

TAGRISSE^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Tagrisso

Dénomination commune : Osimertinib

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneurs : 40 mg et 80 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Tagrisso^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue proposée pour l'osimertinib

- ◆ pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules 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 à 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 80 mg.

À l'intention du public

Tagrisso^{MC} est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou qui s'est propagé à d'autres organes et qui présente une anomalie génétique nommée mutation de l'EGFR. Il s'agit d'un type de cancer peu fréquent et grave. La maladie a souvent déjà atteint le cerveau au moment du diagnostic. Sans traitement, les patients souffrant de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tagrisso^{MC}, comme les autres traitements offerts (Iressa^{MC} et Giotrif^{MC}),

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

visé à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Tagrisso^{MC} repose principalement sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que Tagrisso^{MC} retarde la progression de la maladie d'environ 9 mois par rapport aux traitements standards. Malheureusement, on ne sait pas, pour le moment, si cette thérapie prolonge la vie, mais elle ne semble pas nuire à la qualité de vie et serait un peu moins toxique que les thérapies standards. Tagrisso^{MC} représenterait donc une nouvelle option de traitement à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement avec Tagrisso^{MC} est très élevé, bien supérieur à celui des traitements standards. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est, lui aussi, très élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Tagrisso^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 51,5 millions de dollars sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de ces patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de maintenir une bonne qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre d'inscrire Tagrisso^{MC}, à la condition qu'il le soit à la section des médicaments d'exception des listes et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'osimertinib est un inhibiteur sélectif et irréversible du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'activation de la tyrosine kinase de l'EGFR déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui a un effet sur la prolifération et la survie des cellules tumorales ainsi que l'angiogénèse.

Santé Canada a émis un avis de conformité, notamment « pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique porteur d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (soit seule ou en association avec d'autres mutations de l'EGFR) ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Tagrisso^{MC} pour cette indication, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

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

Par ailleurs, Tagrisso^{MC} a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS, en juin 2017, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique, porteur de la mutation T790M de l'EGFR; le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 80 % à 85 % des cas de cancers du poumon et la majorité de ceux-ci sont détectés au stade localement avancé ou métastatique de la maladie. Le taux de survie relative à cinq ans à ce stade est de 17 %. Environ 15 % des patients atteints d'un CPNPC seraient porteurs de mutations de l'EGFR; la délétion de l'exon 19 (del19) et la mutation L858R comptent pour 90 % de celles-ci. Au Québec, les principaux traitements offerts aux patients ayant un CPNPC porteur d'une mutation de l'EGFR en première intention sont le géfitinib et l'afatinib, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Un autre ITK de l'EGFR, l'erlotinib, est aussi disponible. Cependant, l'INESSS n'a pas évalué ce médicament à cette intention.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FLAURA (Soria 2018), complétée par des données de qualité de vie (Leighl 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude FLAURA est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib à celles d'un traitement standard, soit le géfitinib ou l'erlotinib au choix de l'investigateur. Elle a été réalisée chez 556 adultes atteints d'un CPNPC au stade localement avancé non résécable ou métastatique, non préalablement traités et qui présentaient une del19 ou une mutation L858R du gène codant pour l'EGFR. Ces patients devaient présenter un indice fonctionnel selon l'OMS de 0 ou 1 et pouvaient avoir des métastases cérébrales si elles étaient stables. La stratification a été effectuée selon l'origine ethnique et le sous-type de mutation activatrice de l'EGFR (del19 ou L858R). Les sujets ont été répartis pour recevoir par voie orale l'osimertinib à la dose de 80 mg, le géfitinib à 250 mg ou l'erlotinib à 150 mg, tous administrés une fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou une toxicité inacceptable. La poursuite de tous les traitements était permise après la première progression, et ce, à la discrétion des investigateurs, notamment si ces derniers estimaient que des bénéfices cliniques supplémentaires pouvaient être attendus. À la suite d'un amendement du protocole, les patients assignés au traitement standard ont pu recevoir l'osimertinib une fois que la progression était documentée par un comité indépendant, et la mutation T790M objectivée (*crossover*).

