



Université de Montréal

**Intégration des mesures intermédiaires de survie dans les  
évaluations économiques en cancer du sein métastatique**

par

Catherine Beauchemin

Médicament et Santé des Populations

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de  
Docteur en philosophie (Ph.D.) en Sciences Pharmaceutiques option Médicament et Santé  
des Populations

Avril, 2016

© Catherine Beauchemin, 2016

## RÉSUMÉ

---

De nos jours, il est de plus en plus fréquent de recourir à des mesures intermédiaires d'efficacité telles que la survie sans progression (SSP) et le temps avant la progression de la tumeur (TPT) afin d'estimer l'efficacité d'un nouvel agent anticancéreux. Cependant, l'absence de mesures finales comme la survie globale (SG) complexifie la prise de décision par rapport au remboursement des nouveaux traitements anticancéreux. Ainsi, cette thèse se concentre sur différents aspects de l'intégration des mesures intermédiaires d'efficacité dans les évaluations économiques en oncologie, spécifiquement en cancer du sein métastatique.

Une première étude a évalué la relation entre la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. Une revue systématique de la littérature a identifié les études cliniques randomisées portant sur l'efficacité d'un traitement anticancéreux chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique et rapportant des données de SSP/TPT et de SG. Les résultats de cette étude ont démontré qu'il existe une relation statistiquement significative, d'une part, entre la SSP/TPT médiane et la SG médiane ( $r = 0.428$ ;  $p \leq 0,01$ ), et d'autre part, entre l'effet de traitement sur la SSP/TPT et l'effet de traitement sur la SG ( $r = 0.427$ ;  $p \leq 0,01$ ). Selon les résultats obtenus, la SSP/TPT pourrait être considérée comme un substitut valide de la SG, justifiant ainsi son utilisation dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique.

Une deuxième étude a évalué l'utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé et identifié les méthodes utilisées pour intégrer ces mesures en l'absence de données de SG. Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour recenser les évaluations économiques de type coût-efficacité et coût-utilité ayant intégré des mesures intermédiaires de survie. Cette étude a démontré l'ampleur de l'utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé. Par ailleurs, plusieurs approches ont été identifiées pour pallier l'absence de données de SG,

notamment l'utilisation d'un risque de décès post-progression équivalent pour les groupes à l'étude, le recours à des comparaisons indirectes basées sur de nombreuses hypothèses, l'utilisation d'une mesure intermédiaire comme proxy de la SG, le recours à l'opinion d'experts et l'utilisation de données associées à un traitement différent ou une ligne de traitement différente.

Enfin, une troisième étude s'est penchée sur le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique canadien intégrant les mesures intermédiaires de survie en cancer du sein métastatique. Ce modèle de Markov inclut des paramètres spécifiques aux traitements sous évaluations (coût de traitement, données de survie et incidence des effets indésirables) de même que des paramètres globaux qui ne dépendent pas des traitements évalués (caractéristiques des patientes, valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle, pertes d'utilité et coûts des effets indésirables, coûts d'administration des traitements, coûts de suivi médical et coûts des soins prodigués en fin de vie). Le modèle a été validé en évaluant sa capacité à répliquer des résultats d'études existantes. Ce modèle permet d'uniformiser l'évaluation économique des nouveaux traitements en cancer du sein métastatique et pourrait par conséquent, devenir un outil d'aide à la décision de référence pour les organismes responsables du remboursement des médicaments au Canada.

Bref, les résultats de ces trois études répondent à une problématique importante dans l'évaluation économique des traitements en oncologie et pourront contribuer à faciliter la prise de décision en santé.

**Mots-clés :** Cancer du sein métastatique, mesures intermédiaires de survie, survie globale, survie sans progression, temps avant la progression de la tumeur, taux de réponse objective, analyse coût-efficacité, analyse coût-utilité, modèle de Markov.

## ABSTRACT

---

Nowadays, intermediate endpoints such as progression-free survival (PFS) and time to progression (TTP) are frequently used in clinical trials of advanced cancer. However, use of such endpoints instead of overall survival (OS) poses a significant challenge in the economic evaluation of anticancer drugs. This thesis focuses on different aspects of the integration of intermediate endpoints in the economic evaluation of anticancer drugs, especially in the context of metastatic breast cancer.

A first study assessed the relationship between PFS/TTP and OS in metastatic breast cancer using a trial-based approach. A systematic review of the literature was performed to identify randomized clinical trials of metastatic breast cancer therapy reporting both PFS/TTP and OS data. Results of this study indicated a statistically significant relationship between the median PFS/TTP and the median OS ( $r = 0.428$ ;  $p < 0.01$ ), and between the treatment effect on PFS/TTP and the treatment effect on OS ( $r = 0.427$ ;  $p < 0.01$ ). Findings of this study suggest that PFS/TTP may be considered as a potential surrogate for OS, thus justifying its use in cost-effectiveness or cost-utility analyses of metastatic breast cancer therapy.

A second study evaluated the use of intermediate endpoints in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer and the methodological approaches adopted when OS data are unavailable or of limited use. A systematic review of the literature was conducted to identify cost-effectiveness and cost-utility analyses using an intermediate endpoint as an outcome measure. This study showed that intermediate endpoints are widely used in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer. Several approaches are used in the absence of OS data such as assuming an equal risk of death for all treatment groups, using indirect comparison based on numerous assumptions, using of a proxy for OS, using unpublished external information (consultation with clinical experts), and using published external information from different treatment settings.

Finally, a third study aimed to develop a global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for metastatic breast cancer in Canada. This Markov model, which integrates intermediate endpoints, includes parameters specific to the treatments under evaluation (drug treatment, survival outcomes, and incidence of treatment-related adverse events (AEs)), as well as global parameters that are consistent regardless of the treatment under evaluation (patient characteristics, health states utilities, disutilities and costs associated with treatment-related AEs, as well as costs associated with drug administration, medical follow-up, and end-of-life care). The model was validated by assessing its ability to replicate results of existing studies. This model standardizes the economic evaluation of new therapies for metastatic breast cancer, and could thus be used as a benchmark by drug reimbursement authorities in Canada.

In summary, the results of these three studies address an important challenge encountered in the economic evaluation of anticancer drugs, and therefore, can be very valuable for decision-making purposes.

**Keywords** : Metastatic breast cancer, surrogate endpoints, intermediate endpoints, overall survival, progression-free survival, time to progression, objective response rate, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, Markov model.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
ABSTRACT.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES .....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	X
DÉDICACE .....	XII
REMERCIEMENTS .....	XIII
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
<b>2.1 Le cancer du sein métastatique.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 <i>Épidémiologie du cancer du sein métastatique .....</i>	<i>4</i>
2.1.2 <i>Traitement du cancer du sein métastatique .....</i>	<i>5</i>
2.1.3 <i>Impact économique du cancer du sein métastatique .....</i>	<i>9</i>
<b>2.2 La survie globale comme critère d'évaluation de l'efficacité des traitements anticancéreux.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 <i>Définition .....</i>	<i>10</i>
2.2.2 <i>Avantages et limites .....</i>	<i>11</i>
<b>2.3 Les mesures intermédiaires de survie comme critère d'évaluation de l'efficacité des traitements anticancéreux.....</b>	<b>12</b>
2.3.1 <i>Mesures intermédiaires utilisées en cancer avancé.....</i>	<i>12</i>
2.3.3 <i>Recommandations sur l'utilisation des mesures intermédiaires de survie par les agences de réglementation des médicaments .....</i>	<i>21</i>
2.3.4 <i>Évolution de l'utilisation des mesures intermédiaires dans le temps.....</i>	<i>24</i>
<b>2.4 L'utilisation des mesures intermédiaires de survie comme substitut de la survie globale.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 <i>Validation d'une mesure substitut .....</i>	<i>25</i>
2.4.2 <i>Corrélation entre les mesures intermédiaires de survie et la survie globale en cancer avancé .....</i>	<i>27</i>
<b>2.5 Les défis rencontrés dans l'évaluation économique en oncologie.....</b>	<b>29</b>
2.5.1 <i>L'accès aux médicaments anticancéreux : une préoccupation pour tous .....</i>	<i>29</i>

2.5.2 Lignes directrices de l'évaluation économique des traitements anticancéreux .....	30
2.5.3 Utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé.....	34
<b>CHAPITRE 3 : QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIF GÉNÉRAL.....</b>	<b>35</b>
<b>CHAPITRE 4 : MÉTHODE .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Étude 1 : Évaluation de la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans un contexte du cancer du sein métastatique .....</b>	<b>38</b>
4.1.1 Objectifs .....	38
4.1.2 Hypothèses de recherche .....	38
4.1.3 Question de recherche de la revue systématique.....	39
4.1.4 Recherche bibliographique.....	39
4.1.5 Sélection des études .....	40
4.1.6 Extraction des données .....	42
4.1.7 Évaluation de la qualité des études incluses.....	43
4.1.8 Analyses statistiques .....	43
<b>4.2 Étude 2 : Revue systématique des évaluations économiques en cancer avancé ayant intégré des mesures intermédiaires de survie.....</b>	<b>46</b>
4.2.1 Objectifs .....	46
4.2.2 Hypothèses de recherche .....	46
4.2.3 Question de recherche de la revue systématique.....	47
4.2.4 Recherche bibliographique.....	47
4.2.5 Sélection des études .....	48
4.2.6 Extraction des données .....	50
4.2.7 Évaluation de la qualité des études incluses.....	50
4.2.8 Synthèse et analyse des données .....	51
<b>4.3 Étude 3 : Développement d'un modèle pharmacoéconomique générique en cancer du sein métastatique.....</b>	<b>51</b>
4.3.1 Objectifs .....	51
4.3.2 Hypothèses de recherche .....	52
4.3.3 Type d'évaluation économique .....	52
4.3.4 Population à l'étude.....	53



4.3.5 Traitement d'intérêt et comparateurs .....	53
4.3.6 Perspective et horizon temporel.....	54
4.3.7 Caractéristiques du modèle .....	54
4.3.8 Paramètres d'efficacité.....	56
4.3.9 Paramètres de coûts.....	57
4.3.10 Paramètres d'utilité .....	59
4.3.11 Variabilité et incertitude.....	60
4.3.12 Actualisation .....	60
4.3.13 Résultats anticipés .....	60
4.3.10 Validation du modèle.....	61
<b>CHAPITRE 5 : RÉSULTATS .....</b>	<b>64</b>
<b>5.1 Article 1 .....</b>	<b>65</b>
<b>5.2 Article 2 .....</b>	<b>86</b>
<b>5.3 Article 3 .....</b>	<b>109</b>
<b>CHAPITRE 6 : DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>133</b>
<b>6.1 Interprétation des résultats .....</b>	<b>133</b>
<b>6.2 Forces et limites .....</b>	<b>143</b>
6.2.1 Les forces .....	143
6.2.3 Les limites .....	145
<b>6.3 Impact global sur la prise de décision et perspectives futures .....</b>	<b>149</b>
<b>CONTRIBUTION AUX CONNAISSANCES ACTUELLES ET CONCLUSION .....</b>	<b>152</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>153</b>
<b>ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE – ARTICLE 1 .I</b>	
<b>ANNEXE 2 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 1.....</b>	<b>V</b>
<b>ANNEXE 3 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 2.....</b>	<b>XIX</b>
<b>ANNEXE 4 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 3.....</b>	<b>XLVIII</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

<b>Tableau 1. Sommaire des mesures intermédiaires de survie utilisées en cancer avancé .</b>	<b>20</b>
<b>Tableau 2. Recommandations de l'ACMTS spécifiques à l'évaluation économique des traitements anticancéreux .....</b>	<b>31</b>
<b>Tableau 3. Critères d'éligibilité de la revue de la littérature – Étude 1.....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 4. Critères d'éligibilité de la revue de la littérature – Étude 2.....</b>	<b>49</b>

## **LISTE DES FIGURES**

---

<b>Figure 1. Impact des longs intervalles de temps entre deux examens radiologiques sur l'estimation de la SSP, figure adaptée de Panageas et <i>al.</i>.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 2 : Schématisation du scénario idéal d'une mesure substitut valide, figure adaptée de Fleming et DeMets .....</b>	<b>25</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé  
AVS : Année de vie sauvée  
CHEERS : « *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* »  
CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
ECR : Essai contrôlé randomisé  
EMA : « *European Medicine Agency* »  
FDA : « *Food and Drug Administration* »  
HER-2 : « *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* »  
HR : « *Hazard ratio* » ou rapport de risque instantané  
INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux  
ISPOR : « *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* »  
NHS EED : « *NHS Economic Evaluation Database* »  
NICE : « *National Institute for Health and Care Excellence* »  
ODAC : « *Oncologic Drugs Advisory Committee* »  
pCODR : « *pan-Canadian Oncology Drug Review* »  
QALY : « *Quality-adjusted life year* » ou année de vie pondérée par la qualité  
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec  
RDI : Intensité relative de dose  
RC : Réponse complète  
RECIST : « *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* »  
RGAM : Régime général d'assurance médicaments  
RP : Réponse partielle  
 $R^2$  : Coefficient de détermination  
SG : Survie globale  
SPP : Survie post-progression  
SSP : Survie sans progression  
TET : Temps jusqu'à l'échec du traitement  
TPT : Temps avant la progression de la tumeur

TRO : Taux de réponse objective

## DÉDICACE

---

*À tous ceux qui ont cru en moi et qui, par leur soutien et leurs encouragements,  
m'ont donné des ailes pour réaliser ce grand rêve!*

## REMERCIEMENTS

---

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Jean Lachaine, sans qui cette grande aventure n'aurait pas été possible. Son expertise, sa grande disponibilité et sa générosité remarquable ont été pour moi un soutien d'une valeur inestimable. De tout cœur, merci d'avoir fait de ce projet un réel plaisir au quotidien et de m'avoir transmis cette passion pour la pharmacoéconomie.

J'aimerais également remercier les membres de mon comité aviseur, Louise Yelle et Nathalie Letarte, pour leur support et leurs précieux conseils tout au long de mon projet. J'offre également mes remerciements à mes chers collaborateurs, Dan Cooper, Marc Dorais, Marie-Ève Lapierre et Karine Mathurin.

Pour son amour, son appui et sa façon de toujours trouver les mots réconfortants, j'aimerais remercier mon époux Jean-Philippe D'Aoust ainsi que mes deux enfants, Émile et Flavie, qui me donnent la motivation d'accomplir les plus grands défis. De plus, pour m'avoir toujours encouragée et donné tous les meilleurs outils pour réussir à poursuivre mes rêves, j'aimerais remercier mes parents et mes grands-parents.

Enfin, j'aimerais remercier mes amis et toutes les personnes de mon entourage qui, de près ou de loin, m'ont permis de repousser mes limites.

## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

---

Depuis les dernières années, les nombreux efforts déployés dans le cadre de la lutte contre le cancer ont contribué à une meilleure compréhension de la maladie, permettant ainsi le développement de stratégies innovatrices dans le but de prévenir, traiter ou contrôler les différents types de cancer. Bien que des progrès considérables aient été accomplis au cours des dernières décennies, la recherche en oncologie demeure à ce jour l'un des principaux piliers du développement de nouveaux produits pharmaceutiques, contribuant ainsi à augmenter les dépenses de santé. Selon les plus récentes données, les dépenses mondiales liées aux traitements anticancéreux s'élevaient à 100 milliards de dollars US en 2014, ce qui représentait une hausse de 10,3 % par rapport à l'année précédente (1).

L'incidence du cancer augmente d'année en année, notamment en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population. Selon les plus récentes statistiques, 2 Canadiens sur 5 développeront un cancer au cours de leur vie (2). Le cancer du sein représente le type de cancer le plus fréquent chez la femme, correspondant à près de 26 % de tous les nouveaux cas de cancers féminins. Ce cancer constitue une préoccupation pour tous; affectant autant les patientes et leur famille que l'ensemble des intervenants du système de santé.

Le fardeau économique et clinique du cancer, de plus en plus lourd chaque année, force les instances gouvernementales à établir des stratégies optimales d'évaluation des nouveaux médicaments en oncologie. La survie globale (SG) représente une mesure de choix pour évaluer l'efficacité des traitements anticancéreux notamment en raison de son objectivité, son importance clinique et sa facilité d'interprétation. Cependant, l'utilisation de cette mesure nécessite de grandes tailles d'échantillon de même que de longues périodes de suivi, résultant en des essais cliniques généralement longs et coûteux (3, 4). Par ailleurs, la SG peut être influencée par les décès non reliés au cancer, les traitements subséquents administrés lors d'une non-réponse ou d'une progression de la tumeur ainsi que par le passage au traitement



sous investigation au moment de la progression, ou « *crossover* ». Depuis les dernières années, il est de plus en plus courant de recourir à des mesures intermédiaires de survie afin d'estimer l'efficacité d'un nouvel agent anticancéreux. À cet effet, plusieurs médicaments anticancéreux ont été approuvés pour commercialisation sur la base d'essais cliniques fournissant des mesures intermédiaires de survie, telles que la survie sans progression (SSP), le temps avant la progression de la tumeur (TPT) et le taux de réponse objective (TRO) (5). Dans le contexte des cancers avancés ou métastatiques, l'utilisation de mesures intermédiaires peut s'avérer encore plus bénéfique compte tenu de la survie des patients qui demeure généralement de courte durée et de la nécessité d'accéder rapidement à des traitements efficaces. Les mesures intermédiaires de survie offrent, de surcroît, de nombreux avantages par rapport à la SG; notamment elles ne sont généralement pas influencées ni par les traitements subséquents ni par le passage au traitement anticancéreux sous investigation suite à une progression du cancer (6).

De nos jours, un nombre grandissant d'essais cliniques réalisés en oncologie fournissent des mesures intermédiaires de survie; les données de SG étant souvent immatures ou affectées par les traitements subséquents ou le « *crossover* ». Ainsi, les évaluations économiques des nouveaux traitements anticancéreux reposent souvent sur le rapport entre le coût et une mesure intermédiaire d'efficacité telle que la SSP. L'absence de données robustes et matures de SG contribue à complexifier la prise de décision, puisque d'un point de vue coût-efficacité, il peut être difficile d'établir la valeur d'une année de vie sans progression (7). Bien que les mesures intermédiaires d'efficacité puissent servir d'indicateurs de la SG, elles ne permettent pas de prédire avec exactitude le nombre d'années de vie procurées par un nouvel agent anticancéreux. Par conséquent, les analyses pharmacoéconomiques de type coût-efficacité (*coût/année de vie sauvée*) ou coût-utilité (*coût/année de vie pondérée par la qualité (QALY)*) ne peuvent être effectuées de façon robuste, ce qui a pour effet de diminuer leur crédibilité auprès des preneurs de décision.

Les nombreuses préoccupations quant à l'utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en oncologie constituent l'essentiel de mon projet de doctorat. Cette thèse comporte trois volets. Tout d'abord, le premier volet évalue la relation

entre la SG et une mesure intermédiaire de survie, plus précisément la SSP/TPT, afin de pouvoir éventuellement introduire les données de SSP/TTP dans les évaluations économiques réalisées en oncologie. Cette première étude est réalisée dans le contexte du cancer du sein métastatique, notamment en raison du nombre grandissant de nouveaux traitements anticancéreux qui ont été développés dans cette indication au cours des dernières années. Le deuxième volet identifie, à partir d'une revue systématique de la littérature, les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques réalisées dans un contexte de cancer avancé. Finalement, le troisième volet porte sur le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique en cancer du sein métastatique permettant l'intégration des mesures intermédiaires de survie.

## CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 2.1 Le cancer du sein métastatique

---

#### 2.1.1 *Épidémiologie du cancer du sein métastatique*

---

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez la femme. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 1,67 million de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués dans le monde en 2012 (8). Au Canada, on estime qu'une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie. Les plus récentes statistiques canadiennes indiquent que près de 25 000 Canadiennes recevront un diagnostic de cancer du sein en 2015 alors que 5000 en décéderont durant la même année (2). Le cancer du sein touche principalement les femmes âgées de plus de 50 ans. Plus particulièrement, environ 50% des cas de cancers du sein se déclarent chez les femmes âgées entre 50 et 69 ans (2). Outre l'âge, plusieurs autres facteurs accroissent le risque de développer un cancer du sein, notamment les antécédents personnels ou familiaux du cancer du sein, les menstruations précoces et la ménopause tardive (9).

Le cancer du sein métastatique est un cancer qui s'est propagé à une autre partie du corps telle que les os, le foie, les poumons et le cerveau. Ce type de cancer est considéré comme étant incurable. Dans 3.5 à 10% des cas, le cancer du sein est diagnostiqué au stade métastatique (10, 11). Par ailleurs, environ 30% des femmes qui reçoivent un premier diagnostic de cancer du sein de stade précoce développeront éventuellement un cancer du sein avancé ou métastatique (12). Bien que des avancées significatives aient été réalisées dans la recherche et le développement de traitements en cancer du sein métastatique, le pronostic des patientes atteintes de ce type de cancer demeure restreint, avec une survie relative à 5 ans d'environ 25% (13, 14).

Les traitements anticancéreux ont divers buts thérapeutiques notamment la prévention de la prolifération de cellules cancéreuses, la guérison complète, le contrôle de la maladie, l'atténuation des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes du cancer.

Considérant que le cancer du sein métastatique est incurable, les traitements anticancéreux ont pour objectifs de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes de ce cancer. Actuellement, de nombreux traitements font partie de l'arsenal thérapeutique du cancer du sein métastatique et le choix du meilleur traitement dépend de plusieurs facteurs tels que le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), l'emplacement des métastases et l'état de santé global de la patiente. Au cours des dernières décennies, de nombreux biomarqueurs ont été découverts en cancer du sein métastatique, notamment les récepteurs d'œstrogène, les récepteurs de progestérone et l'oncogène HER-2 (15, 16). Plus récemment, d'autres biomarqueurs tels que le Ki67, la cycline D1 et la cycline E, ont été identifiés et font toujours l'objet d'investigation. Une connaissance approfondie des biomarqueurs s'avère d'une grande utilité clinique puisqu'elle permet d'individualiser les traitements des femmes atteintes de ce type de cancer. Certains biomarqueurs ont un impact direct sur le pronostic des patientes alors que d'autres prédisent la réponse à un traitement, pouvant ainsi avoir un effet modifiant sur la relation entre un traitement anticancéreux et un marqueur d'efficacité. Dans certains cas, un biomarqueur peut agir autant comme facteur pronostique que comme facteur prédictif. À titre d'exemple, il a été démontré qu'une surexpression de l'oncogène HER-2 était associée à une probabilité de rechute plus élevée et à une SG plus courte; ce biomarqueur agissant ainsi comme facteur pronostique. Par ailleurs, le statut HER-2 s'est avéré un facteur prédictif important de la réponse à l'anticorps monoclonal trastuzumab (15).

Les options de traitement disponibles pour les femmes atteintes du cancer du sein métastatique comprennent l'hormonothérapie, la chimiothérapie, la thérapie biologique et les traitements de support (17). Afin de guider les cliniciens dans les choix de traitements, de nombreuses lignes directrices sont disponibles et tiennent compte des différentes caractéristiques de la maladie (18-22).

### Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui vise à empêcher l'action stimulante de deux hormones, l'œstrogène et la progestérone, sur les cellules cancéreuses du sein. L'hormonothérapie est envisagée uniquement pour traiter les cancers hormonosensibles, c'est-à-dire les cancers dont la tumeur exprime des récepteurs hormonaux. Environ 70% de tous les cancers du sein expriment les récepteurs d'œstrogène et/ou de progestérone (ER positif ou ER+; PR positif ou PR+) (23-25). Plusieurs types d'hormonothérapie peuvent être utilisées pour traiter le cancer du sein métastatique : les anti-oestrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et la suppression ovarienne. Les anti-oestrogènes, notamment le tamoxifène, visent à bloquer l'effet des estrogènes sur les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de l'aromatase ont pour effet d'inhiber l'aromatase, une enzyme permettant la conversion d'hormones stéroïdiennes (androgènes) en oestrogènes. Ces traitements sont indiqués seulement chez les femmes ménopausées et incluent l'anastrozole, le letrozole et l'exemestane. Par ailleurs, la suppression ovarienne, qui consiste à bloquer la production naturelle d'œstrogène par les ovaires, constitue une option thérapeutique chez les femmes préménopausées. La suppression ovarienne peut être effectuée par une chirurgie (ablation ovarienne), par une radiothérapie ou par la prise de médicaments (goséréline, leuprolide, buséréline).

## Chimiothérapie

Les agents de chimiothérapie, aussi appelés antinéoplasiques, visent à ralentir ou même empêcher le développement des cellules cancéreuses. Les agents de chimiothérapie sont généralement administrés par cycles de 21 ou 28 jours, seuls ou en combinaison. Il existe plusieurs agents antinéoplasiques pour traiter le cancer du sein métastatique notamment les anthracyclines et les taxanes. Les anthracyclines tels que le doxorubicine et l'éripucibine ont pour action d'empêcher les cellules cancéreuses de se diviser en s'intercalant dans leur ADN. Les taxanes, incluant le paclitaxel et le docetaxel, agissent également sur la division des cellules cancéreuses en inhibant la fonction des microtubules, induisant ainsi leur apoptose. D'autres agents antinéoplasiques sont fréquemment utilisés en deuxième ou troisième intention de traitement tels que la vinorelbine, un vinca-alcaloïde semi-synthétique qui inhibe la polymérisation des microtubules et induit l'apoptose des cellules cancéreuses, la gemcitabine, un antimétabolite cytotoxique qui empêche les cellules cancéreuses de fabriquer de l'ADN, la capecitabine, un dérivé fluoropyrimidique qui interfère avec la croissance cellulaire, et l'éribuline, un inhibiteur de la phase de croissance des microtubules n'appartenant pas à la famille des taxanes.

Étant donné que les agents de chimiothérapie affectent non seulement les cellules cancéreuses, mais également les cellules saines, de nombreux effets secondaires peuvent survenir au cours du traitement. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on compte les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, constipation, stomatite), les troubles hématologiques (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie), les infections et la pyrexie, les troubles neurologiques (arthralgie, myalgie, neuropathie périphérique), les troubles dermatologiques (alopécie, réaction allergique au site d'injection, éruptions cutanées), la déshydratation, la dyspnée, l'œdème et les désordres hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine) (26).

## Thérapie ciblée

De nos jours, des thérapies ciblées permettent de traiter chaque patient de façon individualisée en fonction de son profil génétique et des caractéristiques moléculaires de sa maladie. En cancer du sein métastatique, certains traitements ciblent directement les cellules cancéreuses qui surexpriment le récepteur HER-2. Le récepteur HER-2 est une protéine transmembranaire qui, lorsque surexprimée, favorise la croissance des cellules cancéreuses. La surexpression du récepteur HER-2 est observée chez 20 à 30% des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif (27).

Le trastuzumab, une thérapie biologique fréquemment utilisée dans le traitement du cancer du sein HER-2-positif, est un anticorps monoclonal qui se lie au domaine extracellulaire du récepteur HER-2 afin d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. L'efficacité du trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne dans le traitement du cancer du sein métastatique HER-2-positif a tout d'abord été évaluée dans un essai clinique contrôlé randomisé, qui a démontré que l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie à base d'anthracyclines était associé à une amélioration significative du taux de réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à l'absence de trastuzumab (28). Depuis, l'efficacité du trastuzumab en combinaison avec de nombreux autres agents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie a été évaluée dans différents contextes (29-37).

D'autres thérapies permettent de cibler les cellules cancéreuses qui surexpriment le récepteur HER-2 notamment le pertuzumab, le trastuzumab emtansine et le lapatinib. Le pertuzumab, un anticorps monoclonal qui inhibe la dimérisation du récepteur HER-2, est généralement utilisé en combinaison avec une chimiothérapie et le trastuzumab. Le trastuzumab emtansine est un agent qui incorpore un anticorps monoclonal (trastuzumab) et un agent anticancéreux (DM1, emtansine) et est indiqué chez les patientes avec un cancer du sein avancé HER-2-positif ayant déjà été traité au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de

taxanes. Par ailleurs, le lapatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui empêche les cellules surexprimant les récepteurs HER-2 de croître et de se diviser. Ce traitement administré par voie orale est utilisé en combinaison avec la capecitabine, le trastuzumab ou certains inhibiteurs de l'aromatase tels que le letrozole. Plus récemment, le palbociclib, un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6, administré en combinaison avec une hormonothérapie (letrozole ou fulvestrant) constitue une option de traitement prometteuse pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER-2-négatif surexprimant les récepteurs hormonaux (38, 39).

### Traitements de support

Certains traitements sont également utilisés dans le but de soulager la douleur et les inconforts liés au cancer du sein métastatique qui s'est notamment propagé aux os. Parmi ces traitements, les bisphosphonates (ex. clonidromate, pamidronate et acide zolédronique) peuvent être utilisés afin de diminuer les complications associées aux métastases osseuses tels que les fractures et les douleurs osseuses. Par ailleurs, lorsque les métastases sont localisées, la radiothérapie et la chirurgie peuvent également être utilisées dans le but de soulager la douleur et les symptômes du cancer du sein métastatique.

---

### *2.1.3 Impact économique du cancer du sein métastatique*

---

Le fardeau économique du cancer est très élevé et ne cesse de croître d'année en année. Selon les plus récentes données, les dépenses mondiales liées aux traitements anticancéreux s'élevaient à 100 milliards de dollars US en 2014, ce qui représentait une hausse de 10,3% par rapport à l'année précédente (1). Au Québec seulement, il a été estimé qu'en 2013, les coûts du cancer pour le système de santé étaient de 631,5 millions de dollars et les coûts globaux du cancer incluant notamment les coûts liés à la perte de productivité et aux décès prématurés s'élevaient à près de 4,2 milliards de dollars (40). Par ailleurs, les dépenses en médicaments



anticancéreux au Québec ont connu une progression importante au cours des dernières années, tant pour le régime général d'assurance médicaments (RGAM) que pour les établissements hospitaliers. En effet, une croissance annuelle moyenne de 27,2% et 15,5% a été observée entre 2003-2004 et 2010-2011 pour le RGAM et les établissements hospitaliers, respectivement (41).

En raison de plusieurs facteurs notamment l'incidence élevée de la maladie et le recours à de nombreux traitements dispendieux, l'impact économique du cancer du sein métastatique est considérable. Selon une étude sur le coût de la maladie réalisée aux États-Unis, les coûts sociétaux attribuables au cancer du sein métastatique incident ont été estimés à 2,4 milliards de dollars américains (valeur de 2010) par année (42). Au Canada, selon la perspective du système de soins, le coût moyen d'un cancer du sein de grade IV au cours des deux premières années suivant le diagnostic a été estimé à 66 627 dollars (valeur de 2008) par patient (43). D'autre part, selon les résultats d'une enquête canadienne, le cancer du sein métastatique est associé à une perte significative de la productivité ainsi qu'à une limitation des activités quotidiennes, avec plus de 44% et 23% des patients ayant rapporté une capacité restreinte à travailler ou à faire de l'exercice respectivement (44).

## **2.2 La survie globale comme critère d'évaluation de l'efficacité des traitements anticancéreux**

---

### *2.2.1 Définition*

---

Au cours des dernières décennies, la survie globale (SG) s'est avérée une mesure de choix pour évaluer l'efficacité des traitements anticancéreux. La SG se définit comme étant le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues (45). La SG est généralement

évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé et est mesurée dans la population en intention de traiter.

---

### *2.2.2 Avantages et limites*

---

En oncologie, la SG a longtemps été considérée comme la méthode de référence pour mesurer l'efficacité d'un nouveau traitement. Plusieurs raisons expliquent la popularité de cette mesure universellement acceptée, notamment son objectivité, son importance clinique, sa précision et sa facilité d'interprétation (3, 4). En effet, la SG constitue une mesure finale d'efficacité pour laquelle une précision de 100% est observée pour la survenue de l'évènement. Puisque la date du décès peut généralement être confirmée par le biais de registres, une précision de presque 100% est également observée pour le moment de la survenue de l'évènement. La SG est évaluée sur une base quotidienne, et non sur un intervalle de temps prédéfini. Elle est facile à mesurer et n'est pas influencée par des interprétations subjectives ou différentes erreurs de mesure.

Cependant, l'utilisation de la SG comme mesure primaire d'efficacité demeure à ce jour un sujet de controverse. En effet, la SG doit être utilisée avec précaution lors de l'évaluation de l'efficacité d'un agent anticancéreux puisque, d'une part, elle peut être influencée par les décès non reliés au cancer ou au traitement reçu (3). L'inclusion de ces décès peut avoir un impact significatif sur les résultats, particulièrement lorsque l'histoire naturelle d'un cancer est longue et lorsque la population atteinte d'un cancer est âgée. De plus, l'influence des traitements subséquents administrés lors d'une non-réponse ou d'une progression de la tumeur constitue l'un des défis majeurs associés à l'utilisation de la SG comme mesure d'efficacité (46, 47). En effet, au moment de la progression de leur cancer, plusieurs traitements subséquents efficaces sont généralement disponibles. Ces traitements subséquents sont très rarement contrôlés par l'étude, et par conséquent, ils peuvent affecter de façon significative le véritable effet d'un traitement sur la survie. Par ailleurs, les essais

contrôlés randomisés réalisés en oncologie introduisent fréquemment la possibilité d'un passage à l'agent anticancéreux sous investigation, ou « *crossover* », ce qui par conséquent, peut masquer la différence réelle de SG entre le groupe expérimental et le groupe contrôle (46, 48). De plus, la SG présente le désavantage de nécessiter de grandes tailles d'échantillon de même que de longues périodes de suivi, résultant en des essais cliniques de phase III généralement longs et coûteux (3).

Dans le contexte du cancer du sein métastatique, l'utilisation de la SG est particulièrement problématique puisque les options de traitements après une progression du cancer sont nombreuses. Considérant que la survie post-progression est longue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, de nombreux facteurs peuvent influencer l'effet d'un traitement sur la SG, notamment l'accès à des traitements subséquents efficaces, la possibilité de passage à l'agent anticancéreux sous investigation et les décès non reliés au cancer ou aux traitements reçus (47-50). Plus précisément, le « *crossover* » a pour effet de diminuer la différence de SG entre les groupes à l'étude, entraînant ainsi une estimation biaisée de l'effet d'un traitement sur la SG. Par ailleurs, lorsque des analyses sont effectuées en censurant les patients ayant fait l'objet d'un « *crossover* », un biais de sélection peut être introduit.

### **2.3 Les mesures intermédiaires de survie comme critère d'évaluation de l'efficacité des traitements anticancéreux**

---

#### *2.3.1 Mesures intermédiaires utilisées en cancer avancé*

---

En réponse aux limites associées à l'utilisation de la SG comme mesure primaire d'efficacité, il est de plus en plus courant de recourir à des mesures intermédiaires afin d'estimer l'efficacité d'un nouvel agent anticancéreux. En effet, au cours des dernières

décennies, plusieurs médicaments anticancéreux ont été approuvés pour commercialisation sur la base d'ECRs fournissant des mesures intermédiaires d'efficacité, permettant de conclure plus rapidement sur l'efficacité d'un médicament anticancéreux et ainsi, de donner un accès plus rapide. Dans un contexte de cancers avancés, l'utilisation de marqueurs intermédiaires d'efficacité peut s'avérer encore plus avantageuse compte tenu de la survie des patients qui demeure généralement de courte durée et de la nécessité d'accéder rapidement à des traitements efficaces. La survie sans progression, le temps avant la progression de la tumeur, le taux de réponse objective et le temps jusqu'à échec du traitement comptent parmi les principales mesures intermédiaires de survie utilisées en cancers avancés.

