	(afatinib* OR giotrif OR gilotrif OR BIBW-2992* OR BIBW2992*).mp
3	(osimertinib OR tagrisso OR AZD9291* OR AZD-9291*).mp
4	(adenocarcinoma* OR non-squamous OR non-small-cell lung cancer OR NSCLC).mp
5	survival.mp
6	1 AND 4 AND 5
7	2 AND 4 AND 5
8	3 AND 4 AND 5

ANNEXE E

Diagramme de flux de la sélection des articles





Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

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

Québec