L'objectif d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : survie sans progression, survie globale, puis survie sans progression au système nerveux central (SNC). Puisque deux analyses de la survie globale étaient prévues au protocole, il a été déterminé à l'aide de la méthode d'O'Brien-

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

Flemming, que le niveau de signification soit de 0,0015 pour cette première analyse intermédiaire. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian pour la survie sans progression de 15,0 mois pour l'osimertinib et de 9,7 mois pour le traitement standard dans la population à l'étude sont présentés dans le tableau suivant. Ils ont été obtenus selon l'ensemble d'analyse intégral.

Principaux résultats de l'étude FLAURA (Soria 2018)

Paramètre d'efficacité	Osimertinib (n = 279)	Traitement standard (erlotinib ou géfitinib) ^a (n = 277)	RRI, RC (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	18,9 mois	10,2 mois	0,46 (0,37 à 0,57) ^b p < 0,001
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^c	17,7 mois	9,7 mois	0,45 (0,36 à 0,57) ^b p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,63 (0,45 à 0,88) ^{b,d} p = 0,007 ^e
Survie médiane sans progression selon les investigateurs chez les patients avec métastases cérébrales ^f	15,2 mois (n = 53)	9,6 mois (n = 63)	0,47 (0,30 à 0,74) ^{b,f}
Réponse tumorale objective selon les investigateurs ^g	80 %	76 %	1,27 (0,85 à 1,90) ^h p = 0,24
Durée de la réponse selon les investigateurs	17,2 mois	8,5 mois	n.d.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Les résultats des patients ayant reçu l'erlotinib ne peuvent être isolés de ceux des sujets ayant pris le géfitinib.

b Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %.

c Il s'agit d'un résultat découlant d'une analyse de sensibilité.

d Le rapport des risques instantanés pour un intervalle de confiance à 99,85 % est de 0,63 (0,37 à 1,08).

e Ce résultat est non statistiquement significatif puisque la valeur p est plus élevée que le seuil prédéterminé de 0,0015.

f L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

g Résultat exprimé en pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

h Rapport de cotes et intervalle de confiance à 95 %.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et la stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement de première intention du CPNPC, car il permet d'éviter la contamination des résultats par les traitements subséquents. De plus, ce paramètre d'évaluation a été souvent privilégié dans les études évaluant les autres traitements du CPNPC à cette intention.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 64 ans, avec une légère majorité de femmes. La plupart des patients avaient un indice fonctionnel selon l'OMS de 1 et un cancer à un stade métastatique. Environ 20 % des patients avaient des métastases au SNC au moment de la répartition aléatoire.
- Malgré la forte proportion de patients asiatiques inclus, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec. À cet égard, selon les experts, il n'est pas

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

attendu que les patients asiatiques répondent différemment de la population caucasienne au traitement étudié.

- Le scan cérébral n'était pas réalisé de façon systématique chez tous les patients au moment du diagnostic et pendant les suivis. Cela peut sous-estimer la proportion de patients avec une atteinte cérébrale et retarder leur détection. Bien que cela reflète la pratique, les résultats des analyses concernant le SNC sont par conséquent moins robustes.
- Les traitements comparateurs, soit l'erlotinib et le géfitinib, sont considérés comme adéquats. En effet, le géfitinib est actuellement l'option la plus souvent utilisée en première intention de traitement au Québec. De plus, dans l'étude FLAURA, la majorité des patients du groupe ayant reçu le traitement standard ont eu le géfitinib (66 %). Bien que l'erlotinib ne soit pas inscrit aux listes en première intention de traitement du CPNPC, l'INESSS juge que son efficacité est semblable à celle du géfitinib. Cela est appuyé par une méta-analyse en réseau (Batson 2017).
- Concernant les traitements subséquents, 29 % des patients du groupe osimertinib et 47 % des sujets du groupe ayant reçu le traitement standard ont eu au moins un traitement anticancéreux administré après la progression de la maladie. De ceux-ci, 43 % des patients du groupe traitement standard ont reçu l'osimertinib. Les résultats sur la survie globale peuvent donc être entachés par l'effet des traitements subséquents.