### Survie sans progression

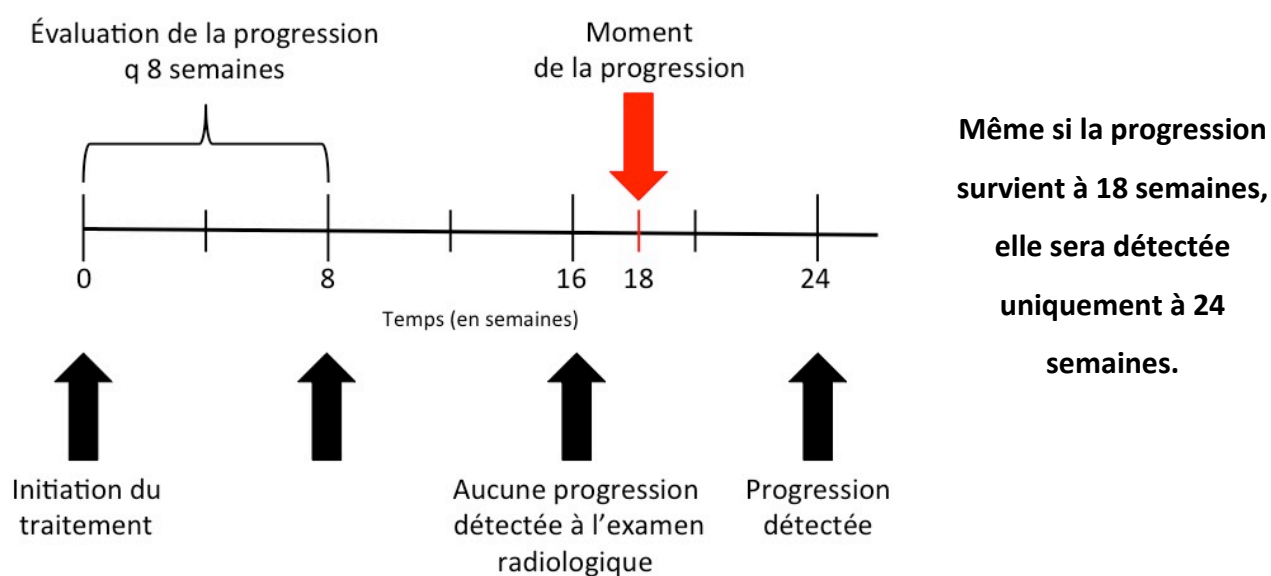
La survie sans progression (SSP), une mesure largement utilisée dans les essais cliniques de phase III en cancers avancés, se définit comme étant le temps entre la randomisation et la progression de la tumeur ou le décès toutes causes (51). À ce jour, il n'existe pas de critère standard pour définir la progression d'un cancer. De nombreux critères peuvent être utilisés, notamment le « *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* » (52) et le « *World Health Organization Response Criteria* » (53), et ils doivent être clairement spécifiés dans un protocole d'essai clinique. De façon générale, la progression d'un cancer est définie par un certain pourcentage d'augmentation de la taille d'une tumeur ou d'une lésion métastatique (augmentation  $\geq 20\%$  de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles, critères RECIST), une apparition de nouvelles lésions, des résultats de tests sanguins ou d'examens radiologiques anormaux ou une apparition / aggravation des symptômes de la maladie (54).

La SSP est une mesure intermédiaire d'efficacité qui permet d'évaluer l'effet cytostatique et cytotoxique d'un traitement anticancéreux de même que l'impact de ce même traitement sur la survie du patient. Cette mesure d'efficacité, basée sur l'évaluation de la tumeur, offre de nombreux avantages par rapport à la SG. Tout d'abord, en plus d'être estimée

plus tôt que la SG, la SSP s'intéresse à la progression du cancer, un évènement qui survient plus fréquemment que le décès. Ainsi, une puissance statistique suffisante pour détecter une différence de SSP entre le groupe expérimental et le groupe contrôle peut être obtenue plus facilement, menant généralement à des ECRs plus courts et avec une taille d'échantillon plus petite. De cette façon, les ECRs ayant comme objectif d'évaluer la SSP comme mesure primaire d'efficacité sont généralement moins coûteux et de moins grande envergure (5, 49). De plus, comparativement à la SG, la SSP est moins influencée par les décès toutes causes puisque, généralement, un patient voit son cancer progresser avant qu'il ne décède d'une autre cause (50). Par ailleurs, étant donné que la SSP est mesurée avant l'initiation de traitements subséquents, celle-ci n'est pas influencée ni par la prise de traitements anticancéreux de deuxième ou troisième ligne ni par le passage au traitement anticancéreux sous investigation suite à une progression du cancer (6, 46).

Cependant, bien que l'utilisation de la SSP pour estimer l'efficacité d'un agent anticancéreux présente de nombreux avantages, cette mesure intermédiaire n'est pas sans limites. Tout d'abord, lorsque la SSP est utilisée comme mesure intermédiaire de survie, il est très important de s'assurer qu'une corrélation existe entre cette mesure de survie et la SG. Pour certains types de cancers, la corrélation entre la SSP et la SG n'a pas été clairement établie (55). De plus, l'absence de consensus au niveau de la définition de la progression peut créer une confusion lorsque des résultats de SSP provenant de différentes études sont comparés (5). Par ailleurs, par opposition à la SG qui demeure une mesure d'efficacité objective, la SSP est sujette à diverses erreurs de mesure (56). À titre d'exemple, la SSP peut être influencée par les intervalles de temps écoulé entre deux examens radiologiques successifs de même que par les fréquences d'examens radiologiques entre les groupes à l'étude (3). Étant donné qu'il n'est pas possible d'évaluer la progression du cancer de façon continue, l'estimation du moment exact d'une progression peut s'avérer problématique (57). Ainsi, lorsque de longs intervalles de temps séparent deux examens radiologiques, il en résulte inévitablement une surestimation de la SSP médiane, telle qu'illustrée à la figure 1. De plus, la SSP peut être influencée par un biais d'évaluation lié au temps lorsque la fréquence des examens radiologiques est différente entre les groupes de traitement (54). Une asymétrie peut

être observée lorsque, par exemple, l'évaluation de la progression du cancer est réalisée à chaque cycle de traitement et que les traitements évalués possèdent des durées de cycle différentes. Idéalement, les modalités de suivi doivent être identiques entre les groupes à l'étude afin d'éviter la présence d'un biais de détection, un type de biais d'information qui peut être introduit lorsque l'évaluation de la survenue de l'événement n'est pas la même entre les groupes à l'étude.



**Figure 1. Impact des longs intervalles de temps entre deux examens radiologiques sur l'estimation de la SSP, figure adaptée de Panageas et al. (57)**

D'autre part, la qualité de l'estimation de la progression du cancer par l'investigateur peut s'avérer variable. En effet, un biais peut être introduit lorsque le critère de jugement n'est pas évalué de la même façon entre les groupes à l'étude (biais d'évaluation). Afin d'éviter toute subjectivité dans l'évaluation de la progression du cancer, il est fortement recommandé que les essais cliniques visant à estimer la SSP soient menés en double aveugle (45). Il est également recommandé que les résultats de SSP soient analysés par un comité de révision indépendant de l'étude, et ce, surtout pour les essais cliniques réalisés en simple aveugle (58).

Selon les données de la littérature, les taux de divergence entre les progressions détectées par un investigateur de l'étude et celles détectées par un comité de révision indépendant se situent entre 24% et 40% (5, 59, 60). Ces divergences sont généralement causées par des différences au niveau de la sélection de lésions cancéreuses et de la classification des lésions (mesurables vs non mesurables, mais évaluables) (5). Finalement, la SSP peut être influencée par un biais d'attrition si les pertes au suivi sont plus importantes dans un groupe par rapport aux autres groupes de l'étude (61).

Néanmoins, malgré les différentes limites associées à la SSP, cette mesure intermédiaire d'efficacité demeure largement utilisée dans le contexte des cancers avancés ou métastatiques.

#### Temps avant la progression de la tumeur

Le temps avant la progression de la tumeur (TPT) se définit comme étant le temps entre la randomisation et la progression de tumeur. Contrairement à la SSP, cette mesure n'inclut pas les décès. La SSP et le TPT sont toutes deux des mesures d'efficacité acceptées par les agences réglementaires responsables de la commercialisation et la mise en marché des nouveaux médicaments. Cependant, selon les lignes directrices émises par la « *US Food and Drug Administration (FDA)* », l'utilisation de la SSP pour évaluer l'efficacité d'un agent anticancéreux serait préférable à l'utilisation du TPT puisque celle-ci inclut les décès toutes causes et peut ainsi mieux corrélérer avec la SG (45). Dans les analyses visant à évaluer le TPT, les décès sont censurés, soit à la date exacte du décès ou à une visite précédant le décès (en raison des pertes au suivi). De cette façon, le TPT ne permet pas de capturer les décès liés aux effets indésirables des médicaments ni les décès causés par la progression du cancer. Il est toutefois à noter que, lorsque plusieurs décès non reliés au cancer peuvent survenir, le TPT peut s'avérer une mesure d'efficacité plus appropriée comparativement à la SSP.

Dans le contexte du cancer avancé ou métastatique, l'« *Oncologic Drugs Advisory Committee* », un groupe d'experts ayant comme mission d'émettre des recommandations à la FDA, suggère que la SSP demeure une mesure intermédiaire d'efficacité à privilégier par rapport au TPT (62). En effet, dans ce contexte spécifique, les décès non reliés au cancer sont généralement moins fréquents. Par ailleurs, puisque les décès peuvent survenir très rapidement après la progression d'un cancer avancé, il est possible qu'un patient décède suite à une progression non documentée de son cancer; une situation qui ne serait pas captée si le TPT était la mesure d'efficacité utilisée plutôt que la SSP.

### Taux de réponse objective

Par définition, le taux de réponse objective (TRO) correspond à la proportion de patients présentant une réduction de la taille de la tumeur, d'après un critère prédéfini, durant une période de temps donnée. Par ailleurs, la durée de réponse est définie comme étant le délai entre la date de réponse au traitement et la date de progression du cancer.

De façon générale, le TRO est défini par la somme des réponses partielles (RP) et complètes (RC) dont les critères doivent être préalablement établis. À titre d'exemple, les critères RECIST ont été développés par des organismes européens, américains et canadiens afin d'uniformiser l'évaluation des traitements anticancéreux ayant comme cible des tumeurs solides. Selon les critères RECIST, la RC correspond à la disparition de l'ensemble des lésions cibles alors que la RP correspond à une diminution de  $\geq 30\%$  de la somme des diamètres des lésions cibles, en ayant comme référence la somme initiale des diamètres (52, 63). Lorsque le TRO est évalué dans le cadre d'un essai clinique, le nombre de réponses partielles et complètes, la durée de réponse, les endroits où les réponses sont observées et la relation entre réponse au traitement et amélioration des symptômes devraient être pris en compte (64).



Ainsi, le TRO constitue une mesure qui permet d'apprécier l'activité antitumorale d'un traitement anticancéreux. Bien que la disparition ou la réduction des lésions tumorales soient directement liées à l'effet d'un traitement anticancéreux, la corrélation entre le TRO et un bénéfice clinique tel que la SG demeure incertaine (6). Par ailleurs, l'évaluation de la réponse à un traitement peut être sujette à diverses erreurs de mesure.

### Temps jusqu'à échec du traitement

Le temps jusqu'à l'échec du traitement (TET) correspond au délai entre la randomisation et l'arrêt du traitement causé par différents facteurs, notamment la progression de la maladie, la toxicité du traitement anticancéreux ou le décès (45). De façon générale, le TET ne constitue pas une mesure d'efficacité acceptée par les agences réglementaires. Cette mesure intermédiaire d'efficacité n'est souvent pas privilégiée puisqu'elle est influencée par des facteurs non reliés à l'efficacité d'un traitement anticancéreux. En effet, l'arrêt d'un traitement peut découler, entre autres, d'une forte toxicité du traitement, d'une préférence du patient ou d'une réticence du médecin à continuer le traitement (64).

### Autres mesures

D'autres mesures intermédiaires de survie peuvent être utilisées pour estimer l'efficacité des traitements anticancéreux. À titre d'exemple, le temps avant la deuxième ou la troisième progression est une mesure intermédiaire parfois utilisée dans les essais cliniques et reconnue par certaines agences réglementaires (65). Le temps avant la deuxième progression se définit comme étant le temps entre la randomisation et la deuxième progression de la tumeur (ou le décès toutes causes) alors que le temps avant la troisième progression correspond au temps entre la randomisation et la troisième progression de la tumeur (ou le décès toutes causes) (6). Le temps avant l'administration d'un deuxième traitement subséquent ou d'un décès est une mesure intermédiaire qui pourrait potentiellement être utilisée comme

indicateur de la SG et est présentement sous évaluation (66, 67). Selon l'hypothèse qu'un deuxième traitement subséquent est administré suite à une progression du cancer et non suite à une trop forte toxicité, cette mesure intermédiaire facilement mesurable pourrait refléter davantage la pratique médicale que le temps avant la deuxième progression. Cependant, cette mesure peut être influencée par l'hétérogénéité des patients et des décisions de poursuivre ou non les traitements à la suite d'une progression du cancer (6). Un sommaire des différentes mesures intermédiaires de survie utilisées en cancer avancé est présenté au tableau 1.

**Tableau 1. Sommaire des mesures intermédiaires de survie utilisées en cancer avancé**

Mesure d'efficacité	Définition	Avantages	Limites
<b>Survie globale (SG)</b>	<b>SG</b> : Délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectivité</li> <li>- Importance clinique</li> <li>- Précision et facilité d'interprétation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite de grandes tailles d'échantillon</li> <li>- Nécessite de longues périodes de suivi</li> <li>- Influencée par les décès non reliés au cancer, les traitements subséquents et le « <i>crossover</i> »</li> </ul>
<b>Taux de réponse objective (TRO) / réponse complète (RC)</b>	<p><b>TRO</b> : Proportion de patients présentant une réduction définie de la taille de la tumeur pour une période de temps donnée</p> <p><b>RC</b>: Disparition de l'ensemble des lésions cibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Représente un bénéfice clinique concret</li> <li>- Est évaluée plus tôt et nécessite des tailles d'échantillon plus petites comparativement à la SG</li> <li>- Évalue un effet attribuable au traitement et non à l'histoire naturelle de la maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N'est pas toujours corrélé à la SG</li> <li>- Sujet à des erreurs de mesure</li> </ul>
<b>Survie sans progression (SSP) / Temps avant la progression de la tumeur (TPT)</b>	<p><b>SSP</b> : temps entre la randomisation et la progression de la tumeur ou le décès toutes causes</p> <p><b>TPT</b> : temps entre la randomisation et la progression de tumeur</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S'intéresse à la progression, un évènement qui survient plus tôt que le décès;</li> <li>- Puissance statistique pour détecter des différences significatives plus facilement obtenues</li> <li>- ECRs moins coûteux et de moins grande envergure</li> <li>- Non influencée par les traitements subséquents ou le « <i>crossover</i> »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N'est pas toujours corrélée à la SG</li> <li>- Absence de consensus au niveau de la définition de la progression</li> <li>- Sujette à des erreurs de mesure</li> <li>- Influencée par différents biais (biais d'évaluation lié au temps, biais d'évaluation, biais d'attrition)</li> </ul>

<b>Temps jusqu'à l'échec du traitement (TET)</b>	<b>TET</b> : Délai entre la randomisation et l'arrêt du traitement, toutes causes confondues (ex. progression de la maladie, toxicité ou décès)	- Fournit une appréciation globale de la performance du traitement	- Influencée par des facteurs non reliés à l'efficacité d'un traitement anticancéreux
--	---	--	---

---

### 2.3.3 Recommandations sur l'utilisation des mesures intermédiaires de survie par les agences de réglementation des médicaments

---

Les agences réglementaires telles que la FDA aux États-Unis, l'« *European Medicine Agency (EMA)* » en Europe et Santé Canada au Canada sont responsables d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des nouveaux médicaments à des fins de commercialisation. Au cours des dernières décennies, des progrès substantiels ont été accomplis dans le développement des médicaments et les exigences des agences réglementaires ont grandement évolué.

Aux États-Unis, les exigences quant à l'évaluation d'un nouveau médicament ont tout d'abord été établies par le biais du « *Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act* », une loi fédérale signée en 1938 qui concerne principalement l'innocuité des nouveaux traitements. Un amendement au « *FD&C Act* » a été adopté en 1962 afin d'exiger que l'efficacité d'un nouveau médicament soit démontrée par l'entremise de preuves substantielles provenant d'une recherche clinique adéquate et bien contrôlée (68). Puis, afin de permettre un accès plus rapide à des médicaments visant à traiter des maladies graves ou menaçant la vie, un programme d'approbation accélérée des médicaments a été introduit en 1992. Ainsi, le programme d'approbation accélérée permet aujourd'hui la commercialisation de nouveaux médicaments sur la base de mesures intermédiaires raisonnablement susceptibles de prédire un bénéfice clinique (45). Lorsqu'un nouveau médicament est accepté pour commercialisation par le

programme d'approbation accélérée, le réel bénéfice clinique du médicament doit toutefois être démontré dans le cadre d'études post-commercialisation. Actuellement, la FDA présente deux programmes d'approbation des médicaments: le programme d'approbation régulière (approbation basée sur une démonstration du réel bénéfice clinique) et le programme d'approbation accélérée (approbation basée sur une mesure intermédiaire susceptible de prédire le bénéfice clinique). Des programmes d'approbation accélérée des médicaments, similaires à celui implanté par la FDA, ont également été mis sur pied au Canada (69) et en Europe (70).

#### Utilisation des mesures intermédiaires par les agences réglementaires en oncologie

Dans les années 1970, de nombreux traitements anticancéreux étaient approuvés pour commercialisation par la FDA sur la base de la réponse au traitement, estimé à partir d'examens radiologiques ou physiques (71). Au début des années 1980, selon les recommandations du « *Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC)* », la FDA a déterminé que l'approbation d'un traitement anticancéreux devait se baser sur une mesure directe d'un bénéfice clinique, tel que l'amélioration de la survie, l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la fonction physique ou l'atténuation des symptômes (71). Puis, suite à l'implantation de programmes d'approbation accélérée des médicaments, plusieurs traitements anticancéreux ont été approuvés pour commercialisation sur la base d'ECRs fournissant des résultats intermédiaires d'efficacité.

Au cours des dernières années, un nombre grandissant de traitements anticancéreux ont été approuvés sur la base de mesures intermédiaires telles que le taux de réponse objective, la survie sans progression et le temps médian avant la progression de la tumeur. Selon une revue des approbations de nouveaux médicaments anticancéreux par la FDA entre 1990 et 2002, 68% et 100% des médicaments anticancéreux soumis au programme d'approbation régulière et accélérée ont été approuvés pour commercialisation en se basant sur des mesures intermédiaires, respectivement (72). Plus récemment, de nombreuses publications ont permis

d'illustrer que retarder la progression du cancer constitue une mesure d'efficacité largement acceptée par les agences réglementaires, et ce, même si aucun impact significatif sur la SG n'est démontré en raison de données immatures ou affectées notamment par le « *crossover* ». À cet effet, Sridhara et al. ont révisé les demandes d'autorisation de mise en marché des traitements soumises à la FDA entre 2005 et 2007. Selon les résultats de leur étude, 23% des indications pour les nouveaux traitements anticancéreux ont été approuvées sur la base de données de SSP ou de TPT (55, 73). Par ailleurs, une étude réalisée dans le contexte du cancer du sein métastatique a démontré que la SSP était la mesure d'efficacité primaire dans 60% des essais cliniques qui ont supporté l'approbation des nouveaux médicaments contre le cancer par la FDA et la EMA entre 2000 et 2012, alors que la SG était la mesure primaire dans seulement 24% des essais cliniques (50).

#### Utilisation des mesures intermédiaires par les organismes de remboursement des médicaments

En plus de faire partie intégrante des processus d'approbation pour commercialisation des nouveaux traitements anticancéreux, les mesures intermédiaires de survie sont également utilisées par les agences responsables du remboursement des médicaments. Une étude récente a révisé les recommandations relatives au remboursement des médicaments anticancéreux émises par deux agences canadiennes d'évaluation des technologies, le « *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)* » et l'Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS), et les a comparées aux recommandations formulées par le « *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* », une référence mondiale en matière d'évaluation des technologies (74). Selon les résultats de cette étude, les recommandations positives émises entre 2002 et 2013 étaient principalement basées sur des mesures intermédiaires de survie telles que la SSP. Les auteurs ont également observé que, pour l'ensemble des agences d'évaluation des technologies, une démonstration de l'efficacité en termes de SG n'était pas nécessaire pour obtenir une recommandation positive.

---

#### 2.3.4 Évolution de l'utilisation des mesures intermédiaires dans le temps

---

L'utilisation des mesures intermédiaires dans les essais cliniques en oncologie a beaucoup évolué dans le temps, reflétant les recommandations émises par les agences réglementaires au fil du temps. Ainsi, l'utilisation de la SG comme mesure primaire d'efficacité a diminué de façon considérable au cours des dernières années, alors qu'une forte tendance vers l'utilisation des mesures intermédiaires a été observée. Selon une analyse des ECRs publiés entre 1975 et 2009 évaluant des traitements du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer du poumon non à petites cellules, l'utilisation de la SSP et du TPT comme mesure primaire d'efficacité a passé de 0% durant la période de 1975 à 1984, à 2% (1985 à 1994), 7% (1995 à 2004) et 26% au cours des dernières années (2005-2009) (55, 75).

Dans le contexte du cancer du sein métastatique, la SSP et le TPT sont des mesures intermédiaires largement utilisées afin d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements anticancéreux. Une étude réalisée par Saad et al. a rapporté que sur 58 ECRs réalisés en cancer du sein avancé, la SSP et le TPT étaient les mesures primaires d'efficacité les plus fréquemment utilisées; la SG étant utilisée comme mesure primaire d'efficacité dans seulement 1 étude sur 58 (76). Par ailleurs, Raphael et al. ont réalisé une étude ayant comme objectif d'évaluer à quelle fréquence les mesures d'efficacité sont rapportées dans les essais cliniques de phase III en cancer du sein métastatique (47). Selon les résultats de leur étude, la SG constituait une mesure primaire et secondaire d'efficacité dans 12% et 83% des essais cliniques recensés, respectivement. Dans cette même étude, 64% et 47% des essais cliniques recensés utilisaient la SSP comme mesure primaire et secondaire d'efficacité respectivement; la SSP étant donc rapportée plus souvent que la SG. De la même façon, Conde-Estévez et al. ont indiqué que la SG constituait la mesure primaire d'efficacité dans 14% des essais cliniques de phase III publiés entre 2000 et 2012, alors que la SSP, le TPT ou le TET étaient utilisés comme mesure primaire d'efficacité dans 71% des études (50).

## 2.4 L'utilisation des mesures intermédiaires de survie comme substitut de la survie globale

---

### 2.4.1 Validation d'une mesure substitut

---

Les mesures intermédiaires de survie n'ont pas toutes été validées comme substitut de la SG pour l'ensemble des cancers avancés, ce qui constitue une limite importante de leur utilisation. Dans le cadre d'un essai clinique, une mesure substitut, ou « *surrogate* », correspond à : un résultat de laboratoire ou un signe physique utilisé en substitution d'une mesure clinique significative qui évalue directement la façon dont un patient se sent, fonctionne ou survit. L'effet d'un traitement sur une mesure substitut doit refléter son effet sur la mesure clinique significative, aussi appelée mesure clinique finale (77). Par définition, une mesure substitut doit d'une part faire partie intégrante du processus naturel de la maladie, et d'autre part, l'effet total d'une intervention sur la mesure clinique finale doit passer par l'effet sur la mesure substitut (78). Tel qu'illustré à la figure 2, une intervention ne peut affecter une mesure clinique finale sans avoir eu préalablement un impact sur la mesure substitut.

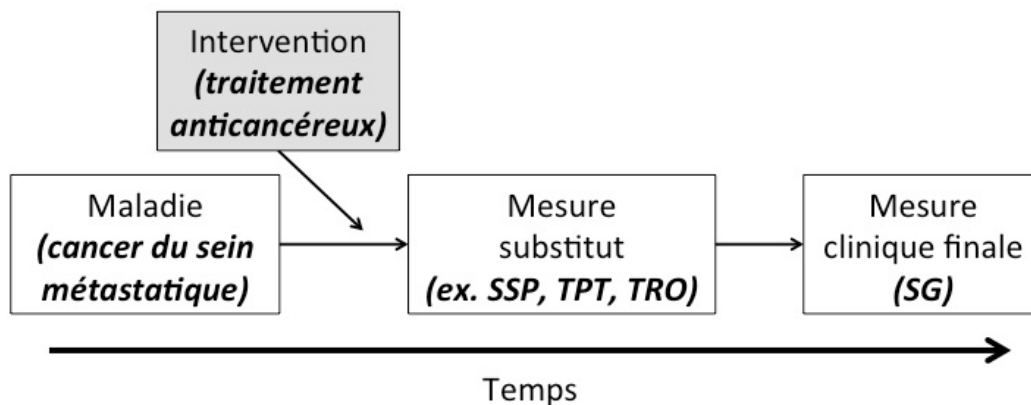


Figure 2 : Schématisation du scénario idéal d'une mesure substitut valide, figure adaptée de Fleming et DeMets (78)



Une mesure substitut doit notamment être fiable, reproductible et facilement mesurable (79). Au fil du temps, plusieurs auteurs ont proposé différents critères afin de valider une mesure substitut (80-83). De nos jours, une hiérarchie d'informations doit être considérée pour valider une mesure substitut. Ainsi, pour des fins de validation, il est important (84) :

- 1) D'établir une explication biologique plausible pouvant décrire le lien entre la mesure substitut et la mesure clinique finale;
- 2) De montrer que la mesure substitut constitue un marqueur pronostique dans l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire en l'absence de traitement;
- 3) De montrer que la mesure substitut permet de prédire la mesure clinique finale en présence de traitement pour la maladie d'intérêt, et ce, idéalement indépendamment de différents facteurs tels que les caractéristiques des patients et des traitements ;
- 4) De montrer que l'effet d'un traitement sur la mesure substitut permet de prédire l'effet sur la mesure clinique finale.

Similairement, Elston et Taylor se sont également penchés sur la question de la validation des mesures substituts et ont proposé trois niveaux de preuve pour valider une mesure substitut (85):

- Niveau 1 :** L'effet de traitement sur la mesure substitut correspond à l'effet de traitement sur la mesure finale (source : essais cliniques ; validation basée sur des données d'essais cliniques) ;
- Niveau 2 :** Une association est démontrée entre la mesure substitut et la mesure finale (source : études observationnelles ; validation basée sur des données de patients) ;
- Niveau 3 :** Une explication biologique plausible relie la mesure substitut et la mesure finale (source : études pathophysiologiques).

Dans le contexte des cancers avancés, de nombreuses mesures intermédiaires telles que la SSP, le TPT et le TRO peuvent potentiellement servir de substitut de la SG. Toutefois,

avant de les utiliser comme mesure substitut, il demeure primordial de s'assurer que ces mesures soient validées.

---

#### 2.4.2 *Corrélation entre les mesures intermédiaires de survie et la survie globale en cancer avancé*

---

Au cours des dernières années, plusieurs auteurs ont étudié la relation entre une mesure intermédiaire de survie et la SG en cancer avancé. En 2012, une revue de la littérature produite en collaboration avec NICE a été réalisée afin de recenser l'ensemble des études portant sur la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer avancé ou métastatique (86). Plus récemment, une revue de la littérature a été réalisée en 2014 par Prasad et *al.* et a permis d'identifier les études ayant évalué l'association entre une mesure intermédiaire de survie et la SG en oncologie à partir de données de cohortes provenant de plusieurs essais cliniques (87).

Ces revues de la littérature indiquent que, bien qu'une corrélation positive entre les mesures intermédiaires de survie et la SG soit généralement observée, le degré de l'association varie considérablement selon le type de cancer et peut parfois différer dans un même type de cancer. Plus précisément, dans le contexte du cancer colorectal métastatique, les mesures intermédiaires de survie, particulièrement la SSP et le TPT, semblent fortement corrélées à la SG (88-98). En effet, plusieurs auteurs ont démontré une forte corrélation entre la SSP/TPT et la SG, suggérant ainsi que la SSP/TPT constitue une mesure substitut de la SG valide en cancer colorectal métastatique. À titre d'exemple, selon une analyse basée sur 39 ECRs ayant évalué l'efficacité d'agents de chimiothérapie de première intention, Tang et *al.* ont indiqué qu'une amélioration de la SSP était fortement corrélée à une amélioration de la SG ( $r_s = 0.74$  (95% IC :0.47-0.88;  $p=0.00004$ )) (95). Similairement, Sidhu et *al.* ont évalué la relation entre la SSP et la SG, spécifiquement pour les cancers colorectaux métastatiques traités par une thérapie ciblée ou une chimiothérapie, et ont démontré que l'effet de traitement sur la SSP ( $HR_{SSP}$ ) était fortement corrélé à l'effet de traitement sur la SG ( $HR_{SG}$ ), avec un coefficient de corrélation de 0.86 (95% IC :0.73-0.92) (93). Par ailleurs, Buyse et *al.* ont évalué la relation

entre la SSP et la SG dans le contexte du cancer colorectal métastatique en se basant sur des données individuelles de patients provenant de plusieurs ECRs (90). Ces auteurs ont observé une forte corrélation d'une part, entre la SSP et la SG, et d'autre part, entre l'effet de traitement sur la SSP et l'effet de traitement sur la SG, leur permettant de conclure que la SSP constituait une mesure substitut acceptable de la SG dans le contexte du cancer colorectal métastatique.

D'autre part, une relation statistiquement significative entre la SSP/TPT et la SG a également été démontrée en cancer avancé du poumon non à petites cellules, mais le degré de la corrélation semble varier à travers les études (88, 99-102). Dans le contexte du cancer du sein avancé ou métastatique, les mesures intermédiaires de survie semblent corrélérer avec la SG, bien que les résultats divergent d'une étude à l'autre. En effet, la plupart des études ont démontré l'existence d'une relation statistiquement significative entre une mesure intermédiaire d'efficacité telle que la SSP/TPT et la SG; la corrélation étant faible, modérée ou élevée selon les études (91, 103-106). Cependant, d'autres études n'ont pas permis d'établir qu'il existe un lien statistiquement significatif entre ces mesures d'efficacité en cancer du sein métastatique (107, 108). Finalement, l'association entre des mesures intermédiaires de survie et la SG a également été évaluée dans le cadre d'autres types de cancers avancés notamment le cancer gastrique avancé (109, 110), le mélanome métastatique (111), le lymphome non hodgkinien agressif (112), le cancer ovarien métastatique (91), le cancer rénal métastatique (113-116) et le cancer de la prostate métastatique (117). Pour l'ensemble de ces cancers, une recherche plus approfondie de la validation des mesures intermédiaires comme substituts de la SG doit être effectuée.

## 2.5 Les défis rencontrés dans l'évaluation économique en oncologie

---

### 2.5.1 L'accès aux médicaments anticancéreux : une préoccupation pour tous

---

En oncologie, le recours à la pharmacéconomie pour assurer une allocation optimale des ressources se révèle d'une grande importance puisque d'une part, le développement de nouveaux traitements anticancéreux a augmenté de façon considérable au cours des dernières décennies, et d'autre part, les coûts associés à ces traitements s'avèrent souvent très élevés. Le lourd fardeau économique du cancer force les instances gouvernementales responsables du remboursement des médicaments à établir des stratégies optimales d'évaluation des nouveaux traitements anticancéreux.

L'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer représente une préoccupation majeure tant pour le patient et ses proches que pour la population générale, les cliniciens et les décideurs en santé. Malgré les nombreux efforts déployés pour améliorer l'accès aux traitements anticancéreux, plusieurs de ces traitements, souvent très dispendieux, ne sont pas remboursés par les payeurs publics. Selon les résultats d'une étude visant à analyser les recommandations émises par NICE entre 2000 et 2008, la proportion des traitements anticancéreux dont le remboursement a été refusé est passée de 4% (mai 2000- juin 2006) à 27% (juillet 2006 à octobre 2008) (118). Par ailleurs, selon un sondage réalisé au Québec en 2011, 12% des personnes atteintes d'un cancer ont rencontré des difficultés d'accès aux traitements anticancéreux en raison d'une non-inscription sur la liste des médicaments remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (119).

Afin d'assurer un processus d'évaluation des traitements anticancéreux rigoureux et qui tient compte des particularités propres à l'oncologie, un programme spécial dédié à l'évaluation de ces traitements a été mis sur pieds au Canada en 2010, le programme pancanadien d'évaluation des médicaments oncologiques de l'ACMTS (ou « *CADTH pan-*

*Canadian Oncology Drug Review (pCODR)* ». Le pCODR joue un rôle très important dans la prise de décision en oncologie. Cet organisme au sein de l'ACMTS effectue l'évaluation des données cliniques, économiques et centrées sur le patient qui concernent les médicaments anticancéreux. Sur la base de ces évaluations, le pCODR fournit des recommandations quant au remboursement par les différents régimes d'assurance-médicament provinciaux (à l'exception du Québec). Au Québec, l'INESSS est responsable d'évaluer les nouveaux médicaments (incluant les traitements anticancéreux) pour inscription aux listes de médicaments remboursés. Globalement, les critères d'évaluation appliqués par l'INESSS se basent sur la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité, les conséquences de l'inscription notamment sur la santé de la population et les opportunités de l'inscription du médicament (120). Un comité spécial créé en 2012, le comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie, s'est penché plus particulièrement sur les enjeux de l'évaluation des médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie et a examiné les avenues pour améliorer l'accès à ces traitements dispendieux (121).