Les résultats obtenus démontrent que l'osimertinib prolonge la survie sans progression comparativement au traitement standard, chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, dont la tumeur présente une dél19 ou une mutation L858R du gène codant pour l'EGFR. Le gain de survie sans progression de 8,7 mois est jugé cliniquement significatif. L'ampleur de l'effet de l'osimertinib sur la survie sans progression a été globalement uniforme dans tous les sous-groupes. Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression montrent que les patients avec des métastases cérébrales à la répartition aléatoire ont un risque de progression avec l'osimertinib semblable à ceux qui n'en avaient pas. Cependant, il s'agit d'une analyse exploratoire. Le taux de réponse objective obtenu avec l'osimertinib n'est pas statistiquement différent de celui observé avec le traitement standard. Toutefois, la durée de la réponse semble prolongée dans le groupe osimertinib (17,2 mois contre 8,5 mois). En raison de la maturité des données d'environ 25 % au moment de l'analyse, la médiane de la survie globale n'est pas atteinte dans les deux groupes de traitement. La proportion de patients en vie à 18 mois est de 83 % avec l'osimertinib et de 71 % avec le traitement standard. Ce résultat est toutefois non statistiquement significatif, au seuil de signification de 0,0015.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades ayant la plus grande incidence dans le groupe osimertinib sont notamment les stomatites (29 % contre 20 %), la dyspnée (13 % contre 7 %), les céphalées (12 % contre 7 %) et la fièvre (10 % contre 4 %). Ce médicament est mieux toléré que le traitement standard en ce qui concerne certains effets indésirables tels que le rash (58 % contre 78 %), l'augmentation des AST/ALT (9 %/6 % contre 25 %/27 %) et l'alopécie (7 % contre 13 %). De plus, les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été moins fréquents dans le groupe traité à l'osimertinib (32 % contre 41 %). Les pourcentages d'effets indésirables qui ont mené à une diminution de la dose dans le groupe osimertinib sont moins importants que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (13 % contre 18 %). Les interruptions de traitement et les réductions de dose en raison de la toxicité sont semblables dans les deux groupes. En conclusion, le profil d'innocuité de l'osimertinib est considéré comme acceptable et jugé légèrement favorable par les experts consultés, par rapport à celui du traitement standard.

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

Les données de qualité de vie (Leighl) sont issues des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *Supplementary Lung Cancer Module* (QLQ-LC13), qui sont des outils reconnus et validés. Les patients répondaient électroniquement à ces questionnaires, hebdomadairement pendant les six premières semaines, puis toutes les trois semaines. Une différence de 10 points était considérée comme cliniquement significative. Le taux de réponse aux questionnaires a atteint 90 % en début d'étude, alors qu'au total, il se situait au-dessus de 60 %. Globalement, les patients ont rapporté une amélioration de la plupart de leurs symptômes avec l'osimertinib et le traitement standard, sans que la différence entre les deux groupes soit cliniquement significative. Cela pourrait s'expliquer par la réponse tumorale objective similaire observée dans les deux groupes de traitement. Le délai de détérioration de certains symptômes était similaire dans les deux groupes. Dans l'ensemble, les experts reconnaissent une qualité de vie similaire aux patients traités à l'osimertinib et par le traitement standard.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le CPNPC porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR est un cancer agressif et de mauvais pronostic. En première intention, un ITK de l'EGFR est administré aux patients. Son usage est toutefois limité par l'apparition, en l'espace d'un an environ, d'une résistance, généralement due à l'apparition de la mutation T790M dans le gène de l'EGFR. Aussi de nouveaux traitements sont nécessaires. L'osimertinib prolonge de presque neuf mois la survie sans progression des patients, par rapport au traitement standard, ce qui permettrait de retarder le délai de recours à un traitement de deuxième intention. De plus, il est intéressant de constater que l'osimertinib a aussi un effet favorable chez les patients avec des métastases cérébrales. Il est à noter que la séquence optimale des traitements pour le CPNPC avec la mutation EGFR demeure incertaine, soit l'administration de l'osimertinib en première ou en deuxième intention.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments. Le médecin doit donc prendre en considération la décision ministérielle et proposer l'usage de la mesure du patient d'exception s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée selon les conditions établies par règlement. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de l'osimertinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de la

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

littérature grise, notamment de forums sur le cancer du poumon et de sites Web de groupes de défense des patients atteints de ce type de cancer.