---

### *2.5.2 Lignes directrices de l'évaluation économique des traitements anticancéreux*

---

Des évaluations économiques de qualité doivent être soumises aux organismes responsables du remboursement des médicaments afin qu'ils puissent porter un jugement éclairé sur le rapport entre le coût et l'efficacité d'un nouveau traitement anticancéreux comparativement aux options thérapeutiques utilisées en pratique courante. En décembre 2009, l'ACMTS a publié un addenda aux lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada afin de fournir des conseils sur les méthodes à privilégier pour réaliser des évaluations économiques de qualité, spécifiquement pour les traitements en oncologie (122). Les principales recommandations contenues dans cet addenda sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2. Recommandations de l'ACMTS spécifiques à l'évaluation économique des traitements anticancéreux**

Éléments d'une évaluation économique	Recommandations émises par l'ACMTS spécifiques à l'oncologie
Question de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>
Types d'évaluations économiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>
Population à l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir l'ensemble des caractéristiques spécifiques à l'oncologie et décrire de façon claire et détaillée la population à l'étude.</li> <li>• Effectuer des analyses pour des sous-groupes spécifiés a priori ou pour des sous-groupes d'intérêt via des analyses post hoc (ex. de sous-groupes: type de tumeur, stade de la maladie, statut de performance, présence d'un marqueur génétique, etc.).</li> <li>• Dans le scénario de référence, il est possible d'extrapoler les résultats d'un ECR à une autre population ou indication. Cela peut être important lorsque la pratique inclut l'utilisation du médicament pour une autre population, une ligne de traitement différente ou une combinaison avec d'autres agents anticancéreux.</li> </ul>
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas se fier uniquement aux comparateurs utilisés dans un ECR.</li> <li>• Considérer le choix de plusieurs comparateurs. Une justification de l'inclusion ou de l'exclusion d'un comparateur est requise. Une justification de la qualité des données cliniques de chacun des comparateurs utilisés est également requise.</li> </ul>
Perspectives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adopter une perspective du système de soins canadien. Il est également possible d'adopter une perspective plus large (ex. perspective sociétale) si la perte de productivité ou les soins informels sont des composantes importantes.</li> </ul>

Mesures d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Établir l'efficacité des traitements anticancéreux à partir de revues systématiques d'ECRs d'envergure et publiés dans des journaux révisés par les pairs. Le plus haut niveau de preuve est recommandé pour établir la mesure primaire d'efficacité. Les données présentées sous forme d'abrégés ne sont pas recommandées. Justifier et référencer l'utilisation de sources de données alternatives. Considérer d'incorporer des données d'efficacité en pratique réelle (ou « <i>effectiveness</i> »).</li> <li>• Dans le scénario de référence, mesurer l'efficacité des interventions en termes de QALYs ou d'AVS. L'extrapolation des résultats à partir de mesures intermédiaires d'efficacité est possible, mais doit être justifiée. Les mesures intermédiaires peuvent être utilisées en analyses complémentaires ou en analyse principale, seulement si une justification détaillée explique pourquoi les QALYs ou les AVS ne peuvent pas être utilisés.</li> <li>• Inclure l'ensemble des effets indésirables ayant un impact clinique et économique. Si certains effets indésirables ne sont pas considérés dans l'analyse, justifier et référencer leur exclusion.</li> <li>• Privilégier l'estimation de la survie moyenne à partir de données cliniques brutes. Si les données brutes ne sont pas disponibles, d'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition qu'elles soient justifiées et référencées.</li> </ul>
Horizon temporel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier un horizon temporel couvrant la vie entière des patients afin de capter adéquatement l'efficacité, le profil d'innocuité, les coûts et les valeurs d'utilité des patients recevant un nouveau tx anticancéreux.</li> <li>• Si les données sur la vie entière ne sont pas disponibles à partir d'un ECR, utiliser des techniques de modélisation appropriées. Un horizon temporel plus court peut être acceptable dans certaines circonstances, si bien justifié.</li> </ul>
Modélisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrapoler les résultats d'un ECR au-delà de la période de l'étude afin de développer un modèle portant sur la vie entière des patients, et ce, en utilisant les techniques de modélisation adéquates.</li> </ul>
Valorisation des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>

Utilisation des ressources et coûts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des données provenant de sources non publiées (ex. bases de données administratives, registres de patients, dossiers médicaux) peuvent être utilisées afin de fournir de l'information sur l'utilisation des ressources en pratique réelle.</li> <li>• Présenter les coûts inclus dans une évaluation économique pour une province donnée afin d'assurer une meilleure cohérence au niveau des données de coûts et de leurs sources. Justifier l'inclusion ou l'exclusion de certains coûts.</li> </ul>
Actualisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>
Variabilité et incertitude	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lors de la réalisation des analyses de sensibilité, examiner l'impact de l'incertitude associée aux paramètres et aux hypothèses du modèle sur les résultats.</li> </ul>
Généralisabilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>
Présentation des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune recommandation supplémentaire aux <i>Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (3<sup>e</sup> édition)</i> (123) n'est requise pour les traitements anticancéreux.</li> </ul>



---

### *2.5.3 Utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé*

---

Selon les lignes directrices de l'ACMTS spécifiques à l'évaluation économique en oncologie, des mesures finales d'efficacité telles que la SG devraient être privilégiées afin de pouvoir évaluer les coûts d'un traitement anticancéreux en fonction d'une conséquence clinique facilement interprétable, mesurée en termes d'années de vie sauvées (AVS) ou d'années de vie pondérées par la qualité (QALYs) (123). Cependant, des données de SG de qualité ne sont souvent pas disponibles pour la réalisation d'évaluations économiques puisque l'objectif primaire des ECRs réalisés en oncologie vise fréquemment à obtenir des mesures intermédiaires d'efficacité telles que la SSP, le TPT et le TRO (76).

Selon les lignes directrices canadiennes, l'utilisation de mesures intermédiaires de survie devrait être considérée si aucune donnée de SG n'est disponible. Il est toutefois fortement recommandé d'évaluer la relation entre la mesure intermédiaire et la mesure finale d'efficacité et de justifier toute utilisation de mesures intermédiaires d'efficacité dans une évaluation économique en oncologie.

L'ACMTS reconnaît que, d'un point de vue réglementaire, les mesures intermédiaires d'efficacité sont cliniquement appropriées pour guider la prise de décision en matière de commercialisation des nouveaux traitements anticancéreux. Par contre, pour les décideurs en santé responsables du remboursement des médicaments, les mesures intermédiaires d'efficacité ne fournissent pas des informations suffisantes pour prendre une décision éclairée, et par conséquent, leur utilisation dans les évaluations économiques peut être problématique. Ainsi, l'ACMTS souligne spécifiquement le besoin d'étudier les mesures d'efficacité tirées des ECRs de même que les méthodes d'extrapolation et de modélisation. Par ailleurs, l'ACMTS exprime également le réel besoin d'approfondir la recherche sur la validation des mesures intermédiaires de survie comme substitut de la SG (123).

## CHAPITRE 3 : QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIF GÉNÉRAL

---

De nos jours, il est de plus en plus fréquent de recourir à des mesures intermédiaires de survie afin d'estimer l'efficacité d'un nouvel agent anticancéreux. Les mesures intermédiaires de survie sont actuellement acceptées et reconnues par les agences réglementaires responsables d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des nouveaux médicaments à des fins de commercialisation. Cependant, d'un point de vue coût-efficacité, l'absence de mesures d'efficacité finales telles que la SG contribue à complexifier la prise de décision en ce qui concerne le remboursement des nouveaux traitements anticancéreux. En effet, bien qu'aucun seuil de propension à payer ne soit officiellement établi, les instances gouvernementales responsables du remboursement des médicaments peuvent porter un meilleur jugement lorsqu'un ratio coût-efficacité est exprimé en termes de coût par AVS supplémentaire ou de coût par QALY supplémentaire. Ainsi, l'utilisation des mesures intermédiaires dans les évaluations économiques en oncologie mène à des résultats plus difficilement interprétables puisqu'il peut être ardu, à titre d'exemple, d'établir combien vaut une année de vie sans progression.

Afin de répondre à cette grande problématique, ce projet de doctorat se concentre principalement sur différents aspects qui touchent l'intégration des mesures intermédiaires d'efficacité dans les évaluations économiques en oncologie, spécifiquement en cancer du sein métastatique. Le premier volet de cette thèse vise d'abord à répondre à la question de recherche suivante : « *Existe-t-il une relation statistiquement significative entre la SSP et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique?* Avant d'utiliser une mesure intermédiaire telle que la SSP dans une évaluation économique, particulièrement lorsqu'aucune donnée de SG n'est disponible, il est très important de s'assurer qu'elle puisse agir comme mesure substitut de la SG. Lors du début des travaux, quelques études avaient tenté d'évaluer la relation entre la SSP et la SG en cancer du sein métastatique, mais les résultats étaient divergents d'une étude à l'autre. Ainsi, le premier volet cherche à évaluer si la SSP constitue une mesure substitut valide de la SG, afin d'éventuellement pouvoir introduire

cette mesure intermédiaire de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique.

De façon générale, seules des données de mesures intermédiaires sont disponibles au moment de réaliser une évaluation économique en oncologie; les données de SG étant souvent immatures ou influencées par le « *crossover* » et les traitements subséquents reçus au moment de la progression du cancer. Afin de mesurer la relation coût-efficacité d'un nouveau traitement anticancéreux en termes de coût par AVS ou de coût par QALY, les auteurs doivent trouver des moyens d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans leurs évaluations économiques. Ainsi, la deuxième question de recherche de cette thèse était la suivante : « *Quelles sont les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques réalisées dans un contexte de cancer avancé ?* » Cette étude est la première à identifier, analyser et comparer les différentes méthodes d'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé.

Enfin, à titre d'application, la troisième question de recherche de cette thèse concerne le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique canadien intégrant les mesures intermédiaires de survie et permettant l'évaluation économique de nouveaux médicaments anticancéreux dans le traitement du cancer du sein métastatique. À ce jour, très peu de modèles pharmacoéconomiques génériques ont été construits (124-126) et aucun n'a été développé dans le contexte du cancer du sein métastatique. Une telle approche globale, permettant l'intégration des mesures intermédiaires de survie, peut s'avérer grandement utile puisqu'elle assurerait une uniformité entre les évaluations économiques réalisées en cancer du sein métastatique. D'ailleurs, la grande importance de standardiser le développement des modèles pharmacoéconomiques spécifiques à une maladie a été soulignée par Frederix *et al.*, qui ont déterminé que la structure et les paramètres des modèles en cancer du sein ont un impact significatif sur les résultats finaux des évaluations économiques de type coût-efficacité (127).

Ainsi, les réponses aux questions soulevées ci-haut permettront d'étudier et d'appliquer l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique.

## CHAPITRE 4 : MÉTHODE

---

### 4.1 Étude 1 : Évaluation de la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans un contexte du cancer du sein métastatique

---

#### 4.1.1 Objectifs

---

L'objectif principal de cette première étude consistait à évaluer la relation entre une mesure intermédiaire de survie, la SSP, et la SG en cancer du sein métastatique et à développer un modèle prédictif de la SG à partir des données de SSP. Plus spécifiquement, les objectifs de cette étude étaient de :

1. Réaliser une revue systématique de la littérature afin de recenser les études portant sur l'efficacité d'un agent anticancéreux chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique et rapportant des données de SG et de SSP ;
2. Établir une corrélation entre la SG et la SSP à partir des études recensées par la revue systématique et identifier les facteurs déterminants d'une relation statistiquement significative;
3. Développer un modèle prédictif de la SG à partir des données de SSP afin de permettre la conversion de valeurs de SSP en valeurs de SG en cancer du sein métastatique.

#### 4.1.2 Hypothèses de recherche

---

Pour cette étude, nous avons émis l'hypothèse qu'il existe une relation statistiquement significative entre la SSP et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. De plus, il

était attendu que la SSP pouvait être considérée comme une mesure intermédiaire de survie valide permettant la prédiction de la SG.

---

#### 4.1.3 Question de recherche de la revue systématique

---

La question de recherche a été définie par la méthode PICO (Population, Intervention, Comparateur, « *Outcome* » ou issue), tel que recommandé par la Collaboration Cochrane (128). Les critères PICO établis pour la présente étude sont les suivants :

- Population :** Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique;
- Intervention :** Traitements standards du cancer du sein métastatique ou absence de traitement;
- Comparateurs :** Traitements standards du cancer du sein métastatique ou absence de traitement;
- Outcome (issue) :** Valeurs médianes de SG et SSP

---

#### 4.1.4 Recherche bibliographique

---

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée à partir des principales bases de données bibliographiques : MEDLINE, EMBASE, All EBM Reviews (*Database of Systematic Reviews, American College of Physician Journal Club, Database of Abstract of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database, and NHS Economic Evaluation Database*) et Current Contents.

Les mots clés suivants ont été utilisés pour les fins de la recherche bibliographique: *breast cancer, breast carcinoma, breast neoplasm, metastasis, advanced cancer, advanced breast neoplasm, advanced tumor, survival, disease progression, cancer survival, survival time, survival rate, progression, progression-free survival, time to progression, time to disease progression, recurrence-free survival, event-free survival, cause specific survival and survival analysis*. Plus précisément, la stratégie de recherche de la littérature est présentée à l'annexe 1.

Par ailleurs, une recherche de la littérature grise a été effectuée afin de recenser les études qui ne se trouvaient pas dans les bases de données, permettant ainsi de limiter l'introduction d'un biais de publication. À cet effet, les registres d'études cliniques (*ClinicalTrial.gov, IRISCTN registry (129, 130)*), les abrégés présentés à des conférences clés (*American Society of Clinical Oncology ; ASCO, European Society for Medical Oncology ; ESMO, Canadian Oncology Societies ; COS*) et les rapports d'agences réglementaires (Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé ; ACMTS, Santé Canada, *National Institute for Health and Clinical Excellence ; NICE*) ont été consultés. D'autre part, les listes bibliographiques des études incluses et des articles de revue pertinents ont également été révisées afin de repérer des études additionnelles.

---

#### 4.1.5 Sélection des études

---

Une première sélection a été réalisée à partir des titres et des abrégés des études recensées. Pour les études retenues, une sélection à partir d'un formulaire d'éligibilité a ensuite été effectuée afin d'identifier l'ensemble des études respectant les critères d'inclusion. Les critères d'éligibilité de la présente revue systématique sont présentés au tableau 3. Ces critères ont été définis en fonction de la question de recherche (critères PICO). Par ailleurs, une recherche de la littérature a été réalisée afin d'identifier les critères d'éligibilité couramment utilisés dans les études de corrélation entre une mesure intermédiaire de survie et la survie globale basées sur des données provenant de plusieurs essais cliniques. Tous les

critères d'éligibilité ont été revus et validés par une oncologue du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Le processus de sélection a été réalisé de façon indépendante par deux réviseurs à titre de validation. Les deux réviseurs (CB et MÈL) possèdent une expertise scientifique permettant l'analyse approfondie des articles recensés par la revue de la littérature. Lorsque des différences étaient observées au niveau de la sélection, les désaccords étaient résolus par consensus.

**Tableau 3. Critères d'éligibilité de la revue de la littérature – Étude 1**

Critères d'éligibilité – Étude 1
<ul style="list-style-type: none"><li>• Études cliniques randomisées;</li><li>• Études avec un minimum de 50 patientes par groupe de traitement;</li><li>• Études avec une population constituée de <math>\geq 80\%</math> de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique;</li><li>• Études visant à évaluer l'efficacité d'un traitement systémique du cancer du sein métastatique, en monothérapie ou en combinaison (inclusion de la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée; exclusion de la chirurgie et de la radiothérapie);</li><li>• Études dont les valeurs médianes de SG et de SSP/TPT sont disponibles;</li><li>• Études publiées en anglais ou en français entre 1990 et 2010;</li><li>• Études dont les articles complets sont disponibles (exclusion des études disponibles uniquement sous forme d'abrégé).</li></ul>



Il est à noter que, parmi les études sélectionnées, la SG médiane était toujours atteinte puisque cela constituait un critère de sélection des études. Par ailleurs, l'absence de « crossover » n'était pas un critère de sélection. Par contre, lorsque ce paramètre était rapporté, il a été considéré dans les caractéristiques de l'étude.

---

#### 4.1.6 Extraction des données

---

Les informations suivantes ont été extraites des études sélectionnées afin de permettre des analyses approfondies:

**Caractéristiques des études incluses:** auteurs, année de publication, nombre de patientes incluses, durée de suivi médiane (mois), traitement expérimental, ligne de traitement (traitements antérieurs avec de la chimiothérapie et / ou de l'hormonothérapie permis), possibilité pour les patients inclus dans le groupe contrôle de recevoir le traitement expérimental au moment de la progression (« *cross-over* »);

**Mesures de survie:** SG médiane (mois), SSP médiane (mois) ou TPT médian (mois), rapport de risque instantané (*hazard ratio* ; HR) et degré de signification pour la SG et la SSP/TPT;

**Caractéristiques des patientes incluses:** âge moyen, ethnicité, statut des récepteurs hormonaux (ER / PR, HER-2), statut de ménopause, score de performance, sites métastatiques, nombre de sites métastatiques et temps entre le diagnostic de stade IV et la randomisation.

L'extraction des données a été réalisée par deux réviseurs indépendants afin d'assurer la validation des données. Les désaccords ont été résolus par consensus.

---

#### 4.1.7 Évaluation de la qualité des études incluses

---

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée selon l'échelle de Jadad. L'échelle Jadad constitue l'instrument le plus fréquemment utilisé pour évaluer la qualité des études cliniques contrôlées randomisées (131). Cet instrument, développé et validé par Jadad et coll., est basé sur trois items directement reliés à la réduction de biais: 1) description de la méthode utilisée pour la randomisation ; 2) description de la méthode utilisée pour respecter le caractère double aveugle; 3) description des raisons d'exclusion et des pertes au suivi (132). L'échelle de Jadad permet l'obtention d'un score qui varie entre 0 (très faible qualité) et 5 (très grande qualité). Ainsi, le score de Jadad a été calculé pour chacune des études sélectionnées afin d'évaluer leur qualité méthodologique.

---

#### 4.1.8 Analyses statistiques

---

Dans un premier temps, une analyse de corrélation a été effectuée afin d'évaluer la relation entre la SSP/TPT médiane et la SG médiane. Pour cette analyse, chaque groupe à l'étude constituait une unité d'analyse. Un test de normalité (test de Kolmogorov-Smirnov) a tout d'abord été réalisé afin de vérifier que les données de survie associées à chacun des groupes à l'étude suivaient une distribution normale. Ensuite, la relation entre la SSP/TPT médiane et la SG médiane a été évaluée par le biais d'une analyse de corrélation de Pearson ou de Spearman, selon la normalité des données. Le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ) ou de Spearman ( $r_s$ ) a été calculé dans le but de mesurer la force de l'association entre la SSP/TPT médiane et la SG médiane. La force de l'association a été définie a priori ; les coefficients de corrélation se situant entre 0.00 et 0.19, 0.20 et 0.39, 0.40 et 0.59, 0.60 et 0.79 et  $\geq 0.80$  représentaient une association très faible, faible, modérée, forte et très forte, respectivement (133). Des analyses de sous-groupes ont également été effectuées afin de mesurer la force de l'association en fonction des différentes caractéristiques des études incluses. Plus précisément, les analyses de corrélation ont été réalisées pour les sous-groupes

suivants : l'année de publication (1990-1999 vs. 2000-2010), la définition de la mesure intermédiaire de survie (SSP vs. TPT), le type de traitement sous investigation (chimiothérapie, hormonothérapie et traitement ciblé en monothérapie ou en combinaison), les antécédents de chimiothérapie et d'hormonothérapie, l'âge moyen des patientes (<60 ans vs. ≥ 60 ans), le statut des récepteurs hormonaux ER, PR et HER-2, le statut de ménopause (pré-ménopause vs. péri- ou post-ménopause), le score ECOG (score ECOG de 0 vs. score ECOG de 1), le site métastatique principal (os vs. tissus mous vs. viscères) et le nombre de sites métastatiques (1 site vs. 2 sites vs. ≥3 sites métastatiques).

Dans un deuxième temps, la relation entre l'effet d'un traitement sur la SSP/TPT et l'effet d'un traitement sur la SG a été évaluée. Pour cette analyse, chaque étude constituait une unité d'analyse. L'effet de traitement correspondait à la différence absolue entre les valeurs médianes de SSP/TPT et celles de SG du groupe expérimental et du groupe contrôle. Lorsqu'il y avait plus de deux groupes dans une même étude, le groupe expérimental était comparé à un groupe contrôle choisi de façon aléatoire afin d'éviter l'analyse de données corrélées. La force de l'association entre l'effet de traitement sur la SSP/TPT ( $\Delta$  SSP /  $\Delta$  TPT) et l'effet de traitement sur la SG ( $\Delta$  OS) a été mesurée en calculant le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ) ou de Spearman ( $r_s$ ), selon la normalité des données. Pour cette analyse, la différence absolue entre les valeurs médianes de SSP/TPT et celles de SG a été considérée pour estimer l'effet de traitement. D'autres options auraient pu être envisagées notamment les valeurs moyennes de SSP/TPT et de SG, mais cette mesure était très rarement rapportée. Par ailleurs, il aurait été tout aussi adéquat de considérer les HRs pour évaluer l'effet de traitement sur la SSP/TPT et sur la SG.

Par ailleurs, une analyse exploratoire a été effectuée dans le but de développer un modèle prédictif de la SG à partir des données de SSP, permettant ainsi d'estimer les effets d'un nouveau traitement anticancéreux sur la SG en s'appuyant sur ses effets sur la SSP/TPT. Les traitements subséquents et la possibilité de « *crossover* » après la progression du cancer ont une très grande influence sur la SG et ces informations sont très peu rapportées dans les essais cliniques. La présence de « *crossover* » est d'autant plus préoccupante dans la mesure où elle affecte non seulement la mesure de SG, mais également l'estimation de l'effet de

traitement sur la SG. Bien que les traitements subséquents affectent la SG, leur impact sur l'effet de traitement est minimal étant donné que le choix des traitements subséquents ne diffère généralement pas entre les groupes à l'étude. Ainsi, une analyse de régression a été réalisée en utilisant uniquement les études ayant démontré un effet de traitement statistiquement significatif tant au niveau de la SSP/TTP que de la SG. Cette approche s'appuie sur l'hypothèse que l'influence du « *crossover* » est plus petite lorsqu'un effet de traitement significatif est démontré tant au niveau de la SSP/TTP que de la SG, rendant ainsi la réalisation d'analyses de régression possible. Une droite de régression linéaire simple a été établie selon l'équation  $\Delta SG = \beta_0 + \beta_1(\Delta SSP / \Delta TPT)$ . De plus, un coefficient de détermination ( $R^2$ ) a été estimé afin d'évaluer la proportion de la variance de  $\Delta SG$  expliquée par la variance de  $\Delta SSP / \Delta TPT$ .

Pour l'ensemble des analyses statistiques, la SG correspondait au temps entre la randomisation et le décès (toutes causes confondues) alors que la SSP et la TPT correspondaient au temps entre la randomisation et la survenue d'une progression de la tumeur ou d'un décès et au temps entre la randomisation et la survenue d'une progression de la tumeur seulement, respectivement. Étant donné que les définitions de SSP et de TPT étaient rapportées de manière interchangeable dans les études recensées, les analyses ont été effectuées en combinant ces deux mesures intermédiaires. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics (version 19) et ont été pondérées par le nombre de patients. Pour les fins des analyses, des tests statistiques bilatéraux ont été utilisés, avec un degré de signification (erreur  $\alpha$ ) de 0.05.

## **4.2 Étude 2 : Revue systématique des évaluations économiques en cancer avancé ayant intégré des mesures intermédiaires de survie**

---

### *4.2.1 Objectifs*

---

L'objectif principal de la deuxième étude était d'évaluer, à partir d'une revue systématique de la littérature, les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques réalisées dans un contexte de cancer avancé. Plus précisément, les objectifs spécifiques de cette étude consistaient à :

1. Réaliser une revue systématique de la littérature afin de recenser l'ensemble des évaluations économiques en cancers avancés ayant intégré des mesures intermédiaires de survie afin d'obtenir des ratios coût-efficacité de type \$ / AVS et \$ / QALY ;
2. Évaluer l'utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancers avancés ;
3. Identifier et analyser les approches méthodologiques utilisées afin de réaliser des évaluations économiques de type coût-efficacité (\$/AVS) et coût/utilité (\$/QALY) en cancers avancés en l'absence de données de SG.

### *4.2.2 Hypothèses de recherche*

---

Il était attendu que différentes méthodes puissent être utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie telles que la SSP dans les évaluations économiques de type coût-efficacité (\$/AVS) et coût/utilité (\$/QALY) réalisées dans un contexte de cancers avancés ou métastatiques.

---

#### 4.2.3 Question de recherche de la revue systématique

---

Une revue systématique de la littérature a été réalisée conformément aux plus récentes lignes directrices, le « *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines* » et le « *Center for Review and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care* » (134, 135). La question de recherche de la présente revue systématique a été formulée selon la méthode PICO (Population, Intervention, Comparateur, « *Outcome* » ou issue), tel que recommandé par la Collaboration Cochrane (128). Les critères PICO suivants ont été définis:

**Population :** Patients atteints d'un cancer avancé ou métastatique;  
**Intervention :** Traitements anticancéreux, soins de support ou placebo;  
**Comparateurs :** Traitements anticancéreux, soins de support ou placebo;  
**Outcome (issue) :** Évaluations économiques de type coût-efficacité et coût-utilité présentant des ratios exprimés en termes de \$ / AVS ou \$ / QALY

---

#### 4.2.4 Recherche bibliographique

---

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée à partir des principales bases de données bibliographiques, MEDLINE et EMBASE, afin de recenser l'ensemble des évaluations économiques pertinentes à la question de recherche, publiées entre janvier 2003 et octobre 2013. Par ailleurs, une recherche bibliographique sur Pubmed a été effectuée dans le but d'identifier les études récentes publiées entre octobre 2012 et octobre 2013 n'ayant pas été indexées dans MEDLINE.

Plusieurs mots clés ont été utilisés pour les fins de la recherche bibliographique: *cost-effectiveness analysis, cost-benefit analysis, cost-utility analysis, economic, cost(s), quality-adjusted life year(s), neoplasm metastasis, advanced cancer, advanced neoplasm, metastasis,*

*metastatic cancer*, et *metastatic neoplasm*. Par ailleurs, une recherche de la littérature grise a été effectuée notamment à partir des abrégés présentés à des conférences clés (ISPOR) dans le but d'identifier les études qui ne se retrouvaient pas dans les bases de données, permettant ainsi de limiter l'introduction d'un biais de publication. D'autre part, les listes bibliographiques des études incluses et des articles de revue pertinents ont été révisées afin de repérer des études additionnelles. Une description détaillée de la stratégie de recherche de la littérature est présentée à l'annexe 3.

---

#### 4.2.5 Sélection des études

---

Dans un premier temps, la sélection des études a été réalisée à partir des titres et des abrégés des études recensées. Ensuite, pour les études retenues, une sélection à partir d'un formulaire d'éligibilité a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des études respectant les critères d'inclusion.

Seules les évaluations économiques ayant utilisé une mesure intermédiaire de survie, notamment la SSP, TPT, TRO et TET, étaient éligibles. Par ailleurs, pour être sélectionnées, les études devaient être des évaluations économiques visant à évaluer la relation coût-efficacité ou coût-utilité des traitements anticancéreux, des soins de support ou du placebo en termes de coût par AVS ou de coût par QALY, respectivement. La présente revue systématique se concentrait sur les études publiées dans un journal révisé par les pairs et disponibles sous forme d'articles complets. Les études étaient exclues si les traitements d'intérêt ou comparatifs étaient des modalités utilisées pour le dépistage, le diagnostic ou la stadification d'un cancer avancé ou s'ils étaient des traitements de support utilisés pour soulager les symptômes du cancer, tels que les antiémétiques ou les bisphosphonates. D'autre part, les rapports d'évaluations des technologies de la santé produits par NICE et publiés dans le journal « *Pharmacoeconomics* » étaient inclus, alors que les évaluations des technologies de la santé n'ayant pas été publiées dans un journal révisé par les pairs étaient exclues. Les

critères d'éligibilité de cette revue systématique ont été définis a priori et sont présentés au tableau 4.

Le processus de sélection a été réalisé par deux réviseurs indépendants afin d'assurer une meilleure validation. Lorsque des différences étaient observées au niveau de la sélection, les désaccords étaient résolus par consensus.

**Tableau 4. Critères d'éligibilité de la revue de la littérature – Étude 2**

Critères d'éligibilité – Étude 2
<ul style="list-style-type: none"><li>• Évaluations économiques portant sur des patients atteints d'un cancer avancé ou métastatique;</li><li>• Évaluations économiques dont les interventions à l'étude sont des traitements anticancéreux, des soins de support ou un placebo;</li><li>• Analyses coût-efficacité ou coût-utilité dont les résultats sont exprimés en termes de ratios coût par AVS ou coût par QALYs;</li><li>• Évaluations économiques ayant utilisé un marqueur intermédiaire de survie comme mesure d'efficacité des traitements évalués (ex. PFS, TPT, TRO, TET);</li><li>• Évaluations économiques publiées en anglais ou en français entre janvier 2003 et octobre 2013 ;</li><li>• Études publiées dans un journal révisé par les pairs dont les articles complets sont disponibles.</li></ul>



---

#### 4.2.6 Extraction des données

---

Pour chaque étude sélectionnée, plusieurs informations ont été extraites en utilisant un formulaire d'extraction prédéfini.

**Caractéristiques des évaluations économiques:** Auteurs, année de publication, source de financement, pays, type d'évaluation économique (coût-efficacité ou coût-utilité), population à l'étude (type de cancer étudié), traitement ou intervention d'intérêt, traitement(s) comparatif(s), ligne de traitement, perspective de l'analyse, horizon temporel, description des coûts inclus, description du modèle économique et résultats de l'analyse (ratio coût efficacité incrémental ou ratio coût-utilité incrémental) ;

**Intégration de la mesure intermédiaire de survie:** Type de mesure intermédiaire utilisée, utilisation de la mesure intermédiaire de survie, sources de SG, méthodes utilisées afin d'intégrer la mesure intermédiaire de survie lorsque les données de SG ne sont pas disponibles ou sont de faible qualité.

L'extraction des données a été réalisée de façon indépendante par deux réviseurs différents pour des fins de validation. Les désaccords ont été résolus par consensus.

---

#### 4.2.7 Évaluation de la qualité des études incluses

---

Une évaluation sommaire de la qualité méthodologique des études incluses a été réalisée selon la grille d'évaluation proposée par Drummond et al, un outil largement utilisé pour évaluer la qualité des évaluations économiques (136). Plus précisément, la qualité des

études incluses était évaluée sur la base qu'elles étaient conformes pour permettre une extraction des données exhaustive.

---

#### *4.2.8 Synthèse et analyse des données*

---

Afin de fournir un aperçu complet des caractéristiques des évaluations économiques en cancers avancés publiées au cours des dix dernières années, des statistiques descriptives ont tout d'abord été effectuées. L'utilisation des mesures intermédiaires de survie et leur intégration dans les évaluations économiques en cancers avancés ont ensuite été évaluées et analysées. De plus, les méthodes employées afin de réaliser des évaluations économiques de type coût-efficacité (\$/AVS) et coût/utilité (\$/QALY) en l'absence de données de SG ont été identifiées, regroupées en catégories et comparées.

### **4.3 Étude 3 : Développement d'un modèle pharmacoéconomique générique en cancer du sein métastatique**

---

---

#### *4.3.1 Objectifs*

---

Le troisième volet de mon projet de doctorat avait comme objectif de développer un modèle pharmacoéconomique générique intégrant les mesures intermédiaires de survie et permettant l'évaluation économique de nouveaux médicaments anticancéreux dans le traitement du cancer du sein métastatique dans un contexte canadien. De plus, cette étude visait à tester et valider le modèle en évaluant sa capacité à répliquer des résultats similaires à ceux obtenus dans d'autres évaluations économiques en cancer du sein métastatique.

---

### 4.3.2 Hypothèses de recherche

---

Pour cette étude, nous avons émis l'hypothèse qu'il était possible de développer un outil méthodologique global canadien permettant l'intégration des mesures intermédiaires de survie et l'estimation de l'ensemble des coûts et des effets sur la santé associés à de nouveaux traitements en cancer du sein métastatique. Il était assumé qu'une telle approche globale permettrait d'uniformiser l'évaluation économique des traitements en cancer du sein métastatique.

Ainsi, il était attendu que le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique permettrait d'éviter que les différences observées dans les résultats d'évaluations économiques en cancer du sein métastatique soient uniquement dues à des différences au niveau de paramètres extrinsèques tels que les valeurs d'utilité et les coûts associés aux effets indésirables.

---

### 4.3.3 Type d'évaluation économique

---

Le développement de ce modèle générique a été effectué en respectant les plus récentes « *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada* » proposées par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (123).

Le modèle générique a été développé afin de permettre la réalisation d'évaluations économiques de type coût-utilité exprimées en termes de coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY). Selon les lignes directrices proposées par l'ACMTS, les analyses de type coût-utilité devraient être privilégiées lorsque l'intervention d'intérêt a une incidence sur la qualité de vie du patient et sur la durée de vie (123). Dans un contexte de cancer du sein métastatique, les traitements anticancéreux et les autres interventions de santé ont un impact

direct sur la qualité de vie et la survie des patientes atteintes de cette maladie. Ainsi, les analyses coût-utilité constituent une évaluation économique de choix dans le développement du modèle générique à l'étude.

---

#### *4.3.4 Population à l'étude*

---

La population à l'étude est constituée de femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique et elle possède les mêmes caractéristiques que l'ensemble des femmes atteintes de ce type de cancer au Canada. Plus précisément, l'âge des patientes à l'entrée dans le modèle (56 ans) a été estimé à partir d'une large étude rétrospective canadienne réalisée chez des femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein métastatique entre 1970 et 2013 (137). Cette étude, réalisée à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, avait comme objectif d'évaluer la survie et les caractéristiques des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique sur une période de plus de 40 ans. Selon les résultats de leur étude, l'âge moyen au diagnostic était de 56 ans et 69% des patientes avaient un statut hormonal dépendant. Par ailleurs, aucune amélioration significative de la SG n'a été observée entre 1970 et 2013, mais une augmentation significative du délai entre le diagnostic initial de cancer du sein métastatique et la progression a été notée au cours de la même période.

---

#### *4.3.5 Traitement d'intérêt et comparateurs*

---

Le modèle a été développé afin permettre l'évaluation de la relation coût-efficacité de différents traitements systémiques du cancer du sein métastatique tels que les agents de chimiothérapie, les hormonothérapies et les thérapies biologiques, utilisés seuls ou en combinaison. Une combinaison d'au plus de quatre agents anticancéreux est permise, et ce, tant pour le traitement d'intérêt que pour les traitements comparatifs.

Selon les lignes directrices proposées par l'ACMTS, le traitement comparatif doit constituer l'intervention la plus susceptible d'être remplacée dans la pratique courante par l'intervention d'intérêt si celle-ci était adoptée (123). Ainsi, les comparateurs à l'étude sont les traitements anticancéreux les plus fréquemment utilisés en pratique courante, c'est-à-dire les plus susceptibles d'être remplacés par l'intervention d'intérêt. Le choix d'un bon comparateur dépend entre autres de la nature de l'intervention d'intérêt (ex. agents de chimiothérapie, hormonothérapie ou traitement biologique) et de la ligne de traitement.

---

#### *4.3.6 Perspective et horizon temporel*

---

En conformité avec les lignes directrices de l'ACMTS, une perspective du système de soins canadien a été adoptée (123).

Par ailleurs, un horizon temporel correspondant à la vie entière des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a été adopté. Selon les lignes directrices proposées par l'ACMTS, « *l'horizon doit être suffisamment long pour saisir toutes les différences significatives entre l'intervention et les comparateurs sur les plans des coûts et des résultats* » (123). Étant donné que les traitements anticancéreux ont un impact direct sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, le choix d'un horizon temporel couvrant leur vie entière est justifié.

---

#### *4.3.7 Caractéristiques du modèle*

---

Le modèle générique a été développé dans le but de refléter le plus réalistement possible l'évolution de la maladie, les manifestations cliniques de même que les conséquences et l'utilisation des ressources associées aux traitements sous évaluation. Étant donné la présence d'états de santé récurrents dans un contexte de cancer métastatique et le choix d'un long horizon temporel, le développement d'un modèle de Markov est privilégié. Les modèles

de Markov constituent un outil puissant en évaluation économique pour représenter des processus complexes et aléatoires impliquant des transitions entre différents états de santé à travers le temps (138).

Le modèle de Markov à l'étude, appelé le « *Global Pharmacoeconomics of Metastatic Breast Cancer (GPMBC)* », est composé de 3 états de santé : la préprogression, la post-progression et le décès. Les cycles de Markov, qui déterminent quand les transitions d'un état de santé à un autre peuvent se produire, possèdent une durée d'un mois. Initialement, l'ensemble des patientes se trouvent dans l'état de santé associé à la préprogression et peuvent ensuite se retrouver dans les autres états de santé du modèle. Plus précisément, à chaque cycle de Markov, les patientes peuvent rester dans l'état de santé associé à la préprogression, transiter vers l'état de santé associé à la post-progression suite à une progression de la maladie ou décéder. Une fois que le cancer a progressé, les patientes peuvent rester dans l'état de santé associé à la post-progression ou elles peuvent décéder. Par ailleurs, durant le premier cycle de Markov, les patientes peuvent développer des effets indésirables associés à leur traitement en fonction des incidences rapportées dans les essais cliniques de phase III. La structure du modèle est présentée à la figure 1 de l'étude 3.

Les hypothèses du modèle sont les suivantes :

- Les soins médicaux prodigués en préprogression de même que les soins médicaux prodigués en post-progression sont identiques pour l'ensemble des groupes à l'étude;
- Une période de 6 mois de soins de fin de vie est considérée pour chaque patient qui entre dans l'état de santé associé à la post-progression;
- Aucun gaspillage des thérapies intraveineuses n'est considéré;
- La survenue d'effets indésirables est considérée durant le premier cycle de Markov;

- Le risque de mortalité observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avant la progression de la maladie est assumé comme étant similaire à celui observé dans la population générale;
- Étant donné que les courbes de survie incluent généralement la mortalité reliée aux effets indésirables sévères, les décès causés par un effet indésirable ne sont pas considérés;
- Le chevauchement possible des coûts associés à la prise en charge des effets indésirables n'est pas considéré. Chaque coût est considéré de façon indépendante. Il en est de même pour les pertes d'utilités associées aux effets indésirables;
- L'arrêt de traitement à la suite d'un effet indésirable n'est pas considéré;
- Les patientes qui développent des effets indésirables progressent au même taux que celles qui ne développent pas d'effets indésirables.

Lors de l'élaboration du protocole de recherche, l'ensemble des paramètres globaux et des hypothèses du modèle a été validé par une oncologue et une pharmacienne spécialisée en oncologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Elles ont également offert leur soutien tout au long de l'étude. Par ailleurs, les conseils d'une deuxième pharmacienne spécialisée en oncologie du CHUM ont également permis de valider les paramètres inclus dans le modèle générique.

---

#### *4.3.8 Paramètres d'efficacité*

---

Les paramètres d'efficacité utilisés dans ce modèle sont spécifiques aux traitements sous évaluation et sont généralement tirés des essais cliniques pivots. Les transitions entre les différents états de santé du modèle ont été déterminées à partir des données de SSP et de SG associées aux traitements sous investigation. Plus spécifiquement, le modèle a été développé afin de pouvoir utiliser, d'une part, les données de SSP pour estimer les transitions entre les états de santé associés à la pré-progression et à la progression du cancer, et d'autre part, les

données de SG pour estimer les transitions menant au décès. Par ailleurs, les probabilités de transition entre les états de santé associés à la préprogression et au décès ont été estimées à partir des tables de mortalité de la population générale au Canada les plus récentes (139), selon l'hypothèse que le taux de mortalité des patients en préprogression est comparable à la mortalité toute cause de la population générale.

Seuls les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été pris en compte puisqu'ils sont plus sujets à engendrer des coûts et à affecter la qualité de vie des patientes. Les effets indésirables considérés dans le modèle sont la neutropénie fébrile, la diarrhée / toxicité gastro-intestinale, les nausées et vomissements, les réactions cutanées / érythrodermie palmo-plantaire, les stomatites / mucites, la fatigue, la perte de cheveux, les infections / chocs septiques, la neuropathie, l'œdème périphérique, la douleur / arthralgie / myalgie, l'anémie, la thrombocytopénie et les réactions allergiques. Afin d'identifier les effets indésirables à inclure dans le modèle, les monographies de plusieurs médicaments anticancéreux en cancer du sein métastatiques, toutes classes confondues, ont été consultées. Une liste d'effets indésirables a ensuite été établie. Selon les conseils d'un groupe d'experts formé d'une oncologue et d'une pharmacienne spécialisée en oncologie, les effets indésirables pertinents ont été retenus.

---

#### *4.3.9 Paramètres de coûts*

---

Les coûts inclus dans le modèle à l'étude sont ceux associés à l'acquisition des traitements anticancéreux, à l'administration des traitements anticancéreux, à la survenue d'effets indésirables, au suivi médical et aux soins de support prodigués en fin de vie. Les coûts inclus sont exprimés en dollars canadiens. Par ailleurs, les estimations de coût effectuées avant 2015 sont ajustées selon la composante de santé de l'Indice des prix à la consommation (140).



Les coûts d'acquisition des traitements anticancéreux sont déterminés en fonction de leur voie d'administration (voie orale vs intraveineuse). En effet, les coûts mensuels des traitements administrés par voie orale sont estimés en assumant une dose quotidienne alors que les coûts mensuels des traitements administrés par voie intraveineuse sont estimés en fonction du nombre et de la durée des cycles de traitement. Le modèle permet à l'utilisateur de définir le coût unitaire de chaque traitement sous évaluation et de choisir le nombre (jusqu'à 16 cycles) et la durée des cycles de traitement (21 ou 28 jours).

Les coûts associés à l'administration des traitements anticancéreux sont basés sur les soins prodigués par les médecins, les infirmières et les pharmaciens de même que sur les coûts fixes associés à l'entretien et à l'exploitation des installations. Plus précisément, une visite médicale avec un oncologue est prise en compte à chaque cycle de traitement chez les patientes dont le cancer n'a pas progressé et qui reçoivent un traitement intraveineux. De plus, les coûts associés à la charge de travail des infirmières et des pharmaciens sont basés sur le temps qu'ils consacrent à l'administration des traitements anticancéreux et sur les plus récents taux horaires canadiens (141, 142). Afin d'estimer le temps qu'ils consacrent pour l'administration des traitements en cancer du sein métastatique, les protocoles d'administration ont été obtenus à partir du formulaire des médicaments de l'Ontario, le « *Cancer Care Ontario Drug Formulary* » (143). Des temps moyens ont été calculés pour l'ensemble des traitements standards du cancer du sein. D'autre part, les coûts fixes associés à l'entretien et à l'exploitation des installations sont basés sur les résultats d'une analyse de coûts réalisée dans un centre hospitalier du Québec (144). Aucun coût d'administration n'a été considéré pour les traitements oraux puisqu'ils peuvent être pris à la maison.

Les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables de grade 3-4 proviennent de l'outil « *Ontario Case Costing Initiative (OCCI)* » (145) ou de la littérature, selon la disponibilité des données. L'OCCI est une initiative du ministère de la Santé de l'Ontario qui fournit notamment des coûts moyens par patient d'hospitalisation, de chirurgie ou de soins ambulatoires spécifiques à différents diagnostics. Lorsque non disponibles par l'entremise de

l'outil OCCI, les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables ont été estimés en calculant la moyenne des coûts rapportés dans les études canadiennes publiées. Les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables sont incorporés au modèle durant le premier cycle de Markov et sont mesurés en fonction de l'incidence des effets indésirables, spécifiques à chacun des traitements sous évaluation.

Les coûts associés au suivi médical et aux examens médicaux sont basés sur les plus récentes sources canadiennes (146, 147). Plus précisément, une visite médicale de suivi avec un médecin généraliste et un oncologue de même qu'un examen hématologique complet sont considérés à tous les trois mois pour les patientes en préprogression et à tous les mois pour les patientes en post-progression. Ces modalités de suivi sont généralement observées dans les études en oncologie et peuvent être modifiées par l'utilisateur. Aucune hospitalisation ou visite à l'urgence n'est considérées durant la période de suivi, autres que celles associées aux effets indésirables et aux soins de support prodigués en fin de vie.

Finalement, les coûts associés aux soins de support prodigués en fin de vie proviennent d'une étude canadienne réalisée par Walker et *al.* (148). Dans cette étude, les coûts médicaux directs associés aux six derniers mois de vie ont été mesurés en fonction du site du cancer. Ces coûts sont basés sur les visites médicales, les visites à l'urgence, les médicaments, les soins à domicile, les unités de soins intensifs, les hôpitaux de soins chroniques et de réadaptation et les centres d'accueil.

---

#### 4.3.10 Paramètres d'utilité

---

Afin d'estimer les valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle, une revue exhaustive de la littérature a été réalisée à partir de la base de données bibliographique MEDLINE. Étant donné que la qualité de vies des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique est grandement affectée en fin de vie, l'utilité associée aux soins de support

prodigués les six derniers mois de vie a également été considérée chez les patientes en post-progression. Par ailleurs, les pertes d'utilité associées aux effets indésirables ont été prises en compte durant le premier cycle de Markov. La revue de la littérature a permis d'identifier plusieurs études rapportant des valeurs d'utilité pour les différents paramètres inclus dans le modèle. Lorsque plusieurs valeurs d'utilité étaient disponibles pour un même paramètre, une moyenne pondérée par le nombre de répondants a été calculée.

---

#### *4.3.11 Variabilité et incertitude*

---

Le modèle générique a été développé afin de permettre la réalisation d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. De nombreux paramètres notamment les valeurs d'efficacité, d'utilité et de coûts font l'objet des analyses de sensibilité, et ce, dans le but d'évaluer la robustesse des résultats de l'analyse principale.

---

#### *4.3.12 Actualisation*

---

Afin de tenir compte de la préférence temporelle des individus, une actualisation des coûts et des QALYs estimés après la première année est effectuée en utilisant un taux d'actualisation de 5%, ce qui est conforme aux recommandations des lignes directrices canadiennes (123).

---

#### *4.3.13 Résultats anticipés*

---

Le modèle à l'étude permet de calculer le coût total et le nombre de QALYs total associés aux alternatives comparées. Les résultats de l'analyse principale sont présentés sous forme de ratio coût-utilité incrémental (RCUI), calculé comme suit:

RCUI	=	$\frac{\Delta C}{\Delta \text{QALYs}}$	=	$\frac{C(\text{intervention d'intérêt}) - C(\text{comparateur})}{\text{QALYs}(\text{intervention d'intérêt}) - \text{QALYs}(\text{comparateur})}$
------	---	--	---	---

où  $\Delta C$  correspond à la différence de coûts entre les alternatives et  $\Delta \text{QALYs}$  correspond à la différence de QALYs entre les alternatives.

---

#### 4.3.10 Validation du modèle

---

Afin de s'assurer que le modèle développé est en mesure de répliquer les résultats d'une étude existante, une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier une évaluation économique canadienne réalisée dans un contexte de cancer du sein métastatique. À cet effet, une analyse de type coût-utilité réalisée par Delea et al. a été identifiée et utilisée pour des fins de validation (149). Cette étude vise à évaluer la relation coût-efficacité, exprimée en termes de coût par QALY, du lapatinib en combinaison avec le letrozole offert en première ligne de traitement chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux positifs (HR+) et HER-2 positifs (HER2+), et ce, en comparaison avec d'autres traitements standards du cancer du sein métastatique HR+/HER2+ (letrozole seulement, trastuzumab plus anastrozole, anastrozole seulement). La validation consiste à analyser les résultats obtenus par le modèle générique et à les comparer à ceux rapportés dans l'étude de Delea et al.

Les paramètres d'efficacité utilisés pour la validation du modèle ont été tirés de deux essais cliniques pivots (études TANDEM et EGF30008) et d'une comparaison indirecte (37, 150, 151). Plus spécifiquement, les courbes de survie sans progression et de survie globale Kaplan Meier associées au letrozole seulement ont été extraites de l'étude EGF30008. Afin d'extrapoler les courbes de survie, la qualité d'ajustement de différents modèles paramétriques a été évaluée en utilisant le logiciel Reliasoft Weibull++. Le modèle de Weibull

a été retenu puisqu'il offrait le meilleur ajustement. La fonction de Weibull était exprimée comme suit :  $S[t] = \exp(-\lambda t^\gamma)$ , où  $t$  représente le temps depuis l'initiation du traitement. La survie sans progression et la survie globale associées aux autres traitements sous évaluation ont été estimées en utilisant les rapports des risques instantanés (« *hazard ratios* ») rapportés dans la littérature (37, 150, 151). Par ailleurs, l'incidence des effets indésirables de grade 3-4 associée au lapatinib en combinaison avec le letrozole et celle associée aux comparateurs ont été tirées des études TANDEM et EGF30008 (37, 150).

Les coûts d'acquisition du lapatinib, du letrozole et de l'anastrozole ont été tirés de la Liste des médicaments couverts par le régime général d'assurance médicament du Québec et ont été mesurés en fonction des dosages et des fréquences d'administration observées dans les essais cliniques pivots (152). Le coût d'acquisition du trastuzumab a été fourni par le fabricant, tel qu'indiqué dans l'étude réalisée par Delea et al. Ce coût a été estimé en fonction d'une dose standard pour une patiente avec un poids de 65 kg et une taille de 1,64 m, ce qui correspond à une surface corporelle de 1,72 m<sup>2</sup>. L'hypothèse de poids et de taille a été tirée d'une évaluation économique réalisée par Dedes et al. dans un contexte du cancer du sein métastatique très similaire à celui de notre étude (153).

Des ratios coût-utilité incrémentaux ont été calculés pour les comparaisons suivantes : lapatinib plus letrozole vs. letrozole seulement, lapatinib plus letrozole vs. trastuzumab plus anastrozole, et lapatinib plus letrozole vs. anastrozole seulement. Des analyses de sensibilité exhaustives ont été réalisées afin de connaître l'impact de l'incertitude sur les résultats de la validation du modèle. Dans un premier temps, des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées en faisant varier de façon individuelle les paramètres clés du modèle entre des bornes inférieures et supérieures. Les paramètres soumis aux analyses de sensibilité déterministes étaient l'âge à l'entrée dans le modèle, l'incidence et les coûts des effets indésirables, les coûts d'acquisition des traitements sous évaluation, les coûts associés à la pré- et à la post-progression, les coûts associés aux soins de support prodigués en fin de vie, le taux d'actualisation, les valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle et les pertes

d'utilité associées aux effets indésirables. Les résultats des analyses de sensibilité déterministes ont été présentés sous la forme de diagrammes de Tornado. Dans un deuxième temps, des analyses de sensibilité probabilistes ont été réalisées selon la méthode Monte-Carlo, et ce, en utilisant le logiciel Oracle Crystal Ball, version 11.1.1.1.00. L'ensemble des paramètres du modèle a été varié de façon simultanée selon des distributions de probabilité prédéfinies, pour un total de 10 000 simulations de Monte-Carlo. Des distributions de probabilité gamma et bêta ont été utilisées lorsque possible pour les paramètres de coût et d'utilité respectivement, alors qu'autrement, des distributions triangulaires ont été utilisées. Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes ont été présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité.

## CHAPITRE 5 : RÉSULTATS

---

## 5.1 Article 1

---

---

---

### **Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer**

---

Beauchemin C, Cooper D, Lapierre MÈ, Yelle L, Lachaine J.

Publié dans le *OncoTargets and Therapy* 2014; 7 : 1101-10 (154)



## ABSTRACT

**Background:** Progression-free survival (PFS) and time to progression (TTP) are frequently used to establish the clinical efficacy of anti-cancer drugs. However, the surrogacy of PFS/TTP for overall survival (OS) remains a matter of uncertainty in metastatic breast cancer (mBC). This study assessed the relationship between PFS/TTP and OS in mBC using a trial-based approach.

**Methods:** A systematic literature review was conducted according to the **PICO** method: **Population** consisted of women with mBC; **Interventions** and **Comparators** were standard treatments for mBC or best supportive care; **Outcomes** of interest were median PFS/TTP and OS. A correlation analysis between median PFS/TTP and OS was first performed and subgroup analyses were conducted to explore possible reasons for heterogeneity. Then, the relationship between the treatment effect on PFS/TTP and OS was assessed. The treatment effect on PFS/TTP and OS was quantified by the absolute difference of median values. Linear regression analysis was also conducted to predict the effects of a new anticancer drug on OS on the basis of its effects on PFS/TTP.

**Results:** A total of 5,041 studies were identified and 144 fulfilled the eligibility criteria. There was a statistically significant relationship between median PFS/TTP and OS across included trials ( $r=0.428$ ;  $p<0.01$ ). Correlation coefficient for the treatment effect on PFS/TTP and OS was estimated at 0.427 ( $p<0.01$ ). The obtained linear regression equation was:  $\Delta OS = -0.088$  (95% CI, -1.347 to 1.172) + 1.753 (95% CI, 1.307 to 2.198) \*  $\Delta PFS$  ( $R^2 = 0.86$ ).

**Conclusion:** Results of this study indicate a significant association between PFS/TTP and OS in mBC, which may justify the use of PFS/TTP in the approval for commercialization and reimbursement of new anticancer drugs in this cancer setting.

**Keywords:** Progression-free survival, time to progression, surrogate endpoint, metastatic breast cancer

## 1. INTRODUCTION

Improvement in overall survival (OS) has historically been considered as the gold standard for assessing clinical benefits of a new anticancer drug in the context of advanced cancers. OS, defined as the time from randomization to time of death from any cause, represents a universally accepted endpoint given its objectivity, its clinical relevance and its ease of interpretation (3, 4). However, OS may be affected by the use of subsequent-line therapies after disease progression, which makes it difficult to assess the impact of only one treatment on survival. OS may also be influenced by the confounding effect of crossover therapy, as many clinical trials allow patients in the control arm to receive the experimental treatment after disease progression for ethical reasons. Moreover, OS requires trials with an extended follow-up period, which as a result, leads to a substantial increase in costs and time before approval of a new anticancer drug (3, 5, 155).

In an effort to overcome limitations associated with OS, surrogate endpoints based on tumor assessment have been accepted as prognostic indicators of clinical benefits for drug approval (156). During the past decades, several anticancer drugs have been approved for commercialization based on surrogate endpoints other than OS (72, 73). Progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to objective tumor progression or death, and time to progression (TTP), defined as the time from randomization to objective tumor progression only, are commonly used alternate endpoints for OS in clinical trials of advanced cancers. According to the Food and Drug Administration (FDA), PFS represents a preferred regulatory endpoint because it includes deaths due to tumor progression or adverse drug events (51). PFS and TTP are attractive alternative endpoints for clinical trials because they are not influenced by subsequent or crossover therapies received after disease progression, they are generally based on objective and quantitative assessment, and they require smaller sample size and shorter follow-up periods to detect significant differences between treatments compared with OS trials (3, 51). However, these endpoints are subject to assessment bias especially in open-label trials and, more importantly, they are not validated as adequate surrogates for OS in all cancer settings (51).

According to Hughes et al, there is a hierarchy of information to consider when validating a potential surrogate endpoint: “1) a biological rationale for surrogacy, 2) demonstration of the prognostic value of the surrogate endpoint in untreated patients and 3) in treated patients and 4) demonstration across randomized comparisons that differences in the effect of randomized treatments on the surrogate endpoint are associated with the corresponding differences in the effects on the clinical endpoint of interest” (84). During the past years, many efforts were made to validate PFS as a surrogate endpoint for OS in different cancer settings, including advanced colorectal cancer, advanced breast cancer, advanced non-small cell lung cancer, advanced ovarian cancer, non-Hodgkin’s lymphoma, advanced gastric cancer, glioblastoma multiforme, and metastatic prostate cancer (157, 158). Although the surrogacy of PFS for OS has been established in advanced colorectal cancer, the validation of this surrogate endpoint remains a matter of controversies in other cancer settings, such as in metastatic breast cancer (mBC) (46). Therefore, the aim of the present study is to assess the relationship between PFS/TTP and OS in mBC using a trial-based approach.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### Systematic literature review

A systematic review of the literature was conducted according to the **PICO** method: **P**opulation consisted of women with mBC; **I**nterventions and **C**omparators were standard treatments for mBC or best supportive care; **O**utcomes of interest were median PFS and median OS. A structured literature search was performed using electronic databases such as MEDLINE (1950-2010), EMBASE (1980-2010), All EBM Reviews (including Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physician Journal Club, Database of Abstract of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database, and NHS Economic Evaluation Database), and Current Content (1993-2010). The following keywords were used for search: “breast cancer”, “breast carcinoma”, “breast neoplasm”, “metastasis”, “advanced cancer”, “advanced breast neoplasm”, “advanced tumor”, “survival”, “disease progression”, “cancer survival”, “survival time”, “survival rate”, “progression”, “progression-free survival”, “time

*to progression*”, “*time to disease progression*”, “*recurrence-free survival*”, “*event-free survival*”, “*cause specific survival*” and “*survival analysis*”. Grey literature was searched in order to limit publication bias. More specifically, clinical trials registries, abstracts from key annual meetings, and reports from regulatory agencies were reviewed for relevance. As well, reference lists of included articles and relevant systematic reviews were screened to identify additional publications.

The literature search was performed to identify randomized clinical trials of mBC therapy reporting both median PFS or TTP and median OS. Search was limited to studies with a sample size of at least 50 patients per treatment group that were published in English or French between January 1990 and April 2010. Studies were excluded if less than 80% of the patient sample had a metastatic disease, if treatment under investigation included surgery or radiotherapy, and if full-text article was not available. All eligibility criteria were defined a priori.

Titles were initially screened for relevance. Then, abstracts of studies potentially meeting the eligibility criteria were reviewed. Finally, full-text articles were obtained for studies deemed eligible for inclusion according to the abstract and were assessed using a pre-defined eligibility form. When more than one publication was retrieved for the same trial, the most recent article was selected. For each study selected for inclusion, the following information was extracted: first author, year of publication, sample size, median PFS or TTP, median OS, definition of surrogate endpoint, mean age, median follow-up, type of treatment under investigation, prior treatments for mBC, ER, PR, and HER2 receptor status, menopausal status, performance score, metastatic sites, and number of metastatic sites. The allowance for patients in the control arm to crossover to the experimental treatment after progression was also extracted. Data extraction was performed according to the intention-to-treat population. Study selection and data extraction were performed by two independent reviewers in order to ensure appropriate validation. Disagreement between reviewers was discussed and resolved by consensus. Study quality assessment was carried out using the Jadad scale, a widely used tool for evaluating the methodological quality of clinical trials (131).

### Statistical analysis

The validation of PFS/TTP as a surrogate endpoint for OS in mBC relies on two main conditions. First, both PFS/TTP and OS endpoints must be correlated, and second, the treatment effect on PFS/TTP and OS must also be correlated. Once these conditions are fulfilled, a prediction model for the effects of a new anticancer drug on OS based on its effects on PFS/TTP can be built.

In the present study, a correlation analysis between PFS/TTP and OS was first performed to determine if these measures could be considered as valid surrogate endpoints for OS. For this analysis, each treatment arm provided one observation. All observations were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. The relationship between PFS/TTP and OS was evaluated using Pearson's product-moment correlation or Spearman's rank correlation, depending if observations followed a normal distribution. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were calculated to examine the degree of association between both measures of survival. Degrees of association were defined a priori; correlation coefficients ranging from 0.00 to 0.19, 0.20 to 0.39, 0.40 to 0.59, 0.60-0.79, and superior to 0.8 were considered to represent a very weak, a weak, a moderate, a strong, and a very strong association respectively (159). Subgroup analyses were also conducted to explore possible reasons for heterogeneity. Then, the relationship between the treatment effect on PFS/TTP and the treatment effect on OS was assessed. For this analysis, each study was analyzed as a unit. The treatment effect on PFS/TTP and OS was measured in terms of the absolute difference of medians. For studies that included more than two treatment arms, the experimental arm was compared to a randomly chosen control arm within the same study in order to avoid the analysis of correlated data. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were calculated to evaluate the degree of association between the treatment effect on PFS/TTP ( $\Delta$  PFS/ $\Delta$  TTP) and OS ( $\Delta$  OS), according to the normality of the data.

Linear regression analysis was conducted in an attempt to predict the effects of a new anticancer drug on OS on the basis of its effects on PFS/TTP. For this analysis, only studies that presented a statistically significant difference in both PFS/TTP and OS between treatment

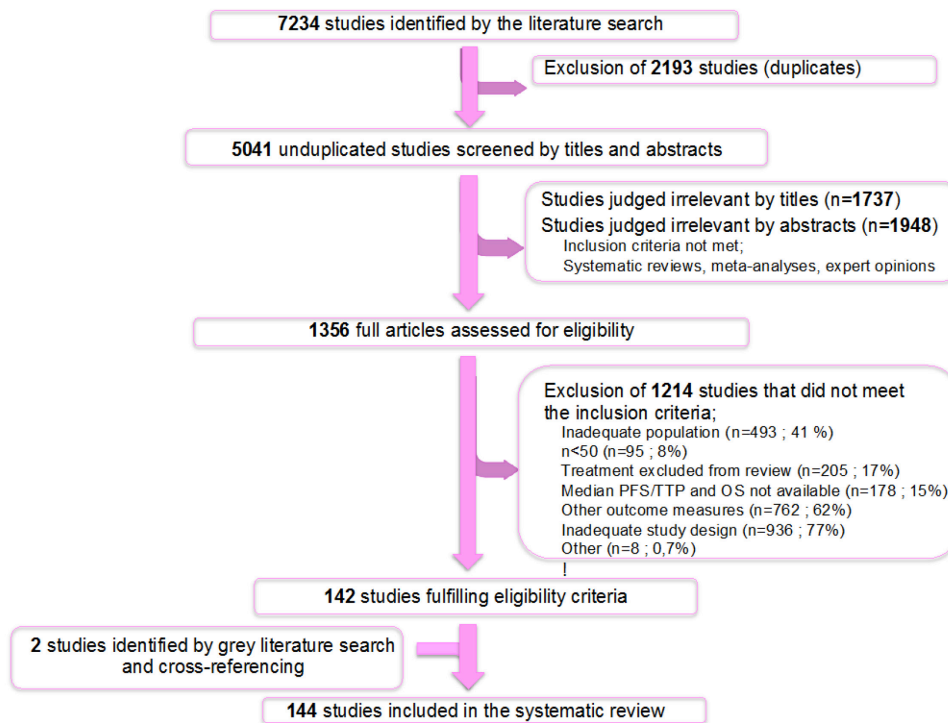
arms were used in order to build a prediction model, minimizing the potential bias due to the influence of subsequent or crossover therapy after progression. The coefficient of determination ( $R^2$ ) was calculated to measure the proportion of variance in  $\Delta$  OS explained by the variance in  $\Delta$  PFS/ $\Delta$  TTP.

For all statistical analyses, OS was defined as the time from randomization to time of death from any cause whereas PFS and TTP were defined as the time from randomization to objective tumor progression or death and the time from randomization to objective tumor progression respectively. Parametric statistical analyses were weighted by trial sample size. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 19). Statistic tests were two-sided and levels of significance were 0.05.

### **3. RESULTS**

#### *Trials included in the analysis*

A total of 5,041 potentially relevant studies were identified through the literature search, of which 1,356 full-text articles were assessed using a pre-defined eligibility form. Of these studies, 142 fulfilled the eligibility criteria and 2 additional relevant studies were retrieved through grey literature search and cross-referencing, leading to an inclusion of 144 studies (figure 1). Selected studies included 315 treatment arms, which represents 43,459 patients with mBC (Supplemental file, Table S1).



**Figure 1. Flow chart of studies included in the systematic review of the literature**

A detailed description of study characteristics is presented in table 1. In brief, mean patient age ranged from 41 to 69 years of age, with a majority of patients aged from 50 to 59 years. Type of therapy under investigation was mostly chemotherapy, used as monotherapy or as a combination therapy. Biological therapy was assessed in approximately 10% of included studies. More specifically, anti-HER2 therapy was given in all studies that included patients with a confirmed positive HER2 expression. In most selected studies, included patients were postmenopausal and had a favorable performance status. Overall, the methodological quality of included studies was considered good, as more than 70% of studies had a Jadad score  $\geq 3$ .

**Table 1. Characteristics of studies included in the analysis**

Characteristics of selected studies	% of selected studies
Year of publication	
1990-1994	16.0%
1995-1999	25.0%
2000-2004	28.5%
2005-2010	30.6%
Definition of surrogate endpoint	
PFS	49.3%
TTP	49.3%
Inconsistent definition	1.4%
Possibility for crossover after progression	
Yes	37.5%
No	19.4%
Subsequent therapy after progression given at physician's discretion	6.9%
Not reported	36.1%
Type of therapy under investigation	
Chemotherapy (monotherapy)	20.1%
Hormone therapy (monotherapy)	15.3%
Biological therapy (monotherapy) *	2.1%
Anti-HER2 therapy	2.1%
Anti-VEGF therapy	0%
Combination with chemotherapy	43.1%
Combination including hormone therapy	11.1%
Combination including biological therapy*	8.3%
Anti-HER2 combination	0.7%
Anti-HER2 plus chemotherapy	4,9%
Anti-HER2 plus hormone therapy	1,4%
Anti-VEGF plus chemotherapy	1,4%
Prior chemotherapy for metastatic disease allowed	
Yes	29.9%
No	61.8%
Not reported	8.3%



Characteristics of selected studies	% of selected studies
Prior hormone therapy for metastatic disease allowed	
Yes	52.8%
No	11.1%
Not reported	36.1%
Mean patient age	
40-49 years of age	5.6%
50-59 years of age	64.6%
60-69 years of age	23.6%
Mean age not reported	6.3%
mBC phenotypes based on ER/PR receptor status	
Studies with a predominance of patients with ER/PR+ **	38.9%
Studies with a predominance of patients with ER-/PR-	1.4%
Studies with a predominance of patients with ER/PR unknown	9.7%
ER/PR status not reported	50.0%
mBC phenotypes based on HER2, ER and PR receptor status	
Studies with HER2+, ER/PR any *** as a selection criteria	6.9%
Studies with a predominance of patients with HER2+, ER/PR+ **	3.5%
Studies with a predominance of patients with HER2+, ER-/PR-	1.4%
Studies with a predominance of patients with HER2-, ER/PR any***	5.6%
Studies with a predominance of patients with HER2-, ER/PR+ **	4.9%
Studies with a predominance of patients with HER2-, ER-/PR-	0.0%
HER2, ER/PR status not reported	86.1%
Menopausal status	
Studies with a predominance of patients with premenopausal status	2.8%
Studies with a predominance of patients with peri or postmenopausal status	57.6%
Menopausal status not reported	39.6%
ECOG performance score	
Studies with a predominance of patients with ECOG score 0	37.5%
Studies with a predominance of patients with ECOG score 1	27.1%
Studies with a predominance of patients with ECOG score 0-1; as reported	6.9%
ECOG performance score not reported	28.5%

Characteristics of selected studies	% of selected studies
<b>Dominant metastatic site</b>	
Studies with a predominance of patients with bone metastases as a dominant site	13.2%
Studies with a predominance of patients with soft tissue metastases as a dominant site	9.0%
Studies with a predominance of patients with visceral metastases as a dominant site	69.4%
Studies with a predominance of patients with another dominant site	0.7%
Dominant metastatic site not reported	7.6%
<b>Number of metastatic sites</b>	
Studies with a predominance of patients with 1 metastatic site	12.5%
Studies with a predominance of patients with 2 metastatic sites	22.9%
Studies with a predominance of patients with $\geq 3$ metastatic sites	16.0%
Number of metastatic sites not reported	48.6%
<b>Jadad score</b>	
Jadad score 1	0.7%
Jadad score 2	28.5%
Jadad score $\geq 3$	70.8%

Abbreviations: PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

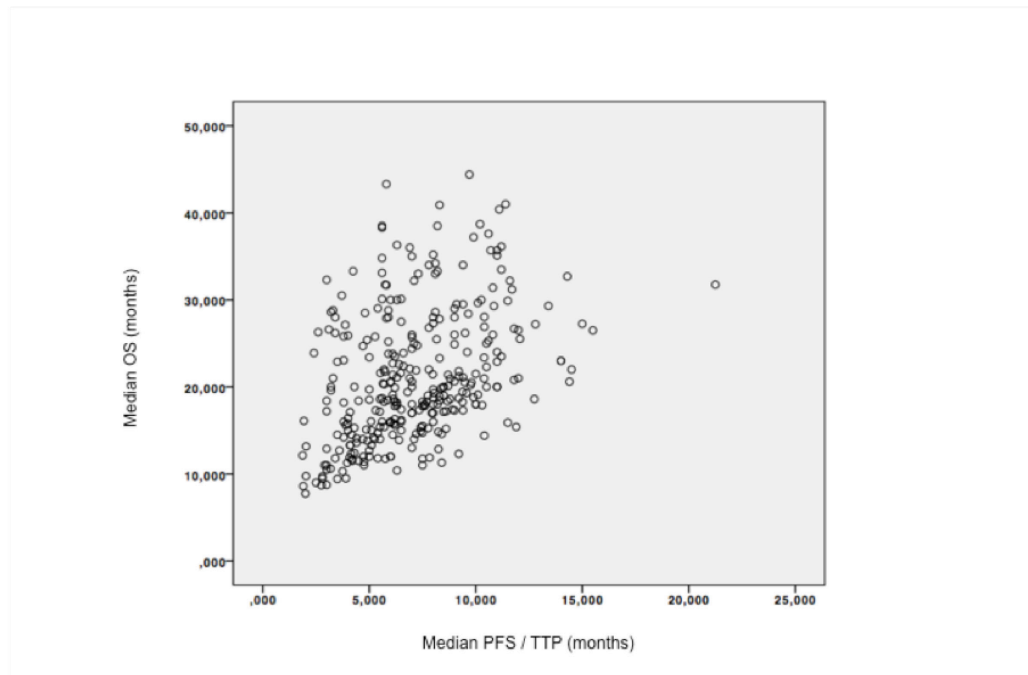
\* Biological therapy includes Anti-HER2 therapy (trastuzumab, lapatinib or canertinib) and Anti-VEGF therapy (bevacizumab)

\*\* ER/PR+ is defined as ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR+

\*\*\* ER/PR any includes ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR+, ER-/PR- and ER/PR unknown

### Correlation between median PFS/TTP and median OS

There was a significant relationship between PFS/TTP and OS across trials (figure 2). The unweighted Spearman correlation coefficient for the PFS/TTP and the OS was 0.428 ( $p \leq 0.01$ ), which corresponds to a moderate association according to pre-defined criteria.



**Figure 2. Correlation between median PFS (months) and median OS (months) in metastatic breast cancer. Each circle corresponds to a treatment arm. PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; OS, overall survival**

Results of subgroup analyses are presented in table 2. The correlation between PFS/TTP and OS was higher for studies published after year 2000 ( $r=0.537$ ;  $p \leq 0.01$ ). Moreover, analyses according to the definition of surrogate endpoint showed that the correlation is higher for studies using PFS as an endpoint ( $r=0.523$ ;  $p \leq 0.01$ ) compared to those using TTP ( $r=0.307$ ;  $p \leq 0.01$ ), which may be explained by the inclusion of deaths in the PFS definition. Analysis of the impact of type of therapy under investigation showed a greater association between PFS/TTP and OS in studies evaluating chemotherapy single agent ( $r=0.575$ ;  $p \leq 0.01$ ) or in combination ( $r=0.632$ ;  $p \leq 0.01$ ) compared with those evaluating

hormone therapy (non significant r). A statistically significant correlation was found in studies evaluating combination with a biological therapy ( $r=0.662$ ;  $p\leq 0.01$ ), and that even if analysis was performed on a small number of studies. Moreover, correlations tended to be higher in studies assessing subsequent-line therapy, as higher correlation coefficients were obtained especially when prior chemotherapy for mBC was allowed ( $r=0.596$ ;  $p\leq 0.01$ ). Lastly, correlations were greater for studies with a predominance of patients with visceral metastases ( $r=0.547$ ;  $p\leq 0.01$ ) or  $\geq 3$  metastatic sites ( $r=0.729$ ;  $p\leq 0.01$ ).

**Table 2. Correlation analyses between median PFS/TTP and median OS according to characteristics of selected trials**

Characteristics of selected studies	Number of observations	Spearman correlation coefficient	p-value
Year of publication			
1990-1999	130	0.248	$\leq 0.01$
2000-2010	185	0.537	$\leq 0.01$
Definition of surrogate endpoint			
PFS	154	0.523	$\leq 0.01$
TTP	157	0.307	$\leq 0.01$
Type of therapy under investigation			
Chemotherapy (monotherapy)	80	0.575	$\leq 0.01$
Hormone therapy (monotherapy)	63	0.201	NS
Biological therapy (monotherapy)	6	0.714	NS
Combination with chemotherapy	131	0.632	$\leq 0.01$
Combination including hormone therapy	21	0.391	NS
Combination including biological therapy	14	0.662	$\leq 0.01$
Prior chemotherapy for metastatic disease allowed			
Yes	92	0.596	$\leq 0.01$
No	198	0.310	$\leq 0.01$
Prior hormone therapy for metastatic disease allowed			
Yes	169	0.346	$\leq 0.01$
No	35	-0.015	NS
Mean patient age			
40-59.9 years of age	225	0.560	$\leq 0.01$
60-69.9 years of age	71	0.377	$\leq 0.01$

Characteristics of selected studies	Number of observations	Spearman correlation coefficient	p-value
mBC phenotypes based on ER/PR receptor status <sup>†</sup>			
ER/PR+ *	125	0.346	≤0.01
ER-/PR-	3	1.000	NS
ER/PR unknown	32	0.629	≤0.01
mBC phenotypes based on HER2, ER and PR receptor status <sup>†</sup>			
HER2+, ER/PR any **	23	0.665	≤0.01
HER2+, ER/PR+ *	10	0.418	NS
HER2+, ER-/PR-	3	1.000	NS
HER2-, ER/PR any **	16	0.726	≤0.01
HER2-, ER/PR+ *	14	0.771	≤0.01
HER2-, ER-/PR-	0	N/A	N/A
Menopausal status <sup>†</sup>			
Premenopausal status	8	0.167	NS
Peri or postmenopausal status	169	0.347	≤0.01
ECOG performance score <sup>†</sup>			
ECOG score 0	114	0.334	≤0.01
ECOG score 1	90	0.385	≤0.01
Dominant metastatic site <sup>†</sup>			
Bone metastases as a dominant site	44	-0.060	NS
Soft tissue metastases as a dominant site	21	0.114	NS
Visceral metastases as a dominant site	217	0.547	≤0.01
Number of metastatic sites <sup>†</sup>			
1 metastatic site	42	0.259	NS
2 metastatic sites	68	0.183	NS
≥3 metastatic sites	59	0.729	≤0.01

Abbreviations: PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

<sup>†</sup> Analyses were performed according to predominance in included studies, as described in Table 1.