Les personnes atteintes d'un CPNPC inopérable au stade localement avancé ou métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant de moins de cinq ans. La majorité des personnes dont le cancer est porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR ont éprouvé une incompréhension totale à l'annonce du diagnostic, car elles n'ont jamais fumé ou très peu. De plus, celles-ci indiquent que la maladie provoque une symptomatologie très lourde, caractérisée notamment par de la fatigue, une perte d'appétit, de l'essoufflement, de la toux, de la douleur et des crachats sanguinolents. En outre, les patients ayant des métastases au SNC souffrent de céphalées, de déficits cognitifs, d'ataxie, de convulsions ainsi que de problèmes de vision et de langage. Tous ces symptômes, qui contraignent ces personnes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison, peuvent également nuire à leur capacité à faire de l'exercice, à remplir leurs obligations familiales et à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. Environ la moitié de ces patients évoquent également de graves difficultés financières. Leur santé mentale et émotionnelle est affectée à différents degrés, mais la plupart mentionnent que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent stress, anxiété et dépression, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par ailleurs, bien qu'il existe des options thérapeutiques en première intention, une récurrence de la maladie en cours de traitement survient rapidement avec celles-ci. Les patients se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie ou, du moins, en ralentir l'évolution et en diminuer les symptômes. Toutefois, avoir accès à un médicament moins toxique que ceux administrés actuellement est un avantage. L'osimertinib correspond donc au besoin thérapeutique à combler.

Besoin de santé

Les CPNPC ayant des mutations de l'EGFR se disséminent souvent au SNC. 25 à 40 % des patients atteints de ce cancer développeraient des métastases au cerveau au cours de la maladie (Abdallah 2018). Les ITK actuellement utilisés, soit le géfitinib et l'afatinib, ne parviennent pas à franchir efficacement la barrière hémato-encéphalique. De plus, une progression tumorale survient généralement après une période médiane de 9 à 13 mois, en raison de l'apparition d'une résistance secondaire à ces ITK (Sullivan 2016, Sun 2017). Chez 50 % à 60 % des patients, celle-ci est liée à l'apparition de la mutation T790M du gène codant pour l'EGFR (Kuiper 2014). Les objectifs de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention sont donc l'absence de résistance acquise en lien avec la mutation T790M, un ralentissement de la progression des métastases cérébrales, l'obtention d'une réponse durable et l'absence d'effets indésirables significatifs favorisant alors une meilleure qualité de vie des patients. À ce stade de la maladie, l'osimertinib représente une nouvelle option thérapeutique qui traverse la barrière hémato-encéphalique plus efficacement que les autres inhibiteurs de l'EGFR actuellement disponibles (Hochmair 2018). Jusqu'à maintenant, le mécanisme de résistance acquise à l'osimertinib est inconnu. Toutefois, il ne semble pas impliquer la mutation T790M (Ramalingam 2018). Compte tenu de sa bonne pénétration au SNC et des résultats obtenus dans l'étude FLAURA, l'osimertinib comblerait un besoin de santé en première intention.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'osimertinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du CPNPC présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'étude FLAURA démontre que l'osimertinib permet d'améliorer la survie médiane sans progression des patients, comparativement au traitement standard (l'erlotinib et le géfitinib). Le gain de survie sans progression de 8,7 mois est jugé cliniquement important.
- Chez les patients qui obtiennent une réponse tumorale objective, celle-ci semble de plus longue durée avec l'osimertinib qu'avec le traitement standard.
- Bien qu'exploratoires, les résultats de la survie sans progression chez les patients avec métastases cérébrales sont prometteurs.
- En l'absence de données de survie globale suffisamment matures, une incertitude demeure quant à un gain potentiel en faveur de l'osimertinib.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité acceptable et jugé légèrement favorable par rapport à celui du traitement standard.
- Compte tenu de sa bonne pénétration au SNC, du gain sur la survie sans progression qu'il semble générer chez les patients avec ou sans métastases cérébrales et de l'obtention d'une réponse durable, l'osimertinib comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 80 mg d'osimertinib est de 294,68 \$. À raison d'un comprimé par jour, son coût de traitement mensuel est de 8 840 \$. Ce dernier est supérieur à celui de ses comparateurs, le géfitinib et l'afatinib (1 869 \$ et 1 736 \$, respectivement).

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Elles ont entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'osimertinib comparativement au géfitinib et à l'afatinib, pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. L'analyse principale du fabricant repose sur un modèle de Markov à quatre états de santé alors que son analyse exploratoire est un modèle de survie partitionnée à trois états de santé. Seule cette deuxième analyse est retenue par l'INESSS, notamment en raison du fait que la modélisation des intrants cliniques est jugée comme étant source d'une moins grande incertitude. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude FLAURA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel à partir de modèles paramétriques;

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

- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) et tirées d'une étude non publiée portant sur 265 patients atteints d'un CPNPC avec altération du gène codant pour l'EGFR. Parmi eux, 157 recevaient un ITK en première intention et 58 en deuxième intention;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, des analyses biomédicales, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie ainsi que de perte de productivité.

Ses ratios coût-utilité incrémentaux s'établissent à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) et à ■■■ \$/QALY gagné comparativement au géfitinib et à l'afatinib, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ces ratios pourraient se situer entre ■■■ \$/QALY gagné et ■■■ \$/QALY gagné et entre ■■■ \$/QALY gagné et ■■■ \$/QALY gagné, respectivement. Par ailleurs, la probabilité que les résultats de chacune des comparaisons soient inférieurs ou égaux à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Le géfitinib et l'afatinib sont les principaux traitements au Québec à ce stade de la maladie. Étant donné que ces derniers ont une efficacité et un coût de traitement comparables, seule la comparaison de l'osimertinib avec le géfitinib sera présentée, puisqu'il est le plus utilisé. De plus, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale :** Un gain modélisé de ■■■ mois en faveur de l'osimertinib est estimé par le fabricant. Or, comme décrit précédemment, les données de l'étude FLAURA sont immatures et ses résultats ne permettent pas de formellement conclure à un bénéfice de survie en faveur des patients ayant reçu l'osimertinib. Bien que l'absence d'un gain de survie globale ne puisse être écartée, l'INESSS ne peut exclure non plus l'hypothèse selon laquelle l'osimertinib aurait la capacité d'en générer un. Cela s'appuie sur :
 - la présence d'un gain de survie sans progression statistiquement significatif d'environ neuf mois;
 - la présence d'un rapport des risques instantanés non statistiquement significatif, mais très favorable à l'osimertinib (0,63) pour la survie globale;
 - la présence d'une plausibilité d'effet sur les métastases du système nerveux central, appuyée par les résultats d'une analyse exploratoire;
 - le fait que la molécule puisse traverser la barrière hémato-encéphalique;
 - la présence de la contamination d'une fraction des données du groupe ayant reçu le traitement standard par le recours de l'osimertinib en deuxième intention de traitement.
- **Durée des traitements :** L'INESSS a considéré la durée préalable à l'abandon du traitement plutôt que le délai de progression de la maladie pour ce paramètre, car il l'estime plus représentative des durées moyennes de traitement par patient.
- **Valeurs d'utilité :** Le fabricant a retenu des valeurs différentes pour les patients selon le traitement reçu, en plus de considérer des décrets d'utilité en lien avec les effets indésirables de chacun. En absence de données probantes appuyant une telle différence entre les traitements

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

pour un même état de santé, l'INESSS a plutôt retenu une seule valeur (Labbé 2017), à laquelle il ajoute également un décrement d'utilité advenant la survenue d'un effet indésirable.

Des limites importantes à l'analyse ont été relevées :

- Absence de correction du *crossover* : Dans l'étude FLAURA, des patients du groupe ayant reçu le traitement standard ont reçu l'osimertinib après progression en traitement. Aucune correction statistique n'a été effectuée par le fabricant. Bien que cette utilisation puisse refléter la pratique actuelle au Québec, l'osimertinib n'est pas inscrit aux listes. L'INESSS a donc exploré, en analyse de sensibilité, un scénario excluant les coûts liés au recours à l'osimertinib en deuxième intention de traitement. Le corolaire de cette modification serait de corriger aussi les effets du *crossover* sur les bénéfices de santé du groupe contrôle.
- Survie globale : L'extrapolation des données retenues prévoit que la survie à 5 ans avec l'osimertinib [REDACTED] par rapport au géfitinib (passant de [REDACTED] % à [REDACTED] %) et qu'en fin de compte, le gain de survie globale serait d'environ [REDACTED] mois. Bien que l'ampleur de cet avantage soit incertaine, l'INESSS est en mesure de conclure que la diminution de ce gain augmenterait le ratio coût-utilité incrémental de sa borne inférieure proposée. Le modèle pharmacoeconomique ne permet toutefois pas d'effectuer cette modification.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoeconomique comparant l'osimertinib au géfitinib pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,18	136 181	741 246
2. Durée des traitements	0,98	0,83	171 826	206 662
3. Valeurs d'utilité	0,98	0,77	143 186	186 240
4. Coût de l'osimertinib en deuxième intention	0,98	0,83	171 899	206 749
BORNE INFÉRIEURE				
2+3	0,98	0,77	171 826	223 493 ^b
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3	0,00	0,08	164 821	2 013 687 ^b
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective sociétale est d'environ 2 163 000 \$/QALY et 238 223 \$/QALY selon le scénario considéré.