\* ER/PR+ is defined as ER+/PR+, ER+/PR- or ER-/PR+

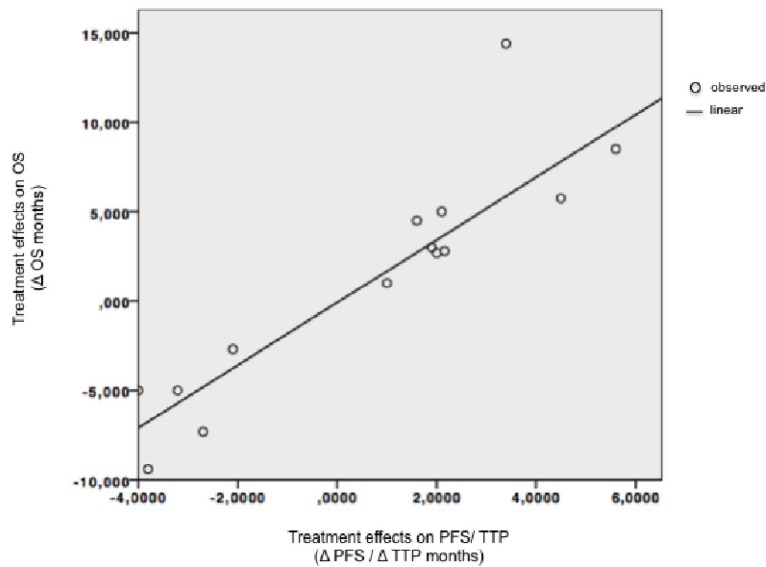
\*\* ER/PR any includes ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR+, ER-/PR- and ER/PR unknown

### Correlation between treatment effect on PFS/TTP and OS

For the correlation analysis between treatment effect on PFS/TTP and OS, pair-wise treatment comparisons from each study were analyzed as a unit. A total of 149 pair-wise treatment comparisons were included for analysis when multiple-arm trials were considered. A significant relationship between differences in median PFS/TTP and differences in median OS was seen within trials. The unweighted Spearman correlation coefficient was estimated at 0.427 ( $p \leq 0.01$ ), corresponding to a moderate association according to pre-defined criteria.

### Regression analysis between treatment effect on PFS/TTP and OS

In total, 14 studies presented a statistically significant difference in both PFS/TTP and OS between treatment arms. Results of the linear regression analysis indicated a strong association between differences in median PFS/TTP and differences in median OS (figure 3). The regression equation was  $\Delta \text{OS} = -0.088$  (95% CI, -1.347 to 1.172) +  $1.753$  (95% CI, 1.307 to 2.198) \*  $\Delta \text{PFS/TTP}$ , with a proportion of variation explained ( $R^2$ ) of 0.86. For example, results of the regression analysis predict that a difference in median PFS/TTP of 5, 10, 15, and 20 months would translate into a difference in median OS of 8.7, 17.4, 26.2, and 35.0 months respectively.



**Figure 3. Linear relationship between the treatment effect on PFS/TTP ( $\Delta$  PFS/ $\Delta$  TTP) and the treatment effect on OS ( $\Delta$  OS). Each study was analyzed as a unit. PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; OS, overall survival;  $\Delta$  PFS, treatment effect on PFS;  $\Delta$  TTP, treatment effect on TTP;  $\Delta$  OS, treatment effect on OS**

#### 4. DISCUSSION

During the past decades, several new anticancer drugs have shown promising results in terms of efficacy by extending PFS or TTP in patients with mBC. However, it becomes more and more difficult to demonstrate the clinical benefits of a new anticancer drug in terms of OS possibly due to the confounding effect of the subsequent or crossover therapy after progression and the substantial loss of follow-up leading to low statistical power to detect clinically relevant differences in OS. Moreover, use of PFS or TTP remains an important challenge in the economic evaluation of anticancer drugs. From an economic standpoint, OS is considered as a preferred efficacy measure because it enables the conduct of cost-effectiveness analyses and cost-utility analyses expressed in terms of cost per life-year gained (LYG) and cost per quality-adjusted life year (QALY) respectively. Therefore, studies assessing the relationship between PFS/TTP and OS were needed to confirm that this endpoint is a valid

surrogate for OS, thus justifying its use in the reimbursement of new oncology drugs and allowing a better access to effective anticancer therapies.

Validating PFS as a surrogate endpoint for OS in advanced cancer remains a substantial challenge. In fact, several factors may significantly affect the correlation between PFS and OS, especially the number of effective subsequent regimens and the possibility of crossover to the investigational therapy after disease progression. According to Broglio et al who evaluated the impact of post-progression survival (PPS) on the surrogacy of PFS for OS, the correlation between PFS and OS becomes hardly reliable as PPS lengthens (160). The availability of effective subsequent treatments after disease progression plays therefore an important role in the association between both endpoints, because a long post-progression period adds randomness that attenuates the ability to detect OS benefits. This was observed in the present analysis, as the correlation between PFS/TTP and OS was stronger in studies assessing second-line and later chemotherapy. Moreover, because crossover from control arm to the investigational arm might reduce the difference in OS between study arms, the predefined sample size of studies allowing crossover at disease progression might become insufficient to statistically detect the reduced difference in OS. As opposed to the extraction of other parameters that left no room for interpretation, the extraction of data on crossover from control arm to the investigational arm was based on subjective assessment. Indeed, few trials clearly reported the possibility for crossover therapy in the description of the study design. Therefore, in order to avoid a misleading analysis, correlation between PFS and OS according to crossover status was not assessed.

The assessment of the relationship between PFS/TTP and OS in mBC is highly relevant considering the substantial incidence of the disease and the large number of anticancer drugs approved for this indication over the past years. Moreover, mBC is associated with a limited life expectancy, with only one fifth of patients surviving up to 5 years (18). Because the duration of PPS has been proven to greatly impact the surrogacy of PFS/TTP for OS, it was even more relevant to assess the relationship between endpoints in the metastatic setting, as opposed to an earlier stage of the disease. According to a literature review by Saad et al, the average median PPS observed in advanced breast cancer trials was estimated at 13.6



months, with significantly longer PPS in hormone therapy trials compared with chemotherapy trials (20.5 vs. 11.4 months respectively;  $p < 0.001$ ).<sup>(155)</sup> These relatively short durations of PPS therefore reinforce the significance of assessing the relationship between PFS/TTP and OS in the specific context of mBC.

Based on previous studies, the surrogacy of PFS/TTP for OS in the context of mBC has not been clearly established. A meta-regression by Hackshaw et al, which included trials assessing first-line combination anthracycline chemotherapy for mBC, reported a significant linear association between treatment effect on TTP and OS ( $R^2 = 0.56$ ;  $p < 0.001$ ) (103). Moreover, a positive relationship between progression and survival was reported in a trial-based analysis by Sherrill et al. Based on the results of 67 trials, these authors estimated an unweighted Pearson correlation coefficient between treatment effect on TTP ( $HR_{TTP}$ ) and OS ( $HR_{OS}$ ) at 0.46 (105). A significant relationship between endpoints was also obtained in a meta-regression analysis including anthracycline or taxane-based chemotherapy trials (104). Despite the small number of included studies,  $HR_{PFS}$  was shown to be a statistically significant predictor for  $HR_{OS}$  for both anthracycline and taxane-based chemotherapy, with  $R^2$  of 0.49 and 0.35 respectively. Burzykowski et al also found a moderate association between PFS/TTP and OS based on individual patient data from 11 randomized trials comparing an anthracycline with a taxane regimen as a first-line treatment for mBC. However, the authors found a poor and imprecise relationship between treatment effects on PFS/TTP and OS and concluded that the relationship was insufficiently strong to claim surrogacy (107). As well, Maturaba et al investigated the surrogacy of PFS for OS in 3<sup>rd</sup>-line setting for chemo-resistant mBC and found no significant association between PFS and OS (108). However, the authors claim that this result may be due to the fact that, in the 3<sup>rd</sup>-line treatment setting, OS almost overlap PPS which means that the treatment effects on PFS is too weak to affect OS. In brief, although previous studies have shown a tendency towards surrogacy of PFS for OS, published results remained controversial. The present analysis, which is distinguishable from previous work because of the exhaustiveness of study selection, confirms the previously reported tendency towards surrogacy.

An exhaustive and rigorous systematic literature review was conducted to retrieve clinical trials relevant for the assessment of the relationship between PFS/TTP and OS in mBC. Indeed, several literature databases were consulted; an exhaustive search of the grey literature was performed to limit publication bias; study selection and data extraction were performed by two independent reviewers to ensure adequate validation; and study quality assessment was carried out to illustrate variations among included studies. A 20-year time period was covered in order to retrieve a large number of studies reporting both PFS/TTP and OS endpoints. Such a long time frame provided a good overview of the relationship between endpoints. Moreover, a transparent methodology was used, which could be replicated to evaluate the surrogacy of PFS/TTP for OS in other cancer settings.

This study has several limitations. First, mostly due the long time frame of the present systematic review, differences in inclusion criteria and patient characteristics were observed across included trials, thus limiting the possibility to perform correlation analyses on a homogeneous group of patients. However, extensive subgroup correlation analyses were performed to identify potential source of heterogeneity. Also, definitions of PFS and TTP were not consistent across trials. All-cause mortality was often included in studies using TTP as a primary or secondary outcome, which by definition, should be done only for PFS outcome. Therefore, considering the heterogeneity of reported definitions, PFS and TTP outcomes were combined for the purpose of the analysis. This may however have diluted the association between PFS/TTP and OS. Moreover, very few studies clearly described the use of subsequent treatments or crossover therapy after disease progression. Lack of detailed information on post-progression therapy may have had a substantial impact on the overall relationship between PFS/TTP and OS and on the regression model predicting the effects of a new anticancer therapy on OS based on its effects on PFS/TTP. In addition, parametric statistical analyses were weighted by trial sample size, however, nonparametric analyses such as Spearman's correlations were not weighted because of the impossibility to weight data converted to ranks. Nevertheless, an exploratory analysis indicated that very similar results were obtained when weighted and unweighted Pearson's correlation analyses were performed. Thus, the impact of not weighting Spearman's rank correlation analyses was considered minimal. Furthermore, in the present study, the relationship between PFS/TTP and OS was

assessed using a trial-based approach. This approach has been proposed by several authors and has been largely used in the assessment of surrogate endpoints (161-163). Because this method takes into account the results of several clinical trials instead of a single trial, it provides high statistical power to detect a potential surrogate endpoint. However, when a trial-based approach is taken, the individual patient data is usually not available, thus limiting the possibility to assess the surrogacy of an endpoint accounting for potential confounding variables such as family history, smoking status, and exercise level. Buyse and Molenberghs proposed that the validation of a surrogate endpoint should be based, on the one hand, at the individual-level, and on the other hand, at the trial-level (83). In other words, they suggested to assess the correlation between endpoints at the individual-level and the correlation between treatment effect on these endpoints at the trial-level. Because individual patient data were not available for the completion of this study, the former analysis could not be performed. Therefore, an analysis taking into account information about patients that may act as potential confounders was not feasible. However, in the current analysis, only randomized controlled trials were included, which minimizes the impact of potential confounders on the results. Although the trial-based approach remains a method of choice to validate a surrogate endpoint, further assessment of the association between PFS/TTP and OS using individual patient data would be of great interest in order to ensure a thorough validation.

In conclusion, findings of this study may have important clinical implications for the treatment of mBC. The present work points toward a statistically significant relationship between PFS/TTP and OS in the context of mBC. This may justify the use of PFS/TTP in the approval for commercialization and reimbursement of new anticancer drugs in mBC, thus allowing a better access to effective anticancer drugs and ultimately improving patient survival.

## **5. ACKNOWLEDGEMENTS / DISCLOSURE**

The authors thank Marc Dorais for the biostatistical support. The authors would also like to acknowledge the significant contribution of Nathalie Letarte. The authors have no

financial conflict of interest. This work was supported by the “*Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS)*”, the Canadian Institutes for Health Research (CIHR), and the “*Fonds de recherche en santé du Québec*” (FRSQ). This study was conducted independently of the sponsor as part of a doctoral research project. The funding sources had no role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of the data, and in the writing or the submission of the manuscript.

## 5.2 Article 2

---

---

---

**Use of intermediate endpoints in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer and methods adopted when suitable overall survival data are not available**

---

---

Beauchemin C, Lapierre ME, Letarte N, Yelle L, Lachaine J.

Publié dans le *Pharmacoeconomics*, 2016 (164)

## **ABSTRACT**

**Objectives:** This study assessed the use of intermediate endpoints in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer and the methodological approaches adopted when overall survival (OS) data are unavailable or of limited use.

**Methods:** A systematic literature review was conducted to identify economic evaluations of treatments for advanced cancer published between 2003 and 2013. Cost-effectiveness and cost-utility analyses expressed in cost per life-year gained and cost per quality-adjusted life-year using an intermediate endpoint as an outcome measure were eligible. Characteristics of selected studies were extracted and comprised: population, treatment of interest, comparator, line-of-treatment, study perspective, and time horizon. Use of intermediate endpoints and methods adopted when OS data were lacking were analyzed.

**Results:** In total, 7,219 studies were identified and 100 fulfilled the eligibility criteria. Intermediate endpoints mostly used were progression-free survival and time to progression, accounting for 92% of included studies. OS data were unavailable for analysis in nearly 25% of economic evaluations. In the absence of OS data, studies most commonly assumed an equal risk of death for all treatment groups. Other methods included use of indirect comparison based on numerous assumptions, use of a proxy for OS, consultation with clinical experts, and use of published external information from different treatment settings.

**Conclusion:** Intermediate endpoints are widely used in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer in order to estimate OS. Currently, different methods are used in the absence of suitable OS data and the choice of the appropriate method depends on many factors including the data availability.

## **KEY POINTS FOR DECISION MAKERS**

- While an increasing number of clinical trials in advanced cancer are using surrogate markers as primary endpoints, it is challenging to perform robust economic evaluations in the absence of suitable OS data.
- This review provides a comprehensive overview of the use of intermediate clinical endpoints in economic evaluations of anticancer drugs and highlights the methodological approaches adopted when OS data are not available or of limited use.
- Currently, different methods are used to estimate the cost-effectiveness of new anticancer drugs in the absence of OS data and the choice of the appropriate method depends on many factors including the availability of data.
- Among all methodological approaches adopted in the absence of OS data, assuming an equal risk of death after disease progression for all treatment groups appears to be a preferred method.

## 1. INTRODUCTION

Considering the growing incidence of cancer and the need for accelerated access to effective cancer treatments, the choice of a clinically relevant endpoint in oncology trials becomes more and more crucial. Historically, overall survival (OS) has been considered as the gold standard for measuring the clinical efficacy of new oncology products due to its objectivity, clinical relevance, and ease of interpretation. However, demonstration of clinical efficacy in terms of OS is challenging due to the potential confounding effect of subsequent or crossover therapies received after disease progression. Moreover, the assessment of OS benefit often requires large sample sizes and extended follow-up periods, which as a result may delay the approval of new anticancer drugs (3, 5, 64, 165). Because approval based on improved OS can take several years, use of intermediate clinical endpoints can significantly hasten patient access to promising new treatments.

Use of intermediate endpoints in clinical trials is attractive because such endpoints are available earlier than OS and may not be affected by subsequent or crossover therapies received after disease progression. Progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to objective tumor progression or death, and time to progression (TTP), defined as the time from randomization to objective tumor progression only, are frequently used in clinical trials of advanced cancer. According to the United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicine Agency (EMA), PFS is an accepted regulatory endpoint to support drug approval in many cancer settings (166, 167). As a result, use of OS as a primary endpoint for assessing new anticancer drugs has decreased during the last few years, whereas a growing trend toward use of intermediate clinical endpoints such as PFS and TTP has been observed. According to an analysis of randomized controlled trials of systemic therapies in breast cancer, colorectal cancer, and non-small cell lung cancer published between 1975 and 2009, use of PFS or TTP as a primary endpoint increased from 0% in the period from 1975 to 1984, to 2% (1985 to 1994), 7% (1995 to 2004), and 26% in the most recent years (2005 to 2009) (55, 75). Moreover, a study by Saad and colleagues indicated that among 58 clinical trials in advanced breast cancer published between 2000 and 2007, PFS and TTP were the most commonly used primary endpoints, while OS was used as a primary



endpoint in only 1 of 58 trials (76). In 2012, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Support Unit conducted a review on the relationship between PFS/TTP and OS in advanced or metastatic cancer. Results of this review indicated that, although the majority of included studies found a positive correlation between endpoints for individual patients, individual trial arms and the treatment effect between trial arms, the degree of the correlation varied greatly by cancer type and was not even consistent within a single type of cancer (86).

From a regulatory perspective, an increasing number of anticancer drugs were approved based on clinical trials reporting improvements in PFS or TTP, without showing a corresponding OS benefit. Delaying disease progression has become an efficacy measure accepted by oncology stakeholders, even though OS gains may not be statistically significant. According to a review of oncology and haematology drug product approvals by the FDA between 2005 and 2007, nearly 23% of indications for new anticancer drugs were approved based on PFS or TTP (55, 73). Another study indicated that in the context of metastatic breast cancer, PFS was the primary endpoint in 60% of the clinical trials that supported drug approval by the FDA and the EMA from 2000 to 2012, whereas OS was the primary endpoint in only 24% of the trials (50). Furthermore, in addition to having a substantial impact on anticancer drug approval, intermediate endpoints are also used to support oncology drug funding recommendations. A recent study reviewed the reimbursement recommendations for cancer products made by two Canadian health technology assessment agencies, the *Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux* (INESSS) for the province of Quebec and the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) for the other provinces, alongside those made by NICE in the United Kingdom. Results of this study indicated that, from 2002 to 2013, positive recommendations were mostly based on intermediate endpoints like PFS and that, across all agencies, evidence of OS gain was not needed for a positive recommendation (74).

Use of intermediate endpoints such as PFS or TTP poses a significant challenge in the economic evaluation of anticancer drugs. From an economic standpoint, OS is a preferred clinical endpoint as it enables the conduct of cost-effectiveness and cost-utility analyses

expressed in terms of cost per life-year gained (LYG) and cost per quality-adjusted life-year (QALY), respectively. While most clinical trials in advanced cancer are using surrogate markers as primary endpoints, it is challenging to perform robust economic evaluations when OS data are not available or of limited use. Therefore, this study aims to assess, on the one hand, the use of intermediate endpoints in cost-effectiveness and cost-utility analyses of anticancer drugs, and on the other hand, to analyze the methodological approaches adopted when OS data are unavailable or of poor quality.

## **2. METHODS**

### ***2.1 Literature search***

A systematic literature review was conducted according to a predefined protocol based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines and the Center for Review and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare (134, 135). The review question was established using the PICO framework (population, interventions, comparators, outcomes). Economic evaluations eligible for analysis had the following characteristics: population consisted of patients with advanced cancer; interventions and comparators were standard treatments for advanced cancer or best supportive care (BSC); outcomes of interest were cost-effectiveness or cost-utility analyses expressed in terms of cost per LYG and cost per QALY that used an intermediate endpoint as an outcome measure.

A structured literature search was performed using electronic databases MEDLINE (1946 -October 2013) and EMBASE (1974 - October 2013). PubMed was also searched from October 2012 to October 2013 to ensure that more recent studies not yet indexed for MEDLINE were identified. The keywords used for search were “*cost-effectiveness analysis*”, “*cost-benefit analysis*”, “*cost-utility analysis*”, “*economic*”, “*cost(s)*”, “*quality-adjusted life year(s)*”, “*neoplasm metastasis*”, “*advanced cancer*”, “*advanced neoplasm*”, “*metastasis*”, “*metastatic cancer*”, and “*metastatic neoplasm*”. The search was limited to studies that were

published in a peer-reviewed journal, in English or French, between January 2003 and October 2013. Additional publications were identified by hand searching reference lists of included economic evaluations and relevant systematic reviews. Full details of the literature search are presented in electronic supplementary material (Supplemental file 1).

## ***2.2 Study selection***

Studies were initially selected based on titles and abstracts. Full-text articles of studies deemed eligible according to the abstract were then reviewed using a predefined eligibility form. Only economic evaluations that used an intermediate endpoint such as PFS, TTP, response rate (RR), time to treatment failure (TTF), and recurrence-free survival (RFS) as an outcome measure were eligible for analysis. The included studies were peer-reviewed cost-effectiveness and cost-utility analyses of standard treatments for advanced cancer expressed in terms of cost per LYG and cost per QALY respectively. Studies were excluded if the treatment under investigation or the comparator were modalities used for screening, diagnosis, or staging of advanced cancer or if they were palliative treatments like antiemetic or bisphosphonate therapies used to relieve cancer-related symptoms. Studies were also excluded if full-text articles were not available. NICE Single Technology Appraisal summaries published in the peer-reviewed journal *PharmacoEconomics* were included in this review, whereas other technology appraisals or health technology assessment reports were excluded. All eligibility criteria were defined a priori. Study selection was performed by two independent reviewers for validation purposes. Disagreement between the reviewers was discussed and resolved by consensus.

## ***2.3 Data extraction and quality assessment***

For each selected study, the following characteristics were extracted using a self-developed data extraction form: first author, year of publication, country, source of funding, type of economic evaluation, patient population, treatment of interest and comparator, line of treatment, study perspective, time horizon, modeling technique, cost data and sources, and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). Information on the use of intermediate

endpoints was also extracted from the included economic evaluations as well as the methodological approaches used to integrate these endpoints when OS data were not available or of limited use. Two reviewers independently extracted data to ensure appropriate validation. Study quality assessment was based on whether the included studies were transparent enough to allow a detailed data extraction.

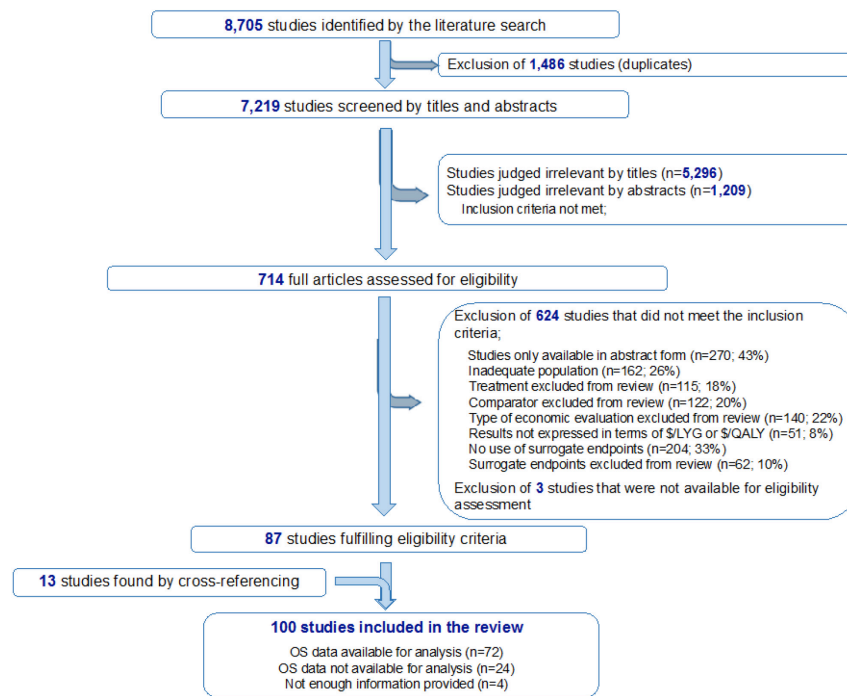
#### ***2.4 Data synthesis and analysis***

In order to provide a comprehensive overview of the economic evaluations of treatments for advanced cancer carried out over a 10-year period, study characteristics were first summarized using descriptive statistics. Use of intermediate endpoints in cost-effectiveness and cost-utility analyses was assessed and methods adopted when OS data were not available or of limited use were identified, grouped into categories, and compared.

### **3. RESULTS**

#### ***3.1 Study selection process***

The literature search identified 8,705 potentially relevant studies, of which 1,486 were excluded as they were duplicates. After screening titles and abstracts, 714 full-text articles remained and were assessed according to the eligibility criteria. Of these studies, 87 fulfilled the inclusion criteria and 13 additional publications were identified through cross-referencing, for a total of 100 included studies (Figure 1).



**Figure 1. Flowchart of the studies included in the systematic review**

### ***3.2 Characteristics of included economic evaluations***

Table 1 provides an overview of the study characteristics. Most included studies were published recently (2008-2013), which is in line with the growing use of intermediate clinical endpoints in the last years. Pharmaceutical industry contribution was substantial, as industry funding or affiliation with a pharmaceutical company was reported in 65% of included studies. Among included economic evaluations, 43% were conducted in a United States or a United Kingdom healthcare setting, thus reflecting the significant influence of both countries in the health economics field. The majority of included studies assessed the cost-effectiveness of a biological therapy (65%), used as a monotherapy or as a combination therapy, in the first-line setting (57%), and in the context of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; 24%), advanced breast cancer (22%), or advanced colorectal cancer (13%). Included economic evaluations were mainly conducted over a lifetime horizon (70%) under a healthcare perspective (79%) and few studies were performed under a societal perspective (6%). A

detailed description of the included study characteristics and results is presented in electronic supplementary materials (Supplemental file, Table S2).

**Table 1. Overview of the characteristics of the included studies (N = 100)**

Study characteristics	% of included studies
Year of publication	
2003-2007	11.0
2008-2013	89.0
Country <sup>a</sup>	
United States	23.0
United Kingdom	20.4
Italy	7.1
Canada	6.2
Spain	6.2
Germany	5.3
China	5.3
Switzerland	5.3
France	4.4
Japan	4.4
Other	12.4
Industry funding	
Yes	65.0
No	35.0
Patient population	
Advanced non-small cell lung cancer	24.0
Advanced breast cancer	22.0
Advanced colorectal cancer	13.0
Advanced renal cell carcinoma	11.0
Advanced cancer of the head and neck	6.0
Advanced gastro-intestinal stromal tumors	6.0
Other	18.0

Treatment of interest <sup>a</sup>	
Biological therapy (monotherapy or combination therapy)	65.0
Chemotherapy (monotherapy or combination therapy)	25.9
Hormone therapy (monotherapy or combination therapy)	5.5
Other	3.6
Comparator <sup>a</sup>	
Chemotherapy (monotherapy or combination therapy)	42.3
Best supportive care	24.5
Biological therapy (monotherapy or combination therapy)	22.3
Hormone therapy (monotherapy or combination therapy)	5.5
Other	5.5
Line of treatment	
First	57.0
Second and/or subsequent	36.0
Other <sup>b</sup> / Not stated	7.0
Perspective	
Healthcare system	79.0
Private payer	12.0
Societal	6.0
Other / Not stated	3.0
Lifetime horizon	
Yes	70.0
No	6.0
Not stated	24.0
Outcome measure	
Life-year gained (LYG)	22.0
Quality-adjusted life-year (QALY)	28.0
Both LYG and QALY	50.0
ICER (Canadian dollars / LYG) <sup>a</sup>	
0 – 49,999	39.8
50,000 – 99,999	22.2
100,000 – 199,999	25.9
≥ 200,000	12.0

ICER (Canadian dollars / QALY) <sup>a</sup>	
0 – 49,999	22.8
50,000 – 99,999	25.2
100,000 – 199,999	22.8
≥ 200,000	29.1

<sup>a</sup> These percentages take into account that some studies were performed in more than one country setting or reported more than one treatment of interest, comparator, incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

<sup>b</sup> Line of treatment categorized into the “other” subgroup includes first- and second-line therapy or different therapeutic sequences.

<sup>c</sup> All costs were converted into Canadian dollars (CAD), year 2015 value, using annual average exchange rates from the Bank of Canada and the health component of the Canadian Consumer Price Index (168, 169).

***3.3 Use of intermediate endpoints in included economic evaluations***

PFS and TTP were the most frequently used endpoints, accounting for 92% of all included studies. Among studies that used PFS or TTP, 12% also considered tumor response to account for the progression-free survival achieved by responders and non-responders. When PFS or TTP were not used, intermediate endpoints such as TTF, RR, and RFS were taken into account.

The majority of included studies were model-based economic evaluations that simulated the natural progression of advanced cancer. Economic models mostly comprised three exhaustive and mutually exclusive health states: stable disease, disease progression, and death. In 65% of included studies, intermediate endpoints were used to populate a Markov model, and specifically to determine the transition probabilities from the stable disease health state to the disease progression health state. When used to populate a Markov model, intermediate endpoints also allowed the estimation of the time spent in progression before death, as PFS or TTP data were often subtracted from OS data to determine the corresponding



transition probability. Furthermore, intermediate endpoints were used in 13% of included studies to assess the cost-effectiveness of a new anticancer drug based on a partitioned survival model. In such models, the area under the survival curves was used to directly estimate the proportion of patients in the different health states at a specific time period, thereby bypassing the need to estimate transition probabilities. Moreover, intermediate endpoints were used at the patient level in 3% of included studies in order to conduct an economic evaluation based on a discrete event model.

Intermediate endpoints were also used in 78% of included studies to inform the overall QALY gains for a given treatment. In these studies, the total number of QALYs was calculated according to the sojourn times in the progression-free and post-progression states and the corresponding utility values. Moreover, as further discussed later, the intermediate clinical endpoints were also used in some of the included studies as a surrogate or a proxy for the OS. Table 2 provides a summary of the use of intermediate endpoints in the included studies.

**Table 2. Use of intermediate endpoints in the included studies (N = 100)**

	Number of included studies (n)
<b><i>Type of intermediate endpoint used</i></b>	
Progression-free survival (PFS)	66
Time to progression (TTP)	26
Other <sup>a</sup>	8
<b><i>Use of intermediate endpoints</i></b>	
Intermediate endpoints used to populate a Markov model	65
Intermediate endpoints used to populate a partitioned survival analysis	13
Intermediate endpoints used to populate discrete event simulation	3
Intermediate endpoints used to inform the overall quality-adjusted life-years (QALYs)	78

<sup>a</sup> Other intermediate endpoints include time to treatment failure, recurrence-free survival, and response rate.

Abbreviations: progression-free survival, PFS; time to progression, TTP

### 3.4 Methodological approaches used in the absence of OS data

OS data were available and used for analysis in 72 of the 100 included articles, of which 65% were based on direct evidence of OS benefits from head-to-head trials and 35% were based on unadjusted indirect comparisons or well-designed indirect and mixed treatment comparisons. Four included economic evaluations did not provide enough information to have a full understanding of the methods used to estimate the ICER, whereas 24 economic evaluations had recourse to different methodological approaches in the absence of OS data, which will be described below. Availability of OS data in the included studies and methodological approaches used to estimate the OS are presented in Table 3.

**Table 3. Availability of OS data in the included studies and methodological approaches used to estimate the OS (N = 100)**

Source of OS data	Number of included studies (n)
<b><i>OS data available for analysis</i></b>	<b>72</b>
Use of median estimates	7
Use of mean estimates	3
Use of parametric extrapolations	47
Use of non-parametric extrapolations	3
Missing information on the method used to estimate the OS	8
Other	4
<b><i>OS data not available or of limited use for analysis</i></b>	<b>24</b>
Assumption of an equal risk of death for all treatment groups	9
Use of indirect comparison based on numerous assumptions and limited information	6
Use of an intermediate endpoint as a proxy for OS	3
Use of unpublished external information (consultation with clinical expert)	3
Use of published external information from different treatment settings	3
<b><i>Missing information on the source of OS</i></b>	<b>4</b>

Abbreviations: overall survival, OS

### *3.4.1 Assumption of an equal risk of death for all treatment groups*

The most common method adopted when OS data were not available or of limited use was assuming an equal risk of death for all treatment groups. For instance, a study by Lewis and colleagues, which aimed to assess the incremental cost per QALY for erlotinib versus docetaxel for the second-line treatment of advanced NSCLC, assumed an equivalent mean OS for both groups given the unavailability of head-to-head randomized trials and the uncertainty associated with indirect comparisons (170). Similarly, Carlson and colleagues assessed the cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor (EGFR) testing in the second-line treatment of advanced NSCLC, with erlotinib given to EGFR mutation-positive patients and docetaxel given to EGFR mutation-negative patients. Because erlotinib and docetaxel seemed to be associated with the same OS benefits compared to BSC, they assumed equal OS benefits for both treatments (171). The same author assumed in another study that mean OS and PFS were equivalent for all treatment groups given the absence of head-to-head trials, thus focusing on the costs associated with treatments and their impact on quality of life (172). Moreover, a cost-effectiveness analysis of consolidation paclitaxel versus bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer used equivalent estimates of survival for both groups because of the potential limitations associated with immature survival data (173).

Furthermore, in order to adjust for the crossover effect observed in two clinical trials of lapatinib in the second-line treatment of HER-2-positive advanced breast cancer, Le and colleagues assumed an equal mean duration of survival after disease progression for all treatment groups (174). Giuliani and colleagues also used a common post-progression survival between groups, thus assuming that the risk of dying after disease progression was not associated with the treatments of interest (175). Similarly, in a cost-utility analysis assessing the cost-effectiveness of maintenance pemetrexed after cisplatin and pemetrexed chemotherapy for advanced NSCLC, the authors assumed a constant mortality rate for both groups by using a cumulative death probability at the median follow-up time, according to the following formula:  $r = -[\ln(1-p)]/t$ , where  $r$  represents the mortality rate and  $p$  represents the cumulative probability at time  $t$  (median follow-up time) (176). Moreover, Wong and colleagues, who developed a Markov model to compare clinical and economic outcomes of

new treatments for advanced colorectal cancer, assumed that living patients in all health states had equivalent survival rates and used all-cause mortality rates to estimate the transition probabilities to death (177). Lastly, in order to estimate OS for each treatment under analysis, Rocconi and colleagues used PFS data from phase II/III trials and added a fixed extra time period after disease progression to take into account a period of survival during which patients received end-of-life hospice care (178).

#### 3.4.2 Use of indirect comparison based on numerous assumptions and limited information

In the absence of head-to-head trials, many authors used indirect treatment comparison to estimate the clinical effectiveness of the treatments under evaluation. Some authors had to make substantial additional assumptions to conduct an indirect treatment comparison due to the limitations with regard to data availability (179-184). For instance, Asseburg and colleagues, who evaluated the cost-effectiveness of cetuximab plus FOLFIRI (irinotecan, folinic acid, fluorouracil) versus bevacizumab plus FOLFOX (oxaliplatin, folinic acid, fluorouracil) in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer, assumed that the clinical outcomes associated with FOLFOX and FOLFIRI were equivalent enough to be used together as a common comparator for the indirect comparison (181). Moreover, the economic impact of new targeted therapies, sunitinib, sorafenib and bevacizumab plus interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma was assessed by indirect comparison of survival data (183, 184). In this indirect comparison, the treatment effect of each targeted therapy was compared with INF- $\alpha$ . However, because OS data were not available for the comparison of sorafenib versus INF- $\alpha$ , OS data from a randomized trial of sorafenib versus placebo were used. Moreover, an economic evaluation comparing docetaxel with paclitaxel administered once weekly and nanoparticle albumin-bound paclitaxel was based on an indirect comparison of efficacy and safety data from different sources, and more specifically, hazard ratios for time to death were derived from unpublished or on file sources (182).