À la suite des modifications effectuées, la borne inférieure du ratio coût-utilité incrémental comparativement au géfitinib est de 223 493 \$/QALY gagné, alors que la borne supérieure se situe quant à elle à 2 013 687 \$/QALY gagné. En considérant l'afatinib comme traitement comparateur, les ratios respectifs seraient 216 953 \$/QALY gagné et 1 951 002 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité

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

que ce ratio soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est quasi nulle pour les deux bornes, que l'osimertinib soit comparé au géfitinib ou à l'afatinib. En se fondant sur ces constats, il est considéré que l'osimertinib ne représente pas une stratégie efficace pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique.

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

La recherche des mutations de l'EGFR est faite de routine au diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Cela ne serait donc pas un frein à l'utilisation de l'osimertinib en première intention, advenant son inscription aux listes des médicaments. Cependant, il est possible que son inscription en première intention diminue le nombre d'analyses pour la mutation T790M. Celle-ci est actuellement demandée à la suite d'un échec d'un inhibiteur de l'EGFR de première ou de deuxième génération.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement d'une indication reconnue à l'osimertinib pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	FABRICANT		INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT				
Moment d'arrivée des nouveaux patients pour l'instauration du traitement	Instantané au 1 ^{er} jour		Graduel au cours de l'année	
Nombre de patients qui commencent le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une altération du gène codant pour l'EGFR (3 ans)	■, ■ et ■		258, 283 et 309	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS				
Parts de marché de l'osimertinib (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %		50 %, 75 % et 85 %	
Principale provenance de ces parts de marché	Géfitinib et afatinib ■		Géfitinib et afatinib (proportionnellement)	
COÛT DES TRAITEMENTS				
Coût moyen annuel des principaux traitements (3 ans)	Osimertinib	Géfitinib ^a	Osimertinib	Géfitinib ^a
An 1	■ \$	■ \$	98 395 \$	17 892 \$
An 2	■ \$	■ \$	58 203 \$	6 652 \$
An 3	■ \$	■ \$	34 916 \$	2 335 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les coûts moyens annuels pour l'afatinib sont comparables. Ainsi, pour l'afatinib, le fabricant anticipe des coûts moyens par patient pour les trois premières années de ■ \$, ■ \$ et ■ \$. Selon l'INESSS ces coûts seraient respectivement 21 049 \$, 7 826 \$ et 2 748 \$.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients qui commencent le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR : Pour l'estimer, le fabricant a utilisé des données de facturation provenant d'IQVIA Pharmastat^{MC}. L'INESSS a quant à lui recouru aux statistiques de facturation de la RAMQ, qui témoignent d'un nombre supérieur de patients. Cette modification augmente les coûts.
- Parts de marché de l'osimertinib : Les parts de marché prévues par le fabricant sont jugées faibles par l'INESSS, notamment en tenant compte des données de l'étude FLAURA qui démontrent une amélioration de la survie sans progression avec l'osimertinib et laissent espérer un gain de survie. Ces parts ont été rehaussées et cela augmente les coûts.
- Coût moyen annuel des principaux traitements : Le fabricant a considéré les durées de survie sans progression de la maladie comme proxy à l'exposition au traitement. L'INESSS estime toutefois que cette approche sous-estime le coût du traitement et il a plutôt tenu compte des durées préalables à l'abandon du traitement, issues de la modélisation. Cette modification augmente les coûts.