### 3.4.3 Use of an intermediate endpoint as a proxy for OS

Among included studies, use of an intermediate endpoint as a proxy for OS was an alternative approach adopted when OS data were not available or of limited use. Karnon and colleagues conducted a trial-based cost-effectiveness analysis in advanced breast cancer and compared first-line letrozole followed by tamoxifen at progression with first-line tamoxifen followed by letrozole at progression (185). Given that more than 40% of patients included in the trial were still alive at the end of the follow-up period and that both groups seemed to be associated with equivalent prognoses, the observed difference in TTF to the end of second-line treatment was assumed to be the best estimate of the difference in OS between groups. Moreover, in a study that aimed to assess the cost-effectiveness of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin (FOLFOX4) as first or second-line treatment of metastatic colorectal cancer, the quality-adjusted progression-free survival was thought to be a proxy for the QALY because prognoses for both groups were considered to be the same (186). Besides, because OS data were immature at the time of analysis, Reed and colleagues used interim survival data censored on the date of death or progression for patients who had not died, which by definition corresponds to the PFS; thus using PFS as a proxy for OS (187).

### 3.4.4 Use of unpublished external information (consultation with clinical experts)

In the absence of OS data, some authors based their estimates on clinical expert opinion. Accordingly, two economic evaluations of fulvestrant as an additional step in a therapeutic sequence for hormone-receptor-positive advanced breast cancer were performed in different country settings (188, 189). Due to the unavailability of data in the literature, the proportions of patients skipping a line of treatment, advancing straight to the terminal phase, or dying at each treatment-line were estimated by an oncologist survey or by a panel of practicing gynaecologists and oncologists. Furthermore, Remak and colleagues conducted a cost-effectiveness analysis of sunitinib versus INF- $\alpha$  and interleukin-2 for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (190). Because OS data were derived from an interim analysis with a short time horizon and were quite immature, the authors asked clinical

experts who suggested that long-term OS associated with sunitinib could be at least equal to that with INF- $\alpha$  (190).

### *3.4.5 Use of published external information from different treatment settings*

Another methodological approach adopted when OS data were not available or of limited use was the use of external information from different treatment settings. For example, the clinical effectiveness parameters used in an economic evaluation of rituximab for the first-line maintenance treatment of patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma were based on two different trials, known as PRIMA and EORTC20981 (191). More specifically, because PRIMA trial reported results in terms of PFS without reporting mature data on OS, data from the EORTC20981 trial were used to estimate the long-term outcomes such as death, and that, even if the participant in both trials received different induction treatments. Moreover, given that OS data were immature at the time of analysis and that final OS results were expected to be confounded by crossover or subsequent therapies, the probability of death from cancer, used in an economic evaluation of sunitinib for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma, was derived from a pooled analysis of two trials of sunitinib for the second-line setting (192). Finally, PFS and OS data used in a cost-effectiveness analysis of gene-guided gefitinib maintenance treatment versus routine follow-up after first-line treatment for advanced NSCLC were also derived from different trials and treatment-line settings due to the unavailability of mature OS data associated with gefitinib maintenance therapy (193).

## **4. DISCUSSION**

In the context of advanced cancer, one of the most substantial challenges faced by regulatory agencies is to assess the clinical effectiveness of a drug, particularly when it is based on intermediate endpoints in an attempt to accelerate market and patient access to new effective oncology products. It becomes even more challenging when clinical outcomes in terms of improvements in PFS or other surrogate markers are used in pharmacoeconomic

evaluations. Therefore, the present review aimed to evaluate the use of intermediate endpoints in cost-effectiveness and cost-utility analyses and to analyze the methods adopted when OS data are unavailable or of limited use.

The results indicated that assuming an equal risk of death between groups, using indirect comparison based on numerous assumptions and limited information, using an intermediate endpoint as a proxy for OS, using unpublished external information (consultation with clinical experts), and using published external information from different treatment settings were the most commonly adopted methodological approaches when OS data were lacking or of poor quality. Each method used to estimate the cost-effectiveness of a new anticancer drug in the absence of OS data has different advantages and limitations and the choice of the appropriate method depends on many factors including the availability of data.

When OS data were not available or of limited use, several authors assumed an equal risk of death after disease progression for all treatment groups. This method appears to be a preferred approach because it is conservative, although it decreases the difference in the treatment effect between groups, and might thus lead to an increased ICER. However, it is important to note that this approach may not always be conservative, as in some cases, there could be a catch-up effect after disease progression. Assuming an equal risk of death between groups is in line with the findings of a study by Bowater et al., who assessed the relationship between progression-free and post-progression survival in four types of metastatic cancer (194). Their results supported the theory that, for all types of cancer evaluated, changes in post-progression survival are not correlated with changes in time to disease progression. The authors thus suggested that, in cases where PFS data for a new anticancer drug is available but OS data is lacking, assuming that the absolute gain in OS is equal to the absolute gain in PFS would be a good starting point in assessing the treatment effect on OS. However, when assuming an equivalent risk of death after disease progression, it is very important to ascertain if there is a significant relationship between PFS and OS, as it was demonstrated in many cancer settings (86).

Use of an intermediate clinical endpoint as a proxy for OS might represent an adequate method when OS data are lacking, as long as there is a logical and unbiased rationale to justify its use. Evidence of surrogacy is thus needed to use this methodological approach. Moreover, in the absence of direct evidence of OS benefit from head-to-head trials, indirect and mixed treatment comparisons provide useful evidence, even if it requires a number of assumptions such as the similarity of studies in terms of patient characteristics and study design (195, 196). However, when OS data are not available or of limited use, additional assumptions have to be made, which might bring even more uncertainty surrounding the results of the indirect treatment comparison. Careful attention must therefore be paid when using the results of an indirect comparison based on numerous assumptions and limited information. Consultation with clinical experts to estimate the probability of death in the absence of OS data also represents an alternative approach, but it seems to give more subjective estimates. Lastly, use of published external OS data from a different treatment-line might provide conservative estimates if, for example, the OS associated with a subsequent line of treatment is chosen for the treatment under investigation. However, this approach requires that data are obtained from multiple sources, and therefore, careful attention must be paid to the similarity of treatment settings and other characteristics of the studies used for analysis.

Even if this was not a specific selection criterion, economic evaluations included in this review were, in general, of good quality, although some concerns were raised with regard to the use of survival data in cost-effectiveness analyses. Firstly, although some authors took into account the confounding effect of subsequent or crossover therapies received after disease progression (197-200), methods to adjust for crossover were rarely reported. Because the crossover tend to underestimate the treatment effect and therefore to overestimate the ICER, it is important to use valid and accepted methods for handling crossover, such as the rank-preserving structural failure time (RPSFT) models and inverse probability of censoring weighted (IPCW) analyses (201, 202). Secondly, although clinical trials most commonly report survival benefits in terms of the difference in median estimations between two groups, mean survival time remains a preferred measure in health economics (203). Because the estimation of mean survival time requires that all patients have experienced an event, it generally involves extrapolation techniques based on several assumptions. In light of the



results of this review, the different assumptions and the uncertainty surrounding these assumptions should be stated more explicitly. Lastly, definitions of intermediate endpoints, especially PFS and TTP, were sometimes inconsistent across included studies. In some cases, authors used both endpoints interchangeably or reported that PFS was used to populate a decision analytic model, when in fact, the real clinical outcome measure used was TTP (177, 197, 204, 205). These inconsistencies might lead to erroneous transition probabilities, and therefore, have a significant impact on the results of a model-based economic evaluation and lead to wrong conclusions.

To our knowledge, this review is the first to evaluate the use of intermediate endpoints in economic evaluations of new treatments for advanced cancer and to analyze the methodological approaches adopted when OS data are not available or of limited use. An exhaustive and rigorous systematic review was conducted according to a predefined protocol, based on best practice guidelines. A 10-year time period was covered, which allowed the identification and the selection of a large number of relevant cost-effectiveness and cost-utility analyses. Such a long timeframe provided a good overview of the key characteristics of pharmacoeconomic analyses conducted in advanced cancer during the last years and allowed a thorough assessment of the use of intermediate endpoints in economic evaluations.

However, this review has some limitations. First, it does not include articles published after October 2013. However, it would be reasonable to assume that, in more recent studies, the use of intermediate endpoints and the methods adopted in the absence of OS data are mostly the same. For instance, a recent study by Spolverato and colleagues, which used a Markov model to estimate the cost-effectiveness of hepatic resection for patients with disappearing liver metastasis, assumed an equivalent long-term survival for both groups (206). In another recent study by Delea and colleagues, which aimed to assess the cost-effectiveness of dabrafenib with dacarbazine and vemurafenib as first-line treatments for BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, the projected OS for dacarbazine was estimated based on published external information from a patient population not specific to BRAF mutation (207). Furthermore, this systematic review is constrained by the keywords used for search and the quality of indexing in bibliographic databases. This could explain the

relatively high proportion of studies identified by hand searching. Other bibliographic databases such as the NHS Economic Evaluation Database and the Cost-Effectiveness Analysis Registry could have been used to potentially retrieve additional publications. However, considering the large number of papers identified and included within this review, we believe that there would have been a substantial overlap between the studies identified from each bibliographic database and that this systematic review is nevertheless representative of the current literature. Furthermore, an exhaustive search of grey literature was not conducted, which could have potentially led to a minimal risk publication bias. The literature search was limited to studies published in a peer-reviewed journal, which excludes other health technology reports and NICE technology appraisals that were not published in a peer-reviewed journal. Moreover, this review did not use a standardized tool for assessing the methodological quality of included studies. However, the main focus of this study was to assess the use of intermediate endpoints in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer and the methodological approaches adopted when OS data are not available or of limited use, and therefore, use of a checklist or a scoring system for quality assessment would have not been useful for the purpose of the analysis. Despite these limitations, this review adds to the current literature by providing a comprehensive overview of the use of intermediate endpoints in economic evaluations of anticancer drugs and by highlighting the methodological approaches adopted when OS data are unavailable or of limited use. For future research, it would be interesting to compare these methodological approaches in a single cost-effectiveness analysis and to assess the impact of choosing one approach over the other on the base-case results.

## **5. CONCLUSION**

Intermediate endpoints are widely used in the economic evaluation of new treatments for advanced cancer and are particularly important when OS data are not available or of limited use. Currently, different methods are used to estimate the cost-effectiveness of new anticancer drugs in the absence of OS data and the choice of the appropriate method depends on many factors including the availability of data. Although some approaches seem more

conservative than others, especially assuming an equal risk of death after disease progression for all treatment groups, extensive sensitivity analyses are needed to assess the robustness of the results of an economic evaluation based on survival estimates with a high-level of uncertainty. Considering that the use of intermediate endpoints in the economic evaluation of treatments for advanced cancer is a major challenge, especially when OS data are not available or of limited use, findings of this review can be valuable when conducting cost-effectiveness analyses.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

All authors have significantly contributed to the conception and design of this systematic review. CB led this study and was involved in the study selection process, the data extraction, the analysis and interpretation of the data, and the drafting of the manuscript. MEL was involved in the study selection process, the data extraction, the analysis of the data, and the revision of the manuscript. NL, LY, and JL contributed to critical review and revision of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the manuscript. CB is the guarantor for the overall content of this manuscript.

## **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

The authors have no conflict of interest. This study was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) and it was conducted independently of the sponsor as part of a doctoral research project. The funding source had no role in the study design, collection, analysis and interpretation of the data, or in the writing of the manuscript. This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

### 5.3 Article 3

---

---

---

## **A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada**

---

---

Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K, Yelle L, Lachaine J.

Publié dans *le J Med Econ.* 2016; 19(6) :619-29 (208)

## ABSTRACT

**Objective:** Considering the increasing number of treatment options for metastatic breast cancer (MBC), it is important to develop high-quality methods to assess the cost-effectiveness of new anticancer drugs. This study aims to develop a global economic model that could be used as a benchmark for the economic evaluation of new therapies for MBC.

**Methods:** The **Global Pharmacoeconomics of Metastatic Breast Cancer (GPMBC)** model is a Markov model that was constructed to estimate the incremental cost per quality-adjusted life years (QALY) of new treatments for MBC from a Canadian healthcare system perspective over a lifetime horizon. Specific parameters included in the model are cost of drug treatment, survival outcomes, and incidence of treatment-related adverse events (AEs). Global parameters are patient characteristics, health states utilities, disutilities and costs associated with treatment-related AEs, as well as costs associated with drug administration, medical follow-up, and end-of-life care. The GPMBC model was tested and validated in a specific context, by assessing the cost-effectiveness of lapatinib plus letrozole compared with other widely used first-line therapies for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) and epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) MBC.

**Results:** When tested, the GPMBC model led to incremental cost-utility ratios of CA\$131,811 per QALY, CA\$56,211 per QALY, and CA\$102,477 per QALY for the comparison of lapatinib plus letrozole vs. letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone, respectively. Results of the model testing were quite similar to those obtained by Delea *et al.*, who also assessed the cost-effectiveness of lapatinib in combination with letrozole in HR+/HER2+ MBC in Canada, thus suggesting that the GPMBC model can replicate results of well-conducted economic evaluations.

**Conclusions:** The GPMBC model can be very valuable as it allows a quick and valid assessment of the cost-effectiveness of any new treatments for MBC in a Canadian context.

## 1. INTRODUCTION

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide, with nearly 1.67 million newly diagnosed cases in 2012 (8). According to recent Canadian statistics, it was estimated that 25,000 Canadian women will be diagnosed with breast cancer and 5,000 deaths from breast cancer in women will occur in 2015 (209). Metastatic breast cancer (MBC) accounts for 3.5% to 10% of newly diagnosed breast cancers and approximately 30% of women initially diagnosed with an early stage disease will develop a recurrent, advanced, or metastatic breast cancer (10-12). From an economic standpoint, the burden of MBC is substantial. According to an incidence-based cost-of-illness analysis, the total societal cost attributable to incident MBC in the United States was estimated at \$2.4 billion (USD 2010) per year (42). In Canada, the mean overall cost associated with stage IV breast cancer from a public payer perspective over the first 2 years post-diagnosis was estimated at \$66,627 (CAD 2008) per patient (43). Moreover, a Canadian survey indicated that MBC was associated with a significant loss of productivity and impairment of daily activities, with 44% and 23% of patients reporting a restricted ability to work and exercise respectively (44).

Nowadays, a variety of effective treatments for MBC is available and the choice of a therapeutic option depends on patient and disease characteristics. In addition to chemotherapy and hormonal therapy agents, a number of targeted therapies have been developed over the last years and have expanded the therapeutic arsenal for MBC. While these therapies are associated with significant survival improvement, their cost often contributes to increase total healthcare expenditures. From a health economic standpoint, cost-effectiveness analyses are needed to support reimbursement decisions for such expensive new anticancer drugs. In Canada, two health technology assessment (HTA) agencies are responsible for oncology-specific reimbursement recommendations: *the Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)* for the province of Quebec and the *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)* for the other provinces. As cost-effectiveness analyses play a crucial role in decision-making, it is highly important to develop state-of-the-art methods to assess the cost-effectiveness of new cancer drugs.

Because most economic evaluations in the context of advanced cancer are performed over a lifetime horizon, pharmacoeconomic models are often developed to assess the cost-effectiveness of new MBC treatments. These models generally have their own design and characteristics and the study parameters often differ from one model to another. For instance, the type of model (e.g. Markov model vs. partitioned survival model), the study perspective (e.g. healthcare system vs. societal vs. private payer perspectives), the cost and utility parameters (e.g. inclusion or non-inclusion of the costs and disutilities associated with adverse events), and the type of study results (cost per life year gained vs. cost per quality-adjusted life year) differ across economic evaluations in MBC (153, 182, 210-213). It may thus be challenging for decision makers to compare the results of different economic evaluations in MBC on the same basis and to ascertain that the differences in the results are only due to differences in treatment-specific parameters such as survival outcomes and drug treatment costs. Considering the increasing number of treatment options for MBC, it would be valuable to develop a global model that could be used as a benchmark for the economic evaluation of new therapies for MBC. Therefore, the aim of this study was to develop a global model that could be used to assess the cost-effectiveness of any anticancer drugs in MBC entering the market.

## **2. METHODS**

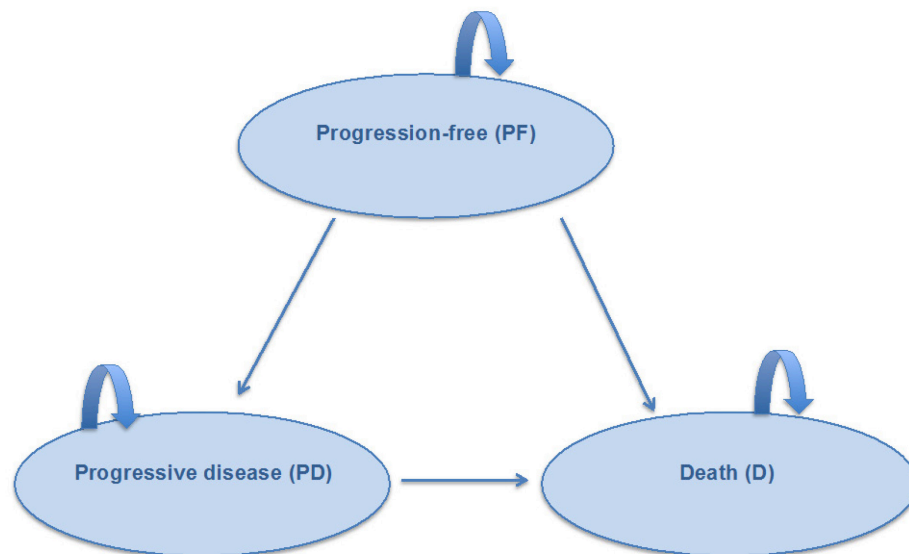
### **2.1 Global economic model development**

#### *2.1.1 Model Design*

A Markov model with global and specific parameters was constructed to examine costs and quality-adjusted life-years (QALYs) of treatment strategies for MBC from the Canadian healthcare system perspective over a lifetime horizon. This model, called the **Global Pharmacoeconomics of Metastatic Breast Cancer (GPMBC)** model, comprises three mutually exclusive health states to adequately describe the disease evolution: progression-free (PF), progressive disease (PD), and death (**Figure 1**). All patients start in the PF state and can move

to other health states at the end of each monthly cycle. Specifically, patients can stay in the PF state, experience disease progression and move to the PD state, or die. Once their disease has progressed, patients can stay in the PD state or move to the absorbing state, defined as death.

The GPMBC model was developed for a hypothetical cohort of patients receiving treatments for MBC. Patients entering the model are 56 years old, according to the median age of patients with a diagnosed MBC from a large Canadian retrospective study. (137) The model allows the assessment of the cost per QALY of systemic treatments for MBC such as chemotherapy, hormonal therapy and targeted therapy, given as single agent or in combination, oral or intravenous (IV). A combination of up to 4 anticancer drugs is allowed for both the treatment of interest and the comparator.



**Figure 1. Structure of the Markov Model**

### 2.1.2 Efficacy Parameters



Efficacy parameters used in the model are specific to the treatments under evaluation and are mostly taken from pivotal clinical trials. Efficacy parameters used to estimate transition probabilities between health states are PFS and OS data associated with treatments. More specifically, the model was developed so that PFS data would be used to estimate the transition probabilities between PF and PD states whereas OS data would serve to estimate the transitions to death. Moreover, Canadian life tables are used to estimate the proportion of patients in the PF state who die from other causes. Incidence of grades 3-4 treatment-induced adverse events (AEs), specific to the treatments under evaluation, is also taken into account during the first Markov cycle. The treatment-induced AEs included in the model are febrile neutropenia, diarrhea / gastrointestinal toxicity, emesis / nausea, hand-foot syndrome / skin reactions, stomatitis / mucositis, fatigue, hair loss, sepsis, neurotoxicity, peripheral oedema, arthralgia / myalgia / pain, infection, anemia, thrombocytopenia, and hypersensitivity reactions. Deaths from treatment toxicity are not directly included in the model considering that they can be difficult to attribute to a specific therapy. However, they are taken into account when considering the OS associated with treatments under evaluation.

### *2.1.3 Cost Parameters*

Costs included in the GPMBC model comprise those associated with drug treatment, drug administration, occurrence of AEs, medical follow-up, and end-of-life care. All costs are expressed in 2015 Canadian Dollars (CA\$). Costs estimated before 2015 are adjusted to July 2015 based on the health component of the Canadian Consumer Price Index (214).

Treatment costs are estimated based on whether the treatments under evaluation are oral treatments or IV infusion treatments. Monthly costs of oral treatments are estimated assuming a daily intake until the disease progression whereas monthly costs of IV infusion treatments are estimated based on the number and the length of treatment cycles. The model allows the user to define the unit cost of each treatment under evaluation and to choose the number (up to 16 treatment cycles) and the length of treatment cycles (21 or 28 days).

Costs associated with drug administration are based on the physician care, the nursing and the pharmacy workload as well as on the maintenance and operational facilities (Table 1). More specifically, for patients with a progression-free disease who receive an IV infusion therapy, one follow-up visit with an oncologist per treatment cycle is taken into account in addition to the follow-up care (146). Moreover, costs associated with nursing and pharmacy workload are based on nurses' and pharmacists' time spent for drug administration and on the most recent Canadian hourly wages of registered nurses and pharmacists (141, 142). Administration protocols for most MBC treatment regimens used in Canada were retrieved from the Cancer Care Ontario (CCO) Drug Formulary in order to estimate the average nursing and pharmacy workload durations associated with drug administration in MBC (Supplemental file, Table S1) (215). Operation and maintenance costs associated with each visit for drug administration are also included and are based on the results of a Canadian cost analysis by Shinder *et al.* (144). Oral treatments are assumed to incur no administration cost given that they can be taken at home.

Costs associated with grades 3-4 AEs were obtained from the Ontario Case Costing Initiative (OCCI) (145) or from the literature, according to the data availability. More specifically, the OCCI provides patient-level costs for acute inpatient, day surgery, and ambulatory care cases in Ontario for the years 2002 to 2011. When not available in the OCCI database, costs of AEs were estimated by calculating an average cost from published Canadian studies. Only AEs of grades 3 and 4 severities are considered, as they are more likely to incur costs. Costs associated with AEs are incorporated in the model during the first Markov cycle according to the incidence of treatment-induced AEs, specific to each treatment under evaluation. These costs are presented in Table 1.

Costs associated with routine follow-up visits with a general practitioner and an oncologist, and follow-up laboratory tests (complete blood count (CBC)) are included, based on the most recent Canadian sources (Table 1) (145-147). Both general and oncology follow-up visits as well as CBC are taken into account every 3 months in patients with progression-free disease and monthly in patients with a progressive disease. These frequencies are in line with most cancer monitoring guidelines and could be changed at the user's discretion. No

additional hospitalization and emergency visit is considered during the follow-up period in the base-case analysis, other than those associated with treatment-induced AEs and end-of-life care.

Costs associated with end-of-life care for patients with breast cancer were taken from a Canadian study by Walker *et al.*, which evaluated the direct medical costs of end-of-life and palliative care in the last six months of life by cancer site (Table 1) (148). These costs are based on physician visits, emergency visits, prescription drugs, home care, as well as on occupancy days in acute care hospitals, intensive care units, chronic care hospitals, rehabilitation centres, and nursing homes.

#### 2.1.4 Utility

To estimate the utility values associated with the model's health states, an exhaustive review of the literature was performed using electronic database MEDLINE. Because the quality of life is known to be significantly affected at the end of life, the utility associated with a 6-month period of terminal care is also considered in the PD state. Moreover, utility loss associated with treatment-related AEs is also taken into account during the first Markov cycle. A weighted average was calculated from retrieved studies to estimate all utility and disutility values included in the model.

#### 2.1.5 Base-Case Analysis

The GPMBC model was developed using excel 2011 software in order to allow the estimation of incremental cost-utility ratios (ICURs), calculated as followed:  $ICUR = \Delta C / \Delta E = (C_{(Treatment\ of\ interest)} - C_{(Comparator)}) / (E_{(Treatment\ of\ interest)} - E_{(Comparator)})$ , where  $\Delta C$  corresponds to the difference between costs associated with the treatment of interest ( $C_{(Treatment\ of\ interest)}$ ) and costs associated with the comparator ( $C_{(Comparator)}$ ), and  $\Delta E$  corresponds to the difference between the number of QALYs associated with the treatment of interest ( $E_{(Treatment\ of\ interest)}$ ) and the number of QALYs associated with the comparator ( $E_{(Comparator)}$ ). Based on the

guidelines for the economic evaluation of health technologies in Canada, costs and QALYs estimated beyond the first year are actualized using a 5% discount rate (216). Moreover, the model is developed to allow the conduct of deterministic and probabilistic sensitivity analyses in order to confirm the robustness of the base-case results.

## 2.2 Model Testing and Validation in an Applied Context

For validation purposes, a review of the literature was performed to identify Canadian cost-utility analyses performed in the context of MBC. Based on this literature review, an economic evaluation by Delea *et al.* was identified, which evaluated, from the Canadian healthcare system and societal perspectives, the cost-utility of first-line treatment with lapatinib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) MBC compared with other widely used treatments for HR+/HER2+ MBC (letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone) (149). The testing and validation consisted of analyzing the results obtained from the GPMBC model and comparing them with those obtained by Delea *et al.*

As in the study by Delea *et al.*, efficacy parameters used for the model testing were taken from two head-to-head trials (EGF30008 and TANDEM trials) and from a network meta-analysis based on a systematic literature review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for HR+/HER2+ MBC (37, 150, 151). More specifically, the PFS and OS associated with letrozole alone were taken from the Kaplan-Meier curves in the EGF30008 trial. In order to extrapolate the survival curves beyond the trial period, the goodness of fit of different parametric models was evaluated using ReliaSoft's Weibull ++ software, version 10. The choice of a best-fit model was based on the results of multiple goodness-of-fit tests (Kolmogorov Smirnov correlation coefficient test, and likelihood value test) and the visual analysis of the data plots. A Weibull survival model was chosen since it had the best fit. The general form of the Weibull survival function is  $S[t] = \exp(-\lambda t^\gamma)$ , where  $t$  represents time since treatment initiation. The PFS and OS associated with the other study comparators were estimated using hazard ratios (HR) from the literature (37,

150, 151). Moreover, incidence of grades 3-4 AEs for lapatinib plus letrozole and other comparators were obtained from the EGF30008 and the TANDEM trials (37, 150).

Drug treatment costs associated with lapatinib, letrozole, and anastrozole were obtained from the Quebec List of Medications, July 2015 and were based on treatment regimens in clinical trials (152). Costs of drug treatment for trastuzumab were obtained from the manufacturer's price list, as stated in the study by Delea *et al.*, and was calculated according to dosages for a typical patient with a body weight of 65 kg and a height of 1.64 m, corresponding to a body surface area of 1.72 m<sup>2</sup>.

ICURs were calculated for each treatment strategy (lapatinib plus letrozole vs. letrozole alone, lapatinib plus letrozole vs. trastuzumab plus anastrozole, and lapatinib plus letrozole vs. anastrozole alone) from a Canadian healthcare system perspective. Extensive sensitivity analyses were performed to assess the impact of parameter uncertainty on the base-case results. First, variations in key parameters within lower and upper bounds were carried out in a deterministic sensitivity analysis. Parameters submitted to deterministic sensitivity analysis were the age at diagnosis, the incidence and costs of treatment-related AEs, the costs associated with treatments, the medical costs in the PF and PD state, the end-of-life costs, the discount rate, the utility values associated with the model's health states, and the disutilities associated with treatment-related AEs. Results of the deterministic sensitivity analysis were presented in the form of tornado diagrams. Furthermore, a probabilistic sensitivity analysis was conducted using Oracle Crystal Ball software version 11.1.1.1.00 to explore the overall uncertainties around the model's assumptions and input parameters. Simultaneous variations in all key parameters were performed using a Monte Carlo simulation of 10,000 iterations. Gamma and beta distributions were used for cost and utility parameters respectively when possible; otherwise a triangular probability distribution was used. Results of the probabilistic sensitivity analysis were presented as cost-effectiveness acceptability curves.

### 3. RESULTS

#### 1.1 Model framework and parameters

The GPMBC model allows the assessment of the cost-effectiveness of any new treatments for MBC in Canada. More specifically, this Markov model enables the estimation of the lifetime costs and effects associated with new systemic therapies for MBC from a Canadian healthcare system perspective. The GPMBC model includes, on the one hand, parameters specific to the treatments under evaluation such as drug treatment costs, survival outcomes, and incidence of treatment-related AEs, and on the other hand, global parameters that are consistent regardless of the treatments evaluated such as baseline patient characteristics, health states utilities, disutilities and costs associated with treatment-related AEs, costs associated with drug administration, costs associated with the patient follow-up, and end-of life costs. This global approach avoids that the differences observed in the results of different economic evaluations in MBC are only due to differences in extrinsic study parameters such as, for instance, the utility values associated with the model's health states or the costs associated with treatment-related AEs.

Global cost and utility parameters included in the model are summarized in **Table 1** and **Table 2** respectively. Results of the literature review on utility values associated with the model's health states and disutility values associated with treatment-related AEs are specifically detailed in **Supplemental files** (Table S2.1 and S2.2). Moreover, specific parameters used for the model testing and validation are described in **Table 3**.

**Table 1. Summary of cost parameters included in the global economic model**

Parameter	Estimate (min-max)	Source
<b><i>Drug administration costs</i></b>		
Nursing workload (minutes)	51.51 (38.63-64.39)	CCO (143)
Pharmacy workload (minutes)	23.62 (17.62-29.53)	CCO (143)
Operation / maintenance costs (CA\$)	62.00 (46.50-77.50)	(144)
Cost of physician care per visit (CA\$)	79.85 (59.89-99.81)	OHIP (146)
<b><i>Cost associated with grades 3-4 tx-related AEs (CA\$)</i></b>		
Febrile neutropenia	7,943.28 (2,695.83-19,105.35)	(217-222)
Diarrhea / gastrointestinal toxicity	3,358.15 (2,336.03-4,380.27)	OCCI (145)
Emesis / nausea	4,301.16 (3,839.62-4,762.69)	OCCI (145)
Hand-foot syndrome / skin reactions	850.40 (14.67-2,999.04)	(217, 223, 224)
Stomatitis / mucositis	2,677.09 (2,126.01-3,228.17)	OCCI (145)
Fatigue	0.00 (0.00-0.00)	Assumption
Hair loss	0.00 (0.00-0.00)	(225)
Sepsis	17,808.15 (15,975.07-19,641.22)	OCCI (145)
Neurotoxicity	424.21 (0.00-848.41)	(217, 224)
Peripheral oedema	4,592.44 (2,227.77-6,957.11)	OCCI (145)
Arthralgia / myalgia / pain	4,293.82 (1,860.87-6,726.78)	OCCI (145)
Infection	3,509.03 (2,768.64-4,249.42)	OCCI (145)
Anemia	4,559.96 (4,230.74-4,889.17)	OCCI (145)
Thrombocytopenia	5,064.99 (3,694.85-6,435.14)	OCCI (145)
Hypersensitivity reactions	1,714.18 (1,170.42-2,257.93)	OCCI (145)
<b><i>Monthly follow-up care costs in the PF state (CA\$)</i></b>		
Medical visit in oncology (1 visit per 3 months)	26.59 (19.64-33.24)	OHIP (146)
General medical visit (1 visit per 3 months)	15.28 (11.46-19.11)	OHIP (146)
Laboratory tests (1 CBC per 3 months)	2.75 (2.07-3.44)	OHIP (147)
<b><i>Monthly follow-up care costs in the PD state (CA\$)</i></b>		
Medical visit in oncology (1 visit per month)	79.85 (59.89-99.81)	OHIP (146)
General medical visit (1 visit per month)	45.90 (34.43-57.38)	OHIP (146)
Laboratory tests (1 CBC per month)	8.27 (6.20-10.34)	OHIP (147)
<b><i>End-of-life care costs (CA\$)</i></b>	<b>29,296 (21,972.11-36,620.19)</b>	<b>(148)</b>

**Table legend:** AEs = adverse events; CAD = Canadian; CBC = complete blood count; CCO = Cancer Care Ontario; OCCI = Ontario Case Costing Initiative; OHIP = Ontario Health Insurance Plan; PD = progressive disease; PF = progression-free; tx = treatment

**Table 2. Summary of utility parameters included in the global economic model**

Parameter	Estimate (min-max)	Source
<i>Utilities associated with model's health states</i>		
Progression-free	0.76 (0.69-0.84)	(226-235)
Progressive disease	0.55 (0.49-0.60)	(226-228, 230, 231, 233, 235)
Terminal care	0.26 (0.23-0.28)	(226, 227, 230, 231, 233, 236, 237)
<i>Disutilities associated with grades 3-4 tx-related AEs, reduction</i>		
Febrile neutropenia	0.2466 (0.2220-0.2713)	(226, 227, 233, 235)
Diarrhea / gastrointestinal toxicity	0.1198 (0.1078-0.1318)	(232, 233, 235)
Emesis / nausea	0.1214 (0.1092-0.1335)	(232, 235)
Hand-foot syndrome / skin reactions	0.1187 (0.1068-0.1306)	(226, 227, 232, 233, 235)
Stomatitis / mucositis	0.1016 (0.0914-0.1118)	(232, 235)
Fatigue	0.0893 (0.0804-0.0982)	(232, 235)
Hair loss	0.0891 (0.0802-0.0980)	(232, 235)
Sepsis	0.4684 (0.4216-0.5155)	(230, 231)
Neurotoxicity	0.1896 (0.1706-0.2085)	(226, 227, 230-233)
Peripheral oedema	0.0604 (0.0543-0.0664)	(226, 227, 230, 231, 233)
Arthralgia / myalgia / pain	0.0639 (0.0575-0.0703)	(232, 233)
Infection	0.2303 (0.2073-0.2534)	(226, 227)
Anemia	0.1914 (0.1722-0.2105)	(238-242)
Thrombocytopenia	0.1080 (0.0972-0.1188)	(243)
Hypersensitivity reactions	0.1500 (0.1350-0.1650)	(223)

**Table legend:** AEs = adverse events; tx = treatment



**Table 3. Specific parameters used for the model testing and validation**

Parameter	Estimate (min-max)	Source
<b><i>Weibull survival function parameters</i></b>		
PFS – Letrozole		
$\lambda$	0.15258 (NA)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
$\gamma$	0.87727 (NA)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
OS – Letrozole		
$\lambda$	0.01732 (NA)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
$\gamma$	1.10926 (NA)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
<b><i>HR for PFS</i></b>		
Lapatinib + letrozole vs. letrozole	0.65 (0.47-0.89)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Trastuzumab + anastrozole vs. letrozole	0.73 (0.50-1.08)	Riemsma <i>et al.</i> , 2012 (151)
Anastrozole vs. letrozole	1.22 (0.96-1.54)	Riemsma <i>et al.</i> , 2012 (151)
<b><i>HR for OS</i></b>		
Lapatinib + letrozole vs. letrozole	0.77 (0.52-1.14)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Trastuzumab + anastrozole vs. letrozole	0.90 (0.60-1.35)	Riemsma <i>et al.</i> , 2012 (151)
Anastrozole vs. letrozole	1.08 (0.87-1.32)	Riemsma <i>et al.</i> , 2012 (151)
<b><i>Incidence of tx-related AEs – Lapatinib plus letrozole (%)</i></b>		
Diarrhea / gastrointestinal toxicity	9.17 (6.88-11.47)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Emesis / nausea	1.99 (1.49-2.48)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Hand-foot syndrome / skin reactions	1.53 (1.15-1.91)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Fatigue	2.29 (1.72-2.87)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Hair loss	0.15 (0.11-0.19)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Arthralgia / myalgia / pain	3.21 (2.41-4.01)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Other AEs	0.00 (0.00-0.00)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
<b><i>Incidence of tx-related AEs – Letrozole (%)</i></b>		
Diarrhea / gastrointestinal toxicity	0.96 (0.72-1.20)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Emesis / nausea	1.28 (0.96-1.60)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Hand-foot syndrome / skin reactions	0.16 (0.12-0.20)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Fatigue	1.28 (0.96-1.60)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Arthralgia / myalgia / pain	4.17 (3.13-5.21)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)
Other AEs	0.00 (0.00-0.00)	Johnston <i>et al.</i> , 2009 (150)

<b><i>Incidence of tx-related AEs – Trastuzumab + anastrozole (%)</i></b>		
Diarrhea / gastrointestinal toxicity	0.97 (0.73-1.21)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Emesis / nausea	3.88 (2.91-4.85)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Fatigue	0.97 (0.73-1.21)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Arthralgia / myalgia / pain	3.88 (2.91-4.85)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Other AEs	0.00 (0.00-0.00)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
<b><i>Incidence of tx-related AEs – Anastrozole (%)</i></b>		
Emesis / nausea	0.96 (0.72-1.20)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Arthralgia / myalgia / pain	2.88 (2.16-3.61)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
Other AEs	0.00 (0.00-0.00)	Kaufman <i>et al.</i> , 2009 (37)
<b><i>Drug acquisition costs (CA\$)</i></b>		
Lapatinib (250 mg tablet)	23.50 (17.63-29.38)	RAMQ, 2015 (152)
Trastuzumab (440 mg vial)	2,913 (2,184-3,641)	Manufacturer price list
Letrozole (2.5 mg tablet)	1.38 (1.04-1.73)	RAMQ, 2015 (152)
Anastrozole (1 mg tablet)	1.27 (0.95-1.59)	RAMQ, 2015 (152)

**Table legend:** AEs = adverse events; CAD = Canadian; HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RAMQ = “*Régie de l’Assurance Maladie du Québec*”; tx = treatment

## 1.2 Model Testing and Validation

Results of the model testing and validation indicate that, from a Canadian healthcare system perspective, lapatinib in combination with letrozole is associated with total costs of CA\$82,788 per patient and a total of 1.92 QALYs over a lifetime horizon (**Table 4**). Lapatinib plus letrozole is associated with higher total costs and QALYs versus all study comparators. More specifically, the difference in total costs between lapatinib plus letrozole and letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone is CA\$49,559, CA\$11,643, and CA\$49,736 respectively, whereas the difference in total QALYs between alternatives is 0.38 QALY, 0.21 QALY, and 0.49 QALY respectively. These differences might be attributable to the higher cost of medication and the longer PFS and OS associated with the combination of lapatinib and letrozole. The ICURs associated with lapatinib plus letrozole compared with

letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone are thus estimated at CA\$131,811 per QALY, CA\$56,211 per QALY, and CA\$102,477 per QALY respectively.

Results of the deterministic sensitivity analyses suggest that the parameters that have the greatest impact on the base-case results are the cost of treatments under evaluation, the discount rate, and the utility values associated with model's health states (**Figure 2**). Furthermore, according to the results of the probabilistic sensitivity analysis, the probability of lapatinib plus letrozole being cost-effective compared with letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone is 24%, 86%, and 43% respectively when a willingness to pay threshold of CA\$100,000 per QALY is adopted. Incremental cost-effectiveness plane showing the scatter plot of the Monte Carlo simulations and cost-effectiveness acceptability curves for each treatment comparisons are presented in **Supplemental files**.

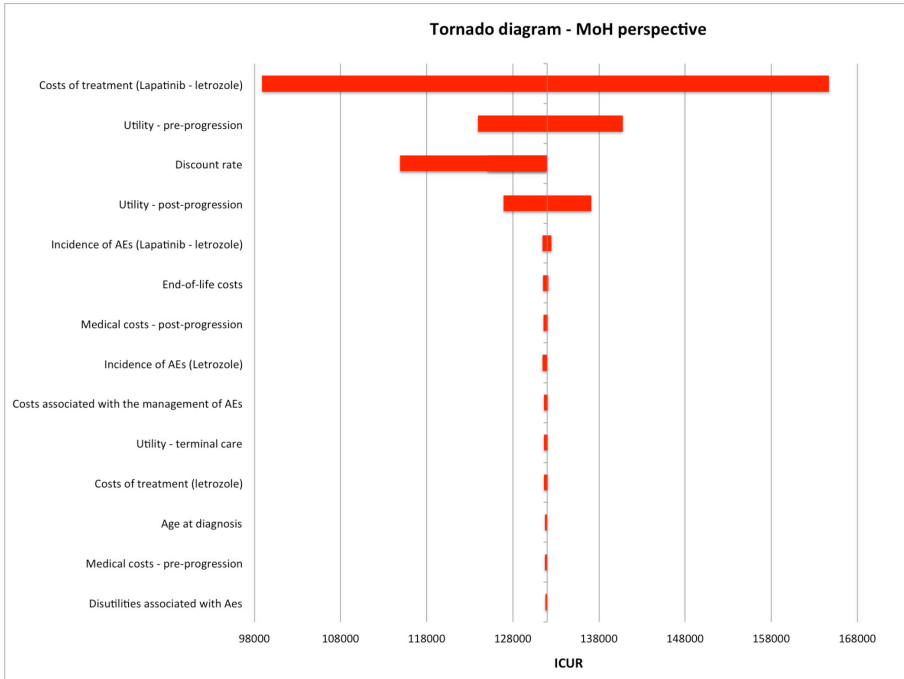
**Table 4. Base-case results of the model testing**

	<b>Total \$ (CA\$)</b>	<b>Δ \$ (CA\$)</b> (LAP-LET vs. comparator)	<b>Total QALYs</b>	<b>Δ QALYs</b> (LAP-LET vs. comparator)	<b>ICUR</b> (LAP-LET vs. comparator)
<b>Lapatinib plus letrozole</b>	82,788	-	1.92	-	-
<b>Letrozole alone</b>	33,228	49,559	1.54	0.38	131,811
<b>Trastuzumab plus anastrozole</b>	71,144	11,643	1.71	0.21	56,211
<b>Anastrozole alone</b>	33,051	49,736	1.43	0.49	102,477

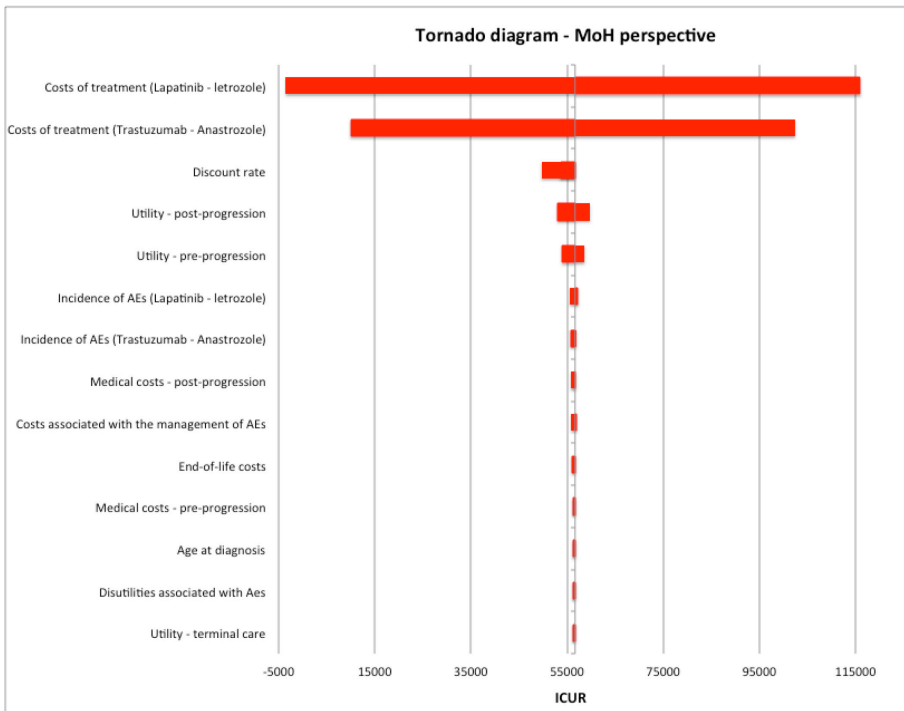
**Table legend:** CAD = Canadian; ICUR = incremental cost-utility ratio; LAP-LET = Lapatinib plus letrozole; QALYs = quality-adjusted life years

**Figure 2. Results of the deterministic sensitivity analysis for the model testing and validation**

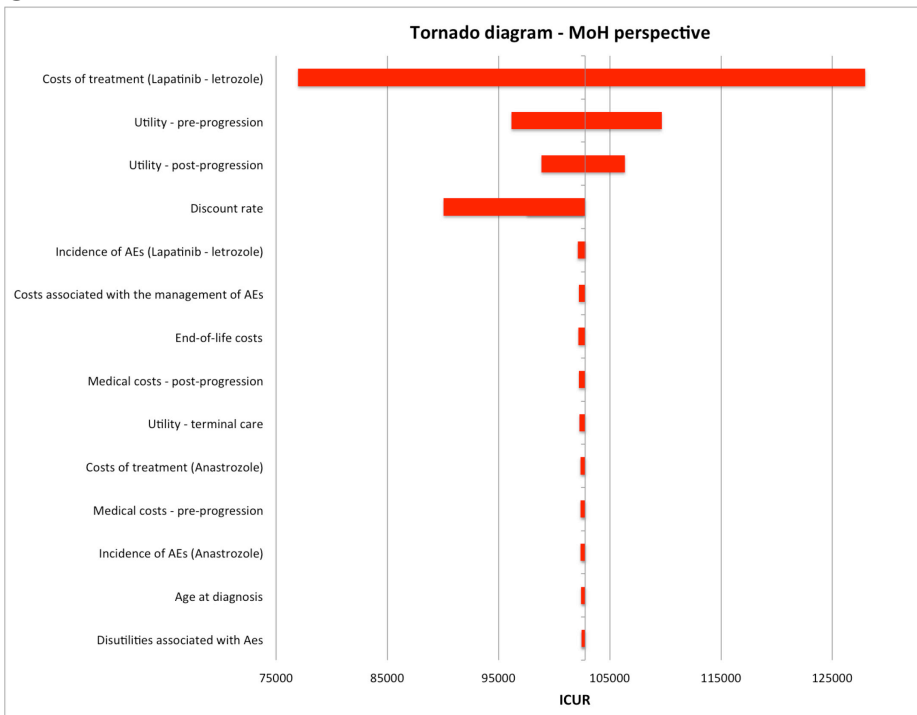
**A**



**B**



C



**Figure legend:** Tornado diagrams for model inputs with significant impact on the incremental cost-utility ratio (ICUR) for lapatinib plus letrozole vs. (A) letrozole alone, (B) trastuzumab plus anastrozole, (C) anastrozole alone

MoH = Ministry of Health

#### 4. DISCUSSION

Over the past decades, there has been substantial progress in the research and treatment of MBC. Considering that the therapeutic arsenal for the treatment of MBC has significantly expanded during the past years, it is becoming more and more important to develop high-quality methods to assess the cost-effectiveness of new anticancer drugs, and therefore, to adequately inform decision-makers responsible for oncology-specific reimbursement recommendations. Up to now, cost-effectiveness analyses of new treatments for MBC specific to the Canadian setting often include different study parameters and assumptions, thus making it difficult for decision-makers to compare results from one cost-effectiveness analysis to

another on the same basis. Therefore, this study aimed to develop a global pharmacoeconomic model in order to standardize the economic evaluation of new therapies for MBC in Canada.

A Markov model with global cost and utility parameters was developed and later tested in an applied context, by assessing, from a Canadian healthcare system perspective, the cost-effectiveness of first-line treatment with lapatinib plus letrozole compared with other widely used therapies for postmenopausal women with HR+/HER2+ MBC. When tested in a specific context, the GPMBC model responded as expected and led to coherent results. For instance, base-case incremental costs and QALYs of lapatinib plus letrozole compared with letrozole alone, trastuzumab plus anastrozole, and anastrozole alone were consistent with treatments' relative cost and efficacy. Moreover, the extensive deterministic and probabilistic sensitivity analyses confirmed the robustness of the base-case results. Besides, the model testing yielded results quite similar to those obtained by Delea *et al.*, who also assessed the cost-effectiveness of lapatinib in combination with letrozole in HR+/HER2+ MBC in Canada (149). Indeed, this well-conducted economic evaluation indicated that, from a Canadian healthcare system perspective, the incremental cost per QALY gained with lapatinib plus letrozole was CA\$152,344 compared with letrozole, CA\$24,561 compared with trastuzumab plus anastrozole, and CA\$118,868 compared with anastrozole. In sensitivity analysis, the probability that lapatinib plus letrozole was preferred was 18% compared with letrozole alone, 66% compared with trastuzumab plus anastrozole, and 29% compared with anastrozole alone according to a willingness to pay threshold of CA\$100,000 per QALY. According to the British Medical Journal guidelines for economic evaluations and the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement, the study by Delea *et al.* meets the current standards for the economic evaluation of health interventions (136, 244). Given that the model testing led to coherent, robust, and reproducible results, this suggests that the GPMBC model could be used as a benchmark to assess the cost-effectiveness of any new treatments for MBC when fully validated. However, this is a preliminary model and further testing in an applied context should be carried out for a thorough validation.

Although the results of the model testing are very much alike those obtained by Delea *et al.*, little differences in methodology might explain the slight variations between the study results. For instance, in the study by Delea *et al.*, a partitioned survival analysis model with 3 health states (alive with no progression, alive with progression, and dead) was developed. This type of model differs from the Markov model, as it uses the area under the survival curve to estimate the proportion of patients in the different health states at a specific time period. Moreover, differences in input parameters between the present study and the one by Delea *et al.* can be observed, including differences in the utility values associated with the model's health states and the disutilities associated with the treatment-related AEs and differences in cost parameters (e.g. cost of drug administration, cost of treatment-related AEs, cost of drug acquisition for anastrozole, etc.). Other parameters were taken into account in the study by Delea *et al.*, such as the cost of cardiac monitoring for patients receiving lapatinib or trastuzumab and the relative dose intensity. Nevertheless, despite these small differences in methodology, the model testing demonstrate that the GPMBC model can replicate the results of well-conducted economic evaluations. While benchmarking against another cost-effectiveness analysis showed that both analyses get the same results, it is, however, not sufficient to confirm the validity of the GPMBC model.

Up to now, very few global economic models have been developed to assess the cost-effectiveness of a new drug for the treatment of cancer or any other therapeutic field (124-126). While this model was developed using a state-of-the art modelling techniques, the collaborative modelling involving multidisciplinary research collaboration could have been another good approach to standardize the economic evaluation of new therapies for metastatic breast cancer in Canada.

This is the first global economic model in MBC. Although developed in a Canadian context, the GPMBC model can be adapted to other country-specific contexts by adjusting the value of different cost parameters. Moreover, the model allows users to define different parameters such as the type of treatment under evaluation (oral vs. IV infusion treatment) and the number and length of treatment cycles (if applicable), thus permitting the assessment of the cost-effectiveness according to specific treatment characteristics. In addition, all input



parameters were obtained from the best available sources, including published articles as well as government publications and databases. An exhaustive literature review was conducted to estimate the utility parameters, which gave a thorough overview of health state utility values for MBC.

However, this model has some limitations. First, because the model was developed over a lifetime horizon, extrapolation of survival beyond the duration of the trial might be required, therefore leading to an increased uncertainty surrounding the base-case results. Such an extrapolation of survival curves might not be feasible when only median survivals are reported in clinical trials, although PFS and OS curves are generally available. Moreover, while the GPMBC model was developed so that a user may directly input efficacy parameters obtained from the best available sources, the robustness of the results depends on the quality of inputted data. Efficacy parameters associated with the treatments under evaluation should therefore be taken preferably from head-to-head trials or adjusted indirect comparisons. Furthermore, as for most economic models in advanced cancer, the GPMBC model is not specific to any line of treatment; though it is assumed that the medical care and the treatments received after the disease progression are the same for both study groups. This model is also not specific to patient characteristics such as disease presentation status (recurrent vs. primary), hormone receptor status and HER2 status. However, survival outcomes used in the model would most likely be influenced by these characteristics since the survival curves used to populate the model are directly taken from survival outcomes associated with a given patient population or treatment setting from a given clinical trial. Furthermore, in order to adopt a global approach, some study parameters were not included in this model such as the response rate, the relative dose intensity, the monitoring of treatment-related cardiac complications, and the cost of HER2 testing because they were either considered too specific to one type of treatment or they were not reported often enough in clinical trials. In addition, as for any other modelling approach, several assumptions had to be made. Although the most conservative assumptions were adopted in all cases, this may have contributed to the uncertainty of the base-case results. However, results of the extensive sensitivity analyses conducted for the model testing confirmed the robustness of the base-case results. Moreover, a societal perspective was not adopted due to the unavailability of robust data on patient work

loss and informal care. Only a few published articles on the patient loss of productivity and the time spent by informal caregivers associated with breast cancer are available in the literature (245-248), but these are not specific to MBC. Inclusion of the costs of productivity loss and informal care associated with the model's health states would have been based on numerous assumptions and would have led to estimates with a high-level of uncertainty. Therefore, a Canadian healthcare system perspective was chosen in order to ensure the development of a robust model based on strong evidence. This is in line with the *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Canada*, which indicates that the preferred perspective should be that of the publicly funded healthcare system (216). Finally, this global model will need to be updated because healthcare costs and patient utility may vary over time.

## **5. CONCLUSIONS**

In conclusion, the GPMBC model can be very valuable for quickly generating valid and reliable cost-utility analyses of new treatments for MBC in a Canadian context. Such a global model would be useful for decision-making purposes because it standardizes the parameters used to estimate the incremental cost per QALY of new treatments for MBC, thus allowing the comparison of the results of economic evaluations in MBC on the same basis. When fully validated, the GPMBC model could be used as a benchmark for drug reimbursement authorities in Canada, and possibly in other country-specific contexts.

## **DECLARATION OF FUNDING**

This study was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) and it was conducted independently of the sponsor as part of a doctoral research project. The funding source had no role in the study design, collection, analysis and interpretation of the data, or in the writing of the manuscript.

## **DECLARATION OF FINANCIAL/OTHER RELATIONSHIPS**

The authors have no conflict of interest to declare.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank Stéfanie Savaria for professional advice and guidance and to acknowledge the significant contribution of Jean-Nicolas Charron, Alex Castonguay, and Marie-Eve Lapierre. There is no source of funding to declare for their assistance.

## CHAPITRE 6 : DISCUSSION GÉNÉRALE

---

Au cours des dernières années, de nombreux traitements anticancéreux ont été approuvés pour commercialisation sur la base d'ECRs fournissant des mesures intermédiaires de survie. Dans un contexte de cancer avancé, le recours à des mesures intermédiaires de survie offre de nombreux avantages par rapport à la SG. En plus de permettre un accès plus rapide à des traitements anticancéreux efficaces, les mesures intermédiaires de survie telles que la SSP ne sont généralement pas influencées par les traitements subséquents ou le passage au traitement anticancéreux sous investigation suite à une progression du cancer. Cependant, l'utilisation de ces mesures de survie dans les évaluations économiques en oncologie représente un défi majeur. L'absence de résultats cliniques finaux tels que la SG contribue à complexifier considérablement la prise de décision puisque les résultats des évaluations économiques qui en découlent s'avèrent généralement difficilement interprétables.

À cet effet, mon projet de doctorat avait comme objectif global d'étudier et d'appliquer l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique. Ainsi, les trois volets de cette thèse ont chacun contribué à atteindre cet objectif : le premier volet visait à évaluer la relation entre la SSP et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique, le deuxième volet avait comme objectif d'identifier les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé et le troisième volet visait le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique en cancer du sein métastatique permettant l'intégration des mesures intermédiaires de survie.

### 6.1 Interprétation des résultats

---

Dans un premier temps, il a été possible d'établir une relation statistiquement significative entre la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique,

justifiant ainsi l'utilisation de cette mesure dans la prise de décision en ce qui concerne l'approbation pour commercialisation et le remboursement des nouveaux traitements de ce type de cancer. À la lumière des résultats de la première étude, la SSP/TPT pourrait s'avérer un substitut potentiel de la SG puisqu'elle remplit plusieurs critères de validation d'une mesure substitut. Tout d'abord, un raisonnement biologique plausible permet de justifier son utilisation comme substitut de la SG. En effet, étant donné que la SG se compose essentiellement de la durée de vie sans progression et de la durée de vie post-progression, une amélioration de la SSP/TPT devrait conséquemment avoir un impact direct sur la SG. De plus, nous avons démontré qu'il existe, d'une part, une corrélation significative entre les valeurs médianes de SSP/TPT et de SG ( $r = 0.428$  ;  $p \leq 0.01$ ), et d'autre part, une corrélation significative entre l'effet d'un traitement sur la SSP/TPT et l'effet d'un traitement sur la SG ( $r = 0.427$  ;  $p \leq 0.01$ ). Par ailleurs, cette même étude a permis, de façon exploratoire, d'établir un modèle de prédiction de la SG à partir des données de SSP ; un tel modèle pouvant s'avérer utile lorsque seules des données de SSP sont disponibles.

Ces travaux ont fait ressortir un niveau de complexité important entre la relation qui unit la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. En effet, plusieurs facteurs peuvent grandement influencer la relation entre ces mesures, notamment la disponibilité de traitements subséquents efficaces et la possibilité d'un passage au traitement anticancéreux sous investigation, ou « *crossover* », suite à une progression du cancer. Selon Broglio *et al.*, plus la survie post-progression (SPP) est longue, plus l'effet d'un traitement sur la SG est dilué, et par conséquent, il devient plus difficile d'établir une relation statistiquement significative entre la SSP et la SG (160). Ainsi, l'accessibilité à des traitements subséquents efficaces après une progression de la maladie joue un rôle très important sur la relation entre la SSP et la SG étant donné qu'une longue période en post-progression a pour effet d'atténuer l'impact d'un seul traitement sur la SG. Dans notre première étude, nous avons pu constater, à cet effet, une corrélation plus forte entre la SSP/TPT médiane et la SG médiane pour les études ayant évalué des traitements de chimiothérapie en deuxième intention (ou plus). Par ailleurs, la possibilité pour les patients inclus dans le groupe contrôle de recevoir le traitement sous investigation au moment de la progression peut également avoir un impact important sur la relation entre la SSP et la SG. En effet, lorsqu'un « *crossover* » est permis, les patients du

groupe contrôle ont accès au traitement expérimental, ce qui peut améliorer leur survie, et par conséquent, réduire la différence de SG entre les groupes à l'étude (249). Ainsi, dans les études permettant le passage au traitement sous investigation, une différence significative au niveau de la SSP est souvent observée, sans toutefois qu'une différence significative au niveau de la SG ne puisse être démontrée. La possibilité de « *crossover* » n'était pas toujours clairement rapportée dans les ECR inclus dans notre revue systématique, et contrairement aux autres paramètres extraits des études recensées, la présence de « *crossover* » était souvent évaluée de façon subjective. Par ailleurs, même lorsque rapporté, l'ampleur du « *crossover* » était rarement clairement défini. Ainsi, une analyse de corrélation entre la SSP et la SG en fonction de cette variable n'a pas pu être effectuée.

Au moment de débiter notre première étude, la relation entre la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique n'était pas clairement établie. Selon une analyse de régression basée sur les résultats d'essais cliniques évaluant l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapies à base d'anthracyclines en cancer du sein avancé, Hackshaw et *al.* ont rapporté une relation linéaire significative entre l'effet d'un traitement sur le TPT et l'effet d'un traitement sur la SG ( $R^2 = 0.56$  ;  $p \leq 0.001$ ) (103). De plus, une relation significative entre l'effet d'un traitement sur la SSP/TPT et l'effet d'un traitement sur la SG a également été démontrée par Sherill et *al.* (105). Dans leur analyse basée sur les résultats de 67 ECRs en cancer du sein métastatique, un coefficient de corrélation de Pearson non pondéré de 0.46 entre l'effet de traitement sur la SSP/TPT et l'effet de traitement sur la SG a été obtenu. De la même façon, Miksad et *al.* ont évalué la relation entre la SSP et la SG en cancer du sein avancé dans une analyse de régression basée sur des ECRs évaluant des taxanes ou des anthracyclines (104). Malgré le petit nombre d'études incluses dans leur analyse, le rapport de risque instantané associé à la SSP ( $HR_{SSP}$ ) s'avérait un prédicteur statistiquement significatif du rapport de risque instantané associé à la SG ( $HR_{SG}$ ), et ce, autant pour les études évaluant des anthracyclines que celles évaluant des taxanes, avec des coefficients de détermination ( $R^2$ ) de 0.49 et 0.35 respectivement. Burzykowski et *al.* ont également obtenu une association modérée entre la SSP/TPT et la SG en se basant sur des données individuelles de patientes provenant de 11 ECRs qui ont comparé une anthracycline (seule ou en combinaison) à une taxane (seule ou en combinaison) en première ligne de traitement du cancer du sein

métastatique (107). Cependant, ces mêmes auteurs ont indiqué que la relation entre l'effet de traitement sur la SSP/TPT et l'effet de traitement sur la SG était faible et imprécise, concluant que, sur la base de leur résultat, la SSP/TPT ne pouvait pas être considérée comme un substitut acceptable de la SG. De plus, Matsubara et *al.* ont exploré la relation entre la SSP et la SG en troisième ligne de traitement du cancer du sein métastatique et n'ont pas trouvé de relation significative entre ces deux mesures d'efficacité (108). Cependant, les auteurs suggèrent que l'absence de relation significative pourrait s'expliquer par le fait qu'en troisième ligne de traitement, la survie post-progression chevauche presque la totalité de la SG ; l'effet d'un traitement sur la SSP étant ainsi trop faible pour prolonger la SG. Bref, les études publiées précédemment montrent que la SSP/TPT tend à être une mesure substitut valide de la SG, bien que certains résultats demeurent controversés. Notre étude, qui se démarque notamment par le nombre exhaustif d'études incluses, contribue à confirmer la relation significative entre la SSP/TPT et la SG, suggérant ainsi que SSP/TPT pourrait être considérée comme un substitut potentiel de la SG.

Depuis la réalisation de notre étude, d'autres auteurs ont évalué la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer du sein métastatique et leurs résultats corroborent les nôtres. En effet, Petrelli et *al.* ont évalué si la SSP/TPT était une mesure substitut valide de la SG, spécifiquement pour les cancers du sein métastatiques traités par une thérapie biologique de première intention (250). Selon leurs résultats, une amélioration de la SSP/TPT était fortement corrélée à une amélioration de la SG, avec une corrélation encore plus forte dans un contexte de cancer HER2+ vs HER2- ( $r_s (HR_{SSP/TPT}/HR_{SG}) = 0.91$  vs  $0.67$  ;  $p \leq 0.001$ ). De plus, selon une analyse basée sur 72 ECRs en cancer du sein métastatique, Adunlin et *al.* ont indiqué que l'effet de traitement sur la SSP ( $HR_{SSP}$ ) était une mesure prédictive significative de l'effet de traitement sur la SG ( $HR_{SG}$ ), avec une corrélation faible ( $r_s = 0.18$  ;  $p = 0.04$ ) (251). Une corrélation plus forte a été observée lorsque seules des études réalisées en deuxième ligne de traitement étaient considérées ( $r_s = 0.40$  ;  $p \leq 0.001$ ). Cependant, la relation ne s'avérait pas statistiquement significative dans un contexte de première ligne de traitement ( $p = 0.90$ ). Une tendance similaire a été observée dans notre étude, dans laquelle un coefficient de corrélation plus élevé a été obtenu lorsque l'analyse portait sur des études ayant évalué des traitements de deuxième intention. Plus récemment, Michiel et *al.* ont évalué la relation entre la SSP et la SG

spécifiquement pour les cancers du sein surexprimant les récepteurs HER2 (252). Ces auteurs ont obtenu une corrélation modérée, et ce, autant selon une analyse utilisant des données individuelles de patientes que selon une analyse basée sur des données provenant de plusieurs essais cliniques.

Le premier volet de cette thèse a permis de confirmer qu'il existe une relation statistiquement significative entre la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique, suggérant ainsi que la SSP/TPT constitue une mesure substitut valide de la SG. La présence d'une telle relation permet d'entrevoir le recours à cette mesure intermédiaire de survie dans l'élaboration d'évaluations économiques de nouveaux traitements en cancer du sein métastatique. Afin de mieux connaître dans quelle mesure les évaluations économiques de type coût-efficacité (\$/AVS) et coût/utilité (\$/QALY) en cancers avancés ont intégré les mesures intermédiaires de survie, une revue systématique de la littérature a été réalisée dans le cadre du deuxième volet de mon projet de recherche. Cette revue de la littérature a permis d'évaluer l'utilisation des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé et d'identifier les méthodes utilisées lorsque les données de SG ne sont pas disponibles ou sont de faible qualité. Selon les résultats de cette étude, les mesures intermédiaires de survie font partie intégrante des évaluations économiques de nouveaux traitements en cancer avancé ; la SSP et le TPT étant les mesures intermédiaires les plus fréquemment utilisées. Par ailleurs, les résultats indiquent que la SG était disponible pour les analyses dans 72% des évaluations économiques incluses dans la revue de la littérature, et qu'elle était majoritairement obtenue par extrapolation paramétrique. De plus, cette revue de la littérature a permis de constater qu'assumer un risque de décès post-progression équivalent pour l'ensemble des groupes à l'étude, recourir à des comparaisons indirectes basées sur de nombreuses hypothèses, utiliser une mesure intermédiaire comme proxy de la SG, obtenir l'opinion d'experts et utiliser des données associées à un traitement différent ou à une ligne de traitement différente comptent parmi les méthodes les plus souvent adoptées lorsque les données de SG ne sont pas disponibles ou suffisamment de bonne qualité. Chacune de ces méthodes utilisées afin d'évaluer la relation coût-efficacité de nouveaux traitements anticancéreux en l'absence de données de SG présente différents avantages et limites. Le



choix de la méthode à privilégier dépend de plusieurs facteurs, notamment de la nature des données disponibles.

Lorsqu'aucune donnée valide de SG n'était disponible, plusieurs auteurs ont assumé un risque équivalent de décès après la progression du cancer pour tous les groupes à l'étude. Cette méthode semble être la meilleure pour pallier à des données de survie immatures ou inappropriées puisqu'elle est conservatrice. Bien que cette approche puisse diminuer la différence d'efficacité entre les groupes à l'étude, et par conséquent, mener à des ratios coût-efficacité plus élevés, cela demeure somme toute conservateur. Par contre, théoriquement, il existe un scénario qui ferait que cette approche n'est pas conservatrice, c'est-à-dire lorsqu'un traitement est associé à une SSP plus grande, mais une SPP plus petite que son comparateur. Cependant, ce scénario ne semble pas avoir été démontré jusqu'à présent.

L'hypothèse d'un risque de décès post-progression identique entre les groupes à l'étude est en ligne avec les résultats d'une étude réalisée par Bowater et *al.*, qui ont tenté d'évaluer si une amélioration de la SSP était associée à une amélioration de la SPP dans 4 types de cancers métastatiques (194). Selon leurs résultats, les changements induits par un traitement anticancéreux sur la SPP ne sont pas corrélés aux changements induits sur la SSP. Ceci infirme la théorie qui veut que les changements sur la SPP soient proportionnels aux changements observés sur la SSP. Ces mêmes auteurs ont suggéré que, lorsque seules des données de SSP sont disponibles, un point de départ acceptable pour évaluer l'effet d'un traitement anticancéreux sur la SG serait d'assumer que les gains absolus de SG et de SSP sont équivalents. Cependant, lorsqu'un risque de décès post-progression équivalent entre les groupes à l'étude est considéré, il est important de s'assurer qu'il existe une relation statistiquement significative entre la SSP et la SG, tel que démontrée dans plusieurs contextes de cancers avancés (158).

Parmi les autres méthodes adoptées lorsque les données de SG ne sont pas disponibles ou de bonne qualité, l'utilisation d'une mesure intermédiaire comme proxy de la SG peut s'avérer une approche adéquate. Cependant, le recours à cette méthode exige qu'un raisonnement biologique plausible justifie une telle utilisation de la mesure intermédiaire, et

par conséquent, que la validité de cette mesure intermédiaire comme substitut de la SG soit démontrée. Par ailleurs, en l'absence de données de SG provenant d'essais cliniques comparant directement les traitements sous évaluation, il est possible de recourir à des méthodes de comparaisons indirectes, bien que cette approche nécessite d'émettre plusieurs hypothèses, notamment la similarité des études utilisées tant au niveau des caractéristiques des patients inclus que des choix méthodologiques effectués (253, 254). Toutefois, lorsque les données de SG nécessaires pour réaliser une comparaison indirecte ne sont pas disponibles, des hypothèses supplémentaires doivent être formulées, ce qui rend les résultats de la comparaison indirecte plus incertains. Il demeure donc très important de rester prudent lorsque des comparaisons indirectes basées sur de nombreuses hypothèses sont effectuées en l'absence de données de SG. Des analyses de sensibilité exhaustives doivent être réalisées sur les résultats d'évaluations économiques basées sur de telles comparaisons indirectes. D'autre part, bien que certains auteurs aient eu recours à l'opinion d'experts afin d'estimer la probabilité de décès en l'absence de données, cette approche semble fournir des estimations plus subjectives. Finalement, l'utilisation de données de SG associées à un traitement différent ou à une ligne de traitement différente peut s'avérer une méthode conservatrice lorsque par exemple, la SG associée à une ligne de traitement ultérieure est privilégiée pour estimer la survie liée au traitement sous investigation. Cependant, cette approche nécessite le recours à des sources de données externes, et par conséquent, il est important de s'assurer que les caractéristiques des études utilisées soient similaires. Bref, notre étude a permis d'apprécier l'ampleur de l'utilisation des mesures intermédiaires de survie et de constater que, bien qu'il n'existe pas de méthode parfaite, plusieurs approches sont utilisées lorsque les données de SG ne sont pas disponibles ou suffisamment de bonne qualité ; chacune ayant leurs propres forces et limites.

La revue systématique réalisée dans le cadre du deuxième volet de ce projet de doctorat a permis par ailleurs de constater un manque d'uniformité au niveau de la conception des évaluations économiques en cancer avancé. En effet, force est de constater que, dans une évaluation économique, le choix des méthodes et des paramètres utilisés peut influencer considérablement les résultats obtenus. Ceci a d'ailleurs été démontré par Frederix et *al.*, qui ont indiqué que des différences au niveau de la structure et des paramètres des modèles pharmacoéconomiques dans le traitement adjuvant du cancer du sein peuvent engendrer des

différences importantes sur les résultats finaux (127). Plus récemment, Le et *al.* ont démontré que différentes structures de modèles de Markov en cancer du sein avancé étaient associées à des variations importantes au niveau des ratios coût-efficacité incrémentaux (255). À la lumière de ces résultats, il devient évident qu'une uniformisation des méthodes et des paramètres utilisés pour des fins d'évaluations économiques serait souhaitable. Le développement d'une approche globale permettrait d'éviter que les différences observées dans les résultats d'évaluations économiques s'expliquent par les différences observées au niveau des paramètres extrinsèques de l'étude, tels que les valeurs d'utilité et les coûts associés aux effets indésirables. Pour cette raison, un modèle pharmacoéconomique générique qui vise à uniformiser l'évaluation économique en cancer du sein métastatique et qui permet notamment l'intégration des mesures intermédiaires de survie a été développé dans le cadre du troisième volet de mon doctorat.