Impacts budgétaires de l'inscription de Tagrisso^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	6 339 436 \$	20 543 563 \$	35 556 809 \$	62 439 808 \$
Nombre de personnes	64	206	352	473 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	5 097 987 \$	16 793 280 \$	29 594 775 \$	51 486 042 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			41 188 833 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			60 927 664 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations tiennent compte de parts de marché de l'osimertinib moins élevées (40 %, 60 % et 68 %).

e Les estimations tiennent compte de parts de marché de l'osimertinib plus élevées (60 %, 90 % et 95 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'approximativement 51,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'osimertinib. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 473 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'osimertinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 17,2 M\$ pour le traitement de 158 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce

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

coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'osimertinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 179 408 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR	108 850 \$ en coût additionnel moyen par patient	158 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	238 361 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	249 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	229 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	71 808 jours

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur au facteur de croissance épidermique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire Tagrisso^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au traitement standard (l'erlotinib et le géfitinib), l'osimertinib permet d'améliorer la survie sans progression et peut ainsi retarder le recours aux traitements subséquents.
- Chez les patients qui obtiennent une réponse tumorale objective, celle-ci semble de plus longue durée avec l'osimertinib qu'avec le traitement standard.
- Bien qu'exploratoires, les résultats sur la survie sans progression chez les patients avec métastases cérébrales sont prometteurs.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité acceptable, jugé légèrement favorable par rapport à celui du traitement standard.
- Étant donné sa bonne pénétration au SNC et le gain sur la survie sans progression qu'il semble générer autant chez les patients avec métastases cérébrales que chez ceux sans métastases cérébrales, et compte tenu de l'obtention d'une réponse durable, l'osimertinib comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

- Les ratios coût-utilité incrémentaux étant élevés comparativement au géfitinib et à l'afatinib, l'osimertinib est jugé non efficient. Notons d'ailleurs que, par le passé, l'INESSS a considéré que ces deux comparateurs étaient des options inefficaces.
- L'osimertinib est un médicament coûteux; pour le traitement de 473 patients, son usage engendrerait des coûts supplémentaires sur le budget de la RAMQ d'environ 51,5 M\$ au cours des 3 premières années suivant son inscription pour l'indication visée.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de ce médicament pour le traitement de première intention du CPNPC avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, une indication reconnue encadrant son utilisation favoriserait un usage approprié.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a émis une recommandation pour l'osimertinib en juin 2017, soit pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé, non résecable ou métastatique, porteur de la mutation T790M du gène codant pour l'EGFR chez les personnes dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec un ITK de l'EGFR. Advenant l'inscription en première intention de traitement, l'impact budgétaire net calculé pour l'osimertinib dans l'évaluation de 2017 serait surestimé, car le recours à l'osimertinib en première intention du CPNPC réduirait le nombre de patients admissibles à le recevoir en deuxième intention.
- À chaque baisse de prix de 1 % de l'osimertinib, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 24 652 \$/QALY gagné comparativement au géfitinib. Un résultat similaire est obtenu lorsque l'osimertinib est comparé à l'afatinib. En outre, chaque baisse de prix de 1 % réduit de 624 398 \$ l'impact budgétaire net sur 3 ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti du géfitinib et de l'afatinib soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Des rabais ou ristournes sur ces médicaments augmenteraient l'inefficacité de l'osimertinib. L'analyse d'impact budgétaire serait également plus élevée. Ainsi, à chaque baisse de prix de 1 % du géfitinib, le ratio coût-utilité incrémental augmenterait de 3 384 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire de 57 355 \$. À chaque baisse de prix de 1 % de l'afatinib, ces hausses seraient de 3 978 \$/QALY gagné et 52 182 \$, respectivement.
- Depuis quelques mois, une première version générique du géfitinib est inscrite aux listes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abdallah SM et Wong A.** Brain metastases in non-small-cell lung cancer: are tyrosine kinase inhibitors and checkpoint inhibitors now viable options? *Curr Oncol* 2018;25(Suppl 1):S103-14.
- **Batson S, Mitchell SA, Windisch R, et coll.** Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:2473-82.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2017.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.

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

- **Hochmair M.** Medical treatment options for patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer suffering from brain metastases and/or leptomeningeal disease. *Target Oncol* 2018;13(3):269-85.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Giotrif^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Giotrif_2014_06_CAV.pdf
- **Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E, et coll.** Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014;85:19-24.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-world EQ-5D health utilities cores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. *Clin Lung Cancer* 2017;18(4):388-95.
- **Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, et coll.** Patient-reported outcomes from FLAURA: osimertinib versus standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Affiche présentée à l'European Lung Cancer Conference, 11 au 14 avril 2018, Genève, Suisse.
- **Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et coll.** Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(9):841-49.
- **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et coll.** Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J of Med* 2018;378(2):113-25.
- **Sullivan I, Planchard D.** Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(6):549-65.
- **Sun JM et Park K.** Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer? *Curr Opin Oncol* 2017;29(2):89-96.

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

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