Le modèle à l'étude a été développé afin de permettre l'évaluation économique de nouveaux médicaments anticancéreux dans le traitement du cancer du sein métastatique au Canada. Plus spécifiquement, un modèle de Markov a été construit afin d'estimer les coûts et les effets sur la santé (QALYs) associés aux nouveaux traitements systémiques du cancer du sein métastatique selon une perspective du système de soins canadien, à partir notamment de la SSP et de la SG. Le modèle à l'étude inclut, d'une part, des paramètres spécifiques aux traitements sous évaluation tels que les coûts de traitement, les données de survie et l'incidence des effets indésirables reliés aux traitements d'intérêt, et d'autre part, des paramètres globaux qui demeurent les mêmes peu importe les traitements évalués tels que les caractéristiques des patientes à l'entrée du modèle, les valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle, les pertes d'utilité et les coûts reliés aux effets indésirables, les coûts associés à l'administration des traitements anticancéreux, les coûts de suivi médical et les coûts de soins prodigués en fin de vie. Cette approche globale permet ainsi de standardiser l'évaluation économique en cancer du sein métastatique. Considérant le nombre grandissant de nouveaux traitements dans cette indication, une telle approche pourrait s'avérer très utile notamment pour les preneurs de décision responsables du remboursement des médicaments en oncologie.

Le modèle développé dans cadre de cette troisième étude a été testé et validé en évaluant sa capacité à produire des résultats similaires à ceux obtenus dans une autre évaluation économique canadienne en cancer du sein métastatique. La validation du modèle constitue une étape essentielle puisqu'elle permet de s'assurer qu'une approche appropriée a été adoptée, tant au niveau de la conception que des choix méthodologiques effectués. La validation du modèle a été réalisée en évaluant la relation coût-efficacité du lapatinib en combinaison avec le letrozole offert en première intention de traitement chez les femmes post-ménopausées atteinte d'un cancer du sein métastatique HR+/HER2+, et ce, en comparaison avec d'autres traitements standards utilisés pour cette même indication (letrozole seulement, trastuzumab plus anastrozole et anastrozole seulement). Lorsque testé, le modèle a mené à des résultats tout à fait cohérents. Par exemple, les coûts et les QALYs incrémentaux du lapatinib plus letrozole versus ses comparateurs, obtenus dans l'analyse principale, concordaient avec les valeurs respectives de coût et d'efficacité associées à chacun des traitements sous évaluation et correspondaient aux résultats attendus. De plus, les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes exhaustives ont permis de confirmer que le modèle pouvait générer des résultats robustes et fiables. D'autre part, la validation de notre modèle a mené à des résultats similaires à ceux obtenus par Delea et *al.*, qui ont également évalué la relation coût-efficacité du labatinib en combinaison avec le letrozole dans le traitement du cancer du sein métastatique avec récepteurs HR+/HER2+ au Canada (149). Selon le « *British Medical Journal* » et l'« *ISPOR Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement* », l'étude réalisée par Delea et *al.* rencontre les normes de qualité actuelles en matière d'évaluation économique (136, 244). À la lumière des résultats de la validation, notre modèle pourrait éventuellement servir de référence canadienne pour l'évaluation économique de tous nouveaux traitements du cancer du sein métastatique. D'autres démarches de validation devraient cependant être effectuées préalablement à une utilisation plus étendue de notre modèle. En effet, il serait souhaitable d'étendre la validation du modèle à d'autres types de traitements (p.ex. chimiothérapies, hormonothérapies) et de populations (p.ex. selon le statut des récepteurs hormonaux) afin d'en évaluer les performances dans divers contextes de la maladie.

D'autre part, la première étude a permis de démontrer qu'il existe une corrélation statistiquement significative entre la SSP et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. Par contre, l'analyse de régression permettant la prédiction de la SG à partir des données de SSP a été réalisée de façon exploratoire et est sujette à une plus grande incertitude, limitant ainsi l'utilisation possible dans notre modèle économique.

Enfin, de nos jours, de nombreux efforts sont déployés dans la recherche sur des nouveaux traitements du cancer du sein métastatique, particulièrement en immunothérapie (256, 257). En oncologie, l'immunothérapie représente une option thérapeutique très prometteuse qui vise à stimuler la réponse du système immunitaire d'un patient afin de pouvoir reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Actuellement, plusieurs ECRs sur l'immunothérapie en cancer du sein métastatique sont en cours, dont la plupart impliquent un vaccin (257). Il est attendu qu'au fil des prochaines années, de nombreux traitements d'immunothérapie seront disponibles pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Ainsi, il devient important de se demander dans quelle mesure les résultats obtenus dans les différentes études qui composent cette thèse peuvent s'appliquer à ces nouveaux traitements. D'abord, la corrélation entre la SSP/TPT et la SG devrait être évaluée spécifiquement pour les agents d'immunothérapie, considérant que les résultats obtenus dans notre première étude ne s'appliquent pas nécessairement pour ces traitements. Par contre, le modèle développé dans le cadre du troisième volet pourrait être utilisé pour évaluer la relation coût-efficacité des traitements d'immunothérapie, à condition que les données de SSP et de SG associées aux traitements évalués soient disponibles. Il serait cependant pertinent de tenir compte de certains coûts additionnels spécifiques à l'immunothérapie, notamment les coûts d'administration d'un vaccin.

## 6.2 Forces et limites

---

### 6.2.1 Les forces

---

À travers ses trois volets, ce projet de doctorat a permis d'étudier en profondeur des éléments importants en ce qui concerne l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique. Une démarche systématique et exhaustive a été appliquée, permettant la consultation de milliers de références, voire plus de 12 000 publications d'intérêt. Chacun des volets de cette thèse respecte les plus hauts standards méthodologiques notamment en matière de revue systématique et de développement d'évaluations économiques. Ainsi, chaque volet se démarque par le niveau de rigueur déployé.

Tout d'abord, bien que la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer du sein métastatique ait fait l'objet d'autres travaux de recherche, notre première étude s'avère la plus exhaustive par rapport à tout ce qui a été fait à ce jour, notamment par le nombre de publications qui ont servi à établir la relation. Une revue systématique de haute qualité a été réalisée ; plusieurs bases de données bibliographiques ont été consultées, une recherche exhaustive de la littérature grise a été effectuée afin de limiter l'introduction d'un biais de publication, les processus de sélection des études et d'extraction des données ont été réalisés par deux réviseurs indépendants pour assurer une meilleure validation et une évaluation de la qualité méthodologique des études incluses a été réalisée à l'aide d'un instrument validé (score Jadad). Une longue période a été couverte par cette revue systématique (20 ans), ce qui a permis d'identifier un très grand nombre d'études rapportant des résultats de SSP/TPT et de SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. Une période aussi longue, permettant de couvrir un éventail très large des traitements anticancéreux développés au cours des dernières décennies, a fourni un excellent aperçu de la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer du sein métastatique. Cette revue systématique de la littérature a été réalisée en adoptant une approche très transparente; une telle approche pourrait éventuellement servir à étudier la relation entre la SSP/TPT et la SG dans d'autres types de cancers.

À notre connaissance, la revue de la littérature effectuée dans le cadre du deuxième volet de cette thèse est la première à évaluer les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques réalisées dans un contexte de cancer avancé. Cette étude est également la première à offrir des pistes de solutions pour réaliser des évaluations économiques de types coût-efficacité (\$/AVS) et coût-utilité (coût/QALY) en l'absence de données de SG. Une revue systématique rigoureuse et exhaustive a été effectuée selon un protocole défini à priori et conforme aux meilleures lignes directrices méthodologiques (134, 135). Cette revue de la littérature se caractérise également par sa grande ampleur. Une période de 10 ans était couverte par la revue, ce qui a permis l'identification de milliers d'évaluations économiques en cancer avancé. Au cours des dernières années, les méthodes d'évaluation économique ont beaucoup évolué, et ce, particulièrement en oncologie. Une période aussi longue a ainsi permis d'offrir un très bon aperçu des caractéristiques clés des évaluations économiques en cancer avancé réalisées au cours de la dernière décennie. Par conséquent, de par sa grande qualité méthodologique, cette revue systématique de la littérature nous a permis de bien répondre à notre question de recherche, particulièrement pertinente dans le domaine de l'évaluation économique en oncologie.

Enfin, le troisième volet de mon projet de doctorat a permis le développement d'un modèle pharmacoéconomique répondant aux exigences méthodologiques actuelles. Pour la première fois, un modèle générique canadien permettant l'évaluation économique des nouveaux traitements en cancer du sein métastatique a été développé. Le développement de ce modèle permet une uniformisation des évaluations économiques réalisées dans cette indication, et par conséquent, répond à une problématique actuellement très importante. De plus, les valeurs des paramètres ont été tirées de différentes sources de données, permettant ainsi une meilleure représentativité des contextes et des méthodes d'estimation. Bien que construit pour répondre aux besoins canadiens, le modèle pourrait éventuellement être adapté pour d'autres contextes géographiques en ajustant les valeurs de certains paramètres. Par ailleurs, le modèle permet à l'utilisateur de définir de nombreux paramètres tels que le type de traitement sous évaluation (traitement administré par voie orale versus intraveineuse) et le

nombre et la durée des cycles de traitement (si applicable), ce qui rend possible la réalisation d'évaluations économiques spécifiques à différentes caractéristiques de traitement. De plus, tous les paramètres inclus dans le modèle ont été tirés des meilleures sources disponibles, incluant des articles publiés dans les meilleurs journaux scientifiques, de même que des publications ou des bases de données gouvernementales. Une revue exhaustive de la littérature a d'ailleurs été effectuée afin d'estimer l'utilité associée aux états de santé du modèle et à la survenue d'effets indésirables, permettant ainsi une meilleure estimation des valeurs d'utilités incluses dans notre modèle.

---

### *6.2.3 Les limites*

---

Comme pour tous projets de recherche, celui-ci comporte certaines limites. Parmi les limites courantes des revues systématiques de la littérature, on compte le risque d'introduire un biais de publication. Cependant, il a été possible de minimiser ce risque en identifiant les études non publiées par une recherche de la littérature grise. Par ailleurs, les revues de la littérature sont également limitées par la qualité des données disponibles. Notamment, les deux revues de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet de doctorat ont permis de constater qu'il y a une mauvaise interprétation des termes utilisés pour définir les mesures intermédiaires de survie. À titre d'exemple, la SSP et la TPT étaient souvent utilisées de manière interchangeable; les décès toutes causes étant souvent inclus dans la définition du TPT alors que cette mesure se définit comme étant le temps entre la randomisation et la progression de la tumeur uniquement. De plus, les critères pour définir la progression d'un cancer pouvaient varier d'une étude à l'autre. D'autre part, les revues de la littérature tentent généralement de répondre à une question de recherche bien précise et sont souvent limitées par le niveau d'information rapporté dans chacune des études incluses.

De manière plus spécifique, chaque volet de ce cette thèse est associé à différentes limites. Tout d'abord, dans notre première étude visant à évaluer la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer du sein métastatique, des différences au niveau des critères d'inclusion et



des caractéristiques des patientes ont pu être observées entre les études incluses, ce qui a pu limiter la possibilité d'effectuer des analyses de corrélation sur un groupe homogène de patientes. Cependant, de nombreuses analyses de sous-groupes ont été réalisées afin d'identifier les sources potentielles d'hétérogénéité. Par ailleurs, cette revue systématique de la littérature couvrait une période de 20 ans. En revanche, les paramètres rapportés dans les essais cliniques ont changé au fil des années. Ainsi, des données telles que le statut des récepteurs à œstrogène, à progestérone, et HER-2 n'étaient pas rapportées de façon systématique dans les études plus anciennes, entraînant pour ces paramètres une proportion élevée de données manquantes. Conséquemment, certaines analyses ont été effectuées avec un nombre restreint d'études, ayant pour effet de diminuer leur puissance statistique. De plus, très peu d'études incluses dans cette revue systématique décrivaient clairement l'utilisation de traitements subséquents ou le passage au traitement anticancéreux sous investigation suite à une progression du cancer. Le manque d'information détaillée sur les traitements reçus en post-progression peut avoir eu un impact significatif sur la relation obtenue entre la SSP/TPT et la SG et il aurait été fort intéressant de faire des analyses de sous-groupes en fonction de ces variables. De surcroît, dans cette première étude, la relation entre les mesures de survie a été évaluée en utilisant une approche basée sur des données de cohortes provenant de différents essais cliniques. Cette approche méthodologique a été proposée par plusieurs auteurs et est largement utilisée (161-163). Cependant, lorsqu'une approche basée sur des données globales provenant de plusieurs essais cliniques est adoptée et qu'aucune donnée individuelle de patients n'est disponible, il n'est pas possible d'évaluer la relation entre deux mesures de survie en fonction de variables potentiellement confondantes. Certains auteurs proposent que la validation d'une mesure substitut devrait se baser, d'une part, sur des données individuelles de patients, et d'autre part, sur des données de cohortes provenant de plusieurs essais cliniques (83, 85, 87). Étant donné qu'aucune donnée individuelle n'était disponible pour la réalisation de cette étude, ce type d'analyse n'a pas pu être effectué. Bien que l'évaluation de la relation entre deux mesures de survie basée sur des données de cohortes demeure une méthode de choix, il serait intéressant de confirmer nos résultats en utilisant des données individuelles, ce qui permettrait une validation plus complète de la SSP comme mesure substitut de la SG en cancer du sein métastatique.

De façon exploratoire, un modèle prédictif de la SG à partir des données de SSP a été développé. Considérant que le « *crossover* » a pour effet de biaiser significativement les estimations de l'effet d'un traitement sur la SG, l'inclusion d'études affectées par le « *crossover* » aurait compromis la réalisation d'un tel modèle prédictif. Puisqu'il n'était pas possible d'identifier clairement ces études, les études présentant une différence significative sur la SSP mais non sur la SG ont été retirées du modèle prédictif, en assumant que cette absence de différence était principalement due à la présence de « *crossover* ». Cependant, force est de constater que cette analyse pourrait être biaisée si pour certaines études, l'absence d'un effet de traitement significatif sur la SG n'était pas causée par le « *crossover* ». Ainsi, les résultats de cette analyse doivent être considérés à titre indicatif vu la nature exploratoire de celle-ci.

La revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre du deuxième volet présente également quelques limites plus spécifiques. En premier lieu, la revue est limitée par les mots clés utilisés ainsi que par la qualité de l'indexation dans les bases de données bibliographiques. Ceci pourrait expliquer le nombre relativement élevé d'études identifiées par une recherche manuelle. Par ailleurs, d'autres bases de données bibliographiques auraient pu être utilisées telles que le « *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)* » et le « *Cost-Effectiveness Analysis Registry* » afin d'identifier des publications additionnelles. Par contre, considérant l'ampleur de cette revue, nous croyons qu'il y aurait un très grand chevauchement entre les études identifiées par ces bases bibliographiques et celles identifiées par notre revue. De plus, la qualité méthodologique des études incluses n'a pas été évaluée dans le cadre de cette revue systématique de la littérature. Certains outils auraient effectivement pu être utilisés afin d'évaluer la qualité méthodologique des évaluations économiques incluses dans la présente revue, notamment la « *BMJ Checklist* », la liste « *Consensus Health Economic Criteria (CHEC list)* » et la liste « *Quality of Health Economic Studies (QHES list)* » (258, 259). Cependant, puisque l'objectif principal de cette étude était d'identifier et d'analyser les méthodes utilisées afin d'intégrer les mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer avancé, le recours à une grille d'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses n'aurait pas été très utile pour les fins de cette analyse.

Finalement, afin d'adopter une approche globale, le modèle développé dans le cadre de ce doctorat n'inclut pas certains paramètres tels que la réponse aux traitements, l'intensité relative de dose (RDI), la surveillance cardiaque et les coûts d'analyse du statut HER2; ces paramètres étant considérés trop spécifiques à un type de traitement ou n'étant pas rapportés assez fréquemment dans les essais cliniques. Par ailleurs, comme pour la plupart des évaluations économiques en cancer avancé, le modèle à l'étude n'est pas spécifique à la ligne de traitement. Cependant, force est de supposer que la prise en charge et les traitements reçus à la suite d'une progression du cancer sont équivalents pour l'ensemble des groupes à l'étude. Ce modèle n'est également pas spécifique aux caractéristiques des patientes telles que le statut des récepteurs hormonaux et HER-2 et le statut de la maladie (cancer prévalent vs. cancer incident). Cependant, considérant que les courbes de survie utilisées dans le modèle proviennent directement des essais cliniques, qui sont propres à une population de patientes, il est très probable que les données de survie soient influencées par les caractéristiques des patientes incluses dans chacun des essais cliniques. De plus, une perspective sociétale n'a pas été choisie en raison du manque de données robustes sur les pertes de productivité et les soins informels spécifiques au cancer du sein métastatique. Étant donné que seulement quelques auteurs se sont penchés sur la perte de productivité et les soins prodigués par les aidants naturels en cancer du sein (tous stades de la maladie confondus, non spécifique au cancer du sein métastatique) (245-248), l'inclusion des coûts associés à ces paramètres aurait nécessité la formulation de nombreuses hypothèses, ce qui par conséquent, aurait ajouté un degré important d'incertitude au modèle. Pour cette raison, une perspective du système de soins a été adoptée, ce qui est conforme aux lignes directrices canadiennes proposées par l'ACMTS (123).

Pour des fins de validation du modèle générique, la SSP et la SG associées aux traitements comparés ont été estimées à partir des HRs rapportés dans la littérature. Cette approche est limitée puisqu'elle suppose que l'hypothèse de proportionnalité est respectée, et ce, même si aucune donnée ne permet de confirmer que les HRs sont constants en fonction du temps. D'autres méthodes d'extrapolation auraient pu être utilisées afin de limiter l'utilisation des HRs, notamment la modélisation des courbes de SSP et de SG à l'aide de logiciels de digitalisation tels que *Digitizelt et Weibull++*. D'autre part, les coûts et les pertes d'utilité

associés à la survenue d'effets indésirables ont été considérés durant le premier cycle de Markov, et conséquemment, pour une période d'un mois. Bien que les effets indésirables peuvent avoir des durées variables et peuvent survenir à des moments différents, cela n'a pas été pris en compte dans notre modèle. Cette approche est d'ailleurs adoptée dans la majorité des évaluations économiques en oncologie. De plus, les valeurs d'utilité ont été tirées de plusieurs sources de la littérature et ont été estimées à l'aide d'une variété d'instruments. Dans les cas où la mesure de l'utilité a été estimée par la méthode d'arbitrage temporel, il est possible que l'actualisation des QALYs aient entraîné une surestimation de la préférence temporelle. Par ailleurs, les coûts d'hospitalisation reliés aux effets indésirables, tirés de l'outil OCCI, ont pu être sous-estimés puisqu'ils n'incluent pas les frais payés aux médecins. Pour finir, considérant que les coûts de soins de santé et les valeurs d'utilité associées aux états de santé de la maladie varient en fonction du temps, ce modèle générique devra éventuellement être mis à jour.

### **6.3 Impact global sur la prise de décision et perspectives futures**

---

Les mesures intermédiaires de survie telles que la SSP ont été adoptées par les agences réglementaires comme des mesures acceptables d'efficacité, sans pour autant avoir l'assurance qu'elles étaient des substituts acceptables de la SG, notamment en cancer du sein métastatique. Bien que cette décision ait permis une mise en marché plus rapide de traitements anticancéreux prometteurs, elle a entraîné un fardeau supplémentaire pour les décideurs en santé responsables du remboursement de ces agents.

La prise de décision relative au remboursement des traitements anticancéreux ne se limite pas seulement à l'évaluation de leur valeur thérapeutique, mais également à l'évaluation de leur impact économique. Actuellement, les méthodes d'évaluation économique reconnues, notamment les analyses coût-efficacité et coût-utilité, requièrent des mesures finales d'efficacité telles que la SG. Considérant que de nos jours, les mesures intermédiaires de survie constituent souvent des mesures primaires d'efficacité dans les ECRs en oncologie, la réalisation d'évaluations économiques robustes s'avère difficile.

Ce projet de recherche a contribué à résoudre cette problématique en supportant l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique. Dans un premier temps, nos travaux ont permis de confirmer la présence d'une relation statistiquement significative entre la SSP/TPT et la SG dans le contexte du cancer du sein métastatique. Tel que discuté précédemment, au moment de commencer nos travaux, les résultats des études antérieures ne permettaient pas d'établir clairement cette relation. Ainsi, ce volet de notre projet de recherche apporte une contribution significative à la pratique en évaluation économique et en évaluation des technologies en santé puisqu'elle supporte le recours à la SSP/TPT comme une mesure substitut de la SG en cancer du sein métastatique. De cette façon, l'utilisation de la SSP/TPT dans les évaluations économiques futures pour ce type de cancer est maintenant justifiée.

Sur la base des résultats du premier volet qui justifie le recours aux mesures intermédiaires de survie dans la réalisation d'évaluations économiques en cancer du sein métastatique, le deuxième volet a contribué grandement à l'avancement des connaissances puisqu'il a permis d'identifier les méthodes les plus adéquates d'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancers avancés. Cette étude était la première à répondre à cette problématique et elle permet de mieux guider les différents choix de méthodes dans la pratique en évaluation économique.

En dernier lieu, dans le cadre du troisième volet de ce projet de recherche, un modèle pharmacoéconomique générique canadien intégrant les mesures intermédiaires de survie et permettant l'évaluation économique des nouveaux agents anticancéreux en cancer du sein métastatique a été développé. À ce jour, aucun autre modèle générique n'a été développé en cancer du sein métastatique. Ce volet peut avoir une portée significative puisqu'il permet une uniformisation des méthodes et des paramètres utilisés dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique. Par conséquent, ce dernier volet fournit concrètement aux décideurs en santé l'opportunité d'utiliser un outil d'aide à la décision uniforme pour l'ensemble des évaluations économiques réalisées dans le contexte du cancer du sein métastatique au Canada.

Bref, par ses trois volets, ce projet de doctorat qui se concentrait sur l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique a eu un impact très important sur la pratique en évaluation économique. Il serait par ailleurs fort intéressant d'envisager de futures études qui pourraient compléter nos travaux. À titre d'exemple, afin de mieux comprendre la relation entre la SSP/TPT et la SG en cancer du sein métastatique, il serait intéressant d'extraire les données des courbes Kaplan-Meier de tous les essais cliniques recensés dans la revue de la littérature en utilisant des logiciels pour digitaliser les courbes tels que Digitizelt et Weibull++. Cela permettrait notamment de fournir des informations supplémentaires par rapport aux conclusions se basant sur des données agrégées et de comparer les valeurs moyennes de SSP/TPT et de SG. Par ailleurs, avec l'avènement des techniques de digitalisation des courbes Kaplan-Meier, il serait intéressant de refaire, dans quelques années, une nouvelle revue de la littérature des évaluations économiques en cancers avancés afin de vérifier si, plus récemment, les méthodes adoptées en l'absence de données matures et valides de la SG ont changées depuis 2013.

D'autre part, d'autres méthodes de modélisation pourraient être envisagées pour le développement d'un modèle pharmacoéconomique générique en cancer du sein métastatique. En effet, il serait intéressant d'obtenir des données individuelles afin de développer un modèle de simulation à événements discrets qui tient compte des caractéristiques et du profil clinique antérieur des patients. Par ailleurs, les modèles à partition, de plus en plus populaires en oncologie, représentent une autre option pour le développement d'un modèle générique. Ainsi, il serait fort pertinent de développer ces différents types de modèles et de les comparer avec notre modèle de Markov GPMBC.

Finalement, bien que nous ayons répondu à une problématique importante en cancer du sein métastatique, il serait intéressant d'évaluer l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques, spécifiquement pour d'autres types de cancers métastatiques ou pour des cancers précoces tels que le cancer du sein de stade 1 à 3.

## **CONTRIBUTION AUX CONNAISSANCES ACTUELLES ET CONCLUSION**

---

Ce projet de doctorat est au cœur d'une problématique extrêmement importante dans l'évaluation économique des nouveaux traitements en oncologie. Une problématique à laquelle les décideurs en santé, particulièrement les organismes responsables du remboursement des médicaments, ont été confrontés depuis que les mesures intermédiaires de survie sont reconnues comme marqueurs valides d'efficacité.

Ce doctorat apporte une contribution significative à cette problématique fondamentale. Le projet a mené à la publication de trois articles qui contribuent à l'avancement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Dans un premier temps, les résultats de notre première étude supportent le recours aux mesures intermédiaires de survie comme substitut de la SG en cancer du sein métastatique, permettant ainsi leur utilisation dans les évaluations économiques. Par ailleurs, notre deuxième étude offre des pistes de solutions pour l'intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques de type coût-efficacité et coût-utilité, et ce, même en l'absence de données de SG. Finalement, le modèle économique développé dans le cadre de notre troisième étude fournit un outil d'aide à la décision qui permet d'uniformiser l'évaluation économique des nouveaux traitements en cancer du sein métastatique, pouvant ainsi devenir un outil de référence pour les organismes responsables du remboursement des médicaments au Canada.

Les retombées de ce projet contribuent à assurer un meilleur accès à de nouveaux médicaments anticancéreux prometteurs et ultimement à améliorer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. Development in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value - Global Oncology Trend Report 2015. Parsippany, NJ, USA: IMS Health, May 2015.
2. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer, 2015.
3. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J.* 2009;15(5):395-400.
4. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5.
5. Lebwahl D, Kay A, Berg W, Baladi JF, Zheng J. Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J.* 2009;15(5):386-94.
6. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):e32-42.
7. Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer.* 2006;42(17):2867-75.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Accessed Sept. 18 2015 at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx), 2012.



9. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society Inc. 2015.
10. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004;100(4):715-22.
11. Samiee S, Berardi P, Bouganim N, Vandermeer L, Arnaout A, Dent S, et al. Excision of the primary tumour in patients with metastatic breast cancer: a clinical dilemma. *Curr Oncol*. 2012;19(4):e270-9.
12. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
13. Howlader N., Noone A.M., Kapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
14. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *British journal of cancer*. 2004;90(6):1138-43.
15. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R245-62.
16. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8019-26.
17. Morris PG, McArthur HL, Hudis CA. Therapeutic options for metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(6):967-81.

18. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
19. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23(5):489-502.
20. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-99.
21. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3307-29.
22. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704.
23. Johnston SR, Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(11):821-31.
24. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.

25. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(8):688-94, 96.
26. Rashid N, Koh HA, Baca HC, Li Z, Malecha S, Abidoye O, et al. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(10):863-71.
27. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
29. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(5):903-10.
30. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-74.
31. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2889-95.
32. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolèse M, Cianciulli AM, Di Cocco B, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without

trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol.* 2006;17(4):630-6.

33. Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sanchez-Rovira P, Perez-Carrion R, Illaramendi JJ, Garcia-Bueno JM, et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(3):264-8.

34. Tokudome N, Ito Y, Hatake K, Toi M, Sano M, Iwata H, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II and pharmacokinetic study in Japan. *Anticancer Drugs.* 2008;19(7):753-9.

35. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(2):142-7.

36. Ishida T, Kiba T, Takeda M, Matsuyama K, Teramukai S, Ishiwata R, et al. Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(2):361-9.

37. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.

38. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.

39. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
40. Coalition Priorité Cancer. Les coûts économiques du cancer; une lecture fine des coûts du système de santé, des maladies chroniques et du cancer. Montréal (QC), Mars 2014.
41. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur. État des lieux et bilan du projet pilote. Rapport rédigé par Brigitte Laflamme, Dima Samaha, Kim Tardif et coll., sous la supervision de Lucie Robitaille et Stéphane P. Ahern. Montréal, Qc: INESSS, 2012.
42. Sorensen SV, Goh JW, Pan F, Chen C, Yardley D, Martin M, et al. Incidence-based cost-of-illness model for metastatic breast cancer in the United States. *International journal of technology assessment in health care*. 2012;28(1):12-21.
43. Mittmann N, Porter JM, Rangrej J, Seung SJ, Liu N, Saskin R, et al. Health system costs for stage-specific breast cancer: a population-based approach. *Curr Oncol*. 2014;21(6):281-93.
44. Canadian Breast Cancer Network. Metastatic Breast Cancer in Canada - The Lived Experience of Patients and Caregivers. Ottawa (ON): Accessed Sept. 21, 2015 at: [http://www.cbcn.ca/documents/cbcn\\_special\\_reports/MBCIC-Report.pdf](http://www.cbcn.ca/documents/cbcn_special_reports/MBCIC-Report.pdf), 2012.
45. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Rockville, MD: Food and Drug Administration;: May 2007.
46. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol*. 2009.

47. Raphael J, Verma S. Overall survival (OS) endpoint: an incomplete evaluation of metastatic breast cancer (MBC) treatment outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):473-8.
48. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2045-7.
49. Hurvitz SA. Evolving options for the treatment of metastatic breast cancer: progression-free survival as an endpoint. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(7):495-504.
50. Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martinez-Garcia M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. *Anticancer Drugs.* 2014;25(9):992-7.
51. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.* Food and Drug Administration (FDA). May 2007.
52. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
53. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.* Geneva: WHO offset publication no. 48, 1979.
54. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L, et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer.* 2009;45(2):281-9.

55. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1030-3.
56. Carroll KJ. Analysis of progression-free survival in oncology trials: some common statistical issues. *Pharm Stat*. 2007;6(2):99-113.
57. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):428-32.
58. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist*. 2010;15(5):492-5.
59. Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al. Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):268-74.
60. Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D, Negrier S, Savary J, Pignard K, et al. Response rate accuracy in oncology trials: reasons for interobserver variability. Groupe Francais d'Immunotherapie of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(12):3507-14.
61. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? *AHRQ Methods for Effective Health Care*. Rockville (MD)2013.
62. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(5):515-8.
63. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.

64. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
65. CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London (UK),: 2013.
66. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737-46.
67. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61.
68. U.S. Food and Drug Administration. Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development Silver Spring, MD Last updated 02/19/2015 [cited 2016 March 31]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm>.
69. Santé Canada. Médicaments et produits de santé - Comment les médicaments sont examinés au Canada Last updated: 2015-02-12 [cited 2016 March 31]. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs\\_examenfd-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs_examenfd-fra.php).
70. European Medicine Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No726/2004. London (UK), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004136.pdf). 2006.



71. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 1:13-8.
72. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1404-11.
73. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(4):230-43.
74. Chabot I, Rocchi A. Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2014;6:357-67.
75. Kay A, Higgins J, Day AG, Meyer RM, Booth CM. Randomized controlled trials in the era of molecular oncology: methodology, biomarkers, and end points. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1646-51.
76. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009;20(3):460-4.
77. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. Nimmo WS, Tucker GT eds *Clinical Measurement in Drug Evaluation* Wiley. 1995:3-22.
78. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996;125(7):605-13.
79. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report drug trials. *BMJ*. 1997;315(7106):480-3.

80. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in medicine*. 1989;8(4):431-40.
81. Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Statistics in medicine*. 1992;11(2):167-78.
82. Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics*. 1998;54(3):1014-29.
83. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics*. 2000;1(1):49-67.
84. Hughes MD. Practical issues arising in an exploratory analysis evaluating progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in advanced colorectal cancer. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(5):487-95.
85. Elston J, Taylor RS. Use of surrogate outcomes in cost-effectiveness models: a review of United Kingdom health technology assessment reports. *International journal of technology assessment in health care*. 2009;25(1):6-13.
86. Davis S, Tappenden P., Cantrell A. A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer - A report by the Decision Support Unit. School of Health and Related Research, University of Sheffield, 2012.
87. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-98.

88. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):741-6.
89. Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, Artru P, Maindrault-Goebel F, Krulik M. Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer.* 2001;91(11):2033-8.
90. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5218-24.
91. Wilkerson J, Fojo T. Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival. *Cancer J.* 2009;15(5):379-85.
92. Chirila C, Odom D, Devercelli G, Khan S, Sherif BN, Kaye JA, et al. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. *International journal of colorectal disease.* 2011.
93. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):969-76.
94. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet.* 2000;356(9227):373-8.
95. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4562-8.

96. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):225-35.
97. Shi Q, de Gramont A, Grothey A, Zalcborg J, Chibaudel B, Schmoll HJ, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):22-8.
98. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Schulz C, et al. Surrogate endpoints in second-line treatment for mCRC: a systematic literature-based analysis from 23 randomised trials. *Acta Oncol.* 2015;54(2):187-93.
99. Buyse ME, Suifflet P, Laporte S et al. Prediction of survival benefits from progression-free survival in patients with advanced non small cell lung cancer: Evidence from a pooled analysis of 2,838 patients randomized in 7 trials. American Society of Clinical Oncology (ASCO); ASCO annual meeting; abstract 8019. 2008.
100. Hayashi H, Okamoto I, Taguri M, Morita S, Nakagawa K. Postprogression survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer who receive second-line or third-line chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(3):261-6.
101. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, et al. Time to progression as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):311-7.
102. Mandrekar SJ, Qi Y, Hillman SL, Allen Ziegler KL, Reuter NF, Rowland KM, Jr., et al. Endpoints in phase II trials for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(1):3-9.

103. Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 2005;93(11):1215-21.
104. Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, Schwarzer R, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *International journal of technology assessment in health care*. 2008;24(4):371-83.
105. Sherrill B, Amonkar M, Wu Y, Hirst C, Stein S, Walker M, et al. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(10):1572-8.
106. Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5117-25.
107. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-92.
108. Matsubara Y, Sakabayashi S, Nishimura T, Ishida T, Ohuchi N, Teramukai S, et al. Surrogacy of tumor response and progression-free survival for overall survival in metastatic breast cancer resistant to both anthracyclines and taxanes. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(6):623-9.
109. Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouche O, et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in advanced/recurrent gastric cancer trials: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1667-70.

110. Shitara K, Ikeda J, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K, et al. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Investigational new drugs*. 2011.
111. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AM, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):297-304.
112. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1392-403.
113. Delea TE, Khuu A, Heng DY, Haas T, Soulieres D. Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2012;107(7):1059-68.
114. Johnson KR, Liauw W, Lassere MN. Evaluating surrogacy metrics and investigating approval decisions of progression-free survival (PFS) in metastatic renal cell cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(3):485-96.
115. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014;120(1):52-60.
116. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan MH, Knox J, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer*. 2011;117(12):2637-42.

117. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou SS, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2766-71.
118. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1188-92.
119. Coalition Priorité Cancer au Québec. S'unir pour mieux avancer. 2011: <http://www.coalitioncancer.com/documentation/>.
120. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Processus et critères d'évaluation Québec2016 [cited 2016 April 17]. Available from: <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/processus-et-criteres-devaluation.html>.
121. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie: Innovation, accès, responsabilité, partage des risques et pérennité. Rapport du Comité d'évaluation des innovations - volet cancer en fin de vie. Montréal, Qc: INESSS, 2012.
122. Mittman N, Evans W.K., Rocchi A., Longo C.J., Au H.-J., Husereau D., Leighl N., Isogai P., Krahn M., Peacock S. Marshall D. Coyle D., Malfair Taylor S.C., Jacobs P., Oh P.I. Addendum to CADTH's Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Specific Guidance for Oncology Products. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
123. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. 2006.

124. NICE Clinical Guidelines: Waugh N, Cummins E, Royle P, al. e. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes - cost-effectiveness modelling of new drugs. 2009;No. 87S.
125. Papadopoulos G, Hunt S, Prasad M. Adapting a global cost-effectiveness model to local country requirements: posaconazole case study. *J Med Econ.* 2013;16(3):374-80.
126. Lee J, Tollefson E, Daly M, Kielb E. A generalized health economic and outcomes research model for the evaluation of companion diagnostics and targeted therapies. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.* 2013;13(3):361-70.
127. Frederix GW, van Hasselt JG, Schellens JH, Hovels AM, Raaijmakers JA, Huitema AD, et al. The impact of structural uncertainty on cost-effectiveness models for adjuvant endocrine breast cancer treatments: the need for disease-specific model standardization and improved guidance. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(1):47-61.
128. Higgins JPT, Greens S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011).* The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org/>.
129. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2000 [cited September 2011]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
130. BioMed Central, The Open Access Publisher. *IRISCTN registry.* [Internet]. 2000 [cited September 2011]. Available from: <http://www.isrctn.com/>.
131. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther.* 2008;88(2):156-75.



132. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
133. Campbell MJ. *Statistics at Square One*; Chapter 11: Correlation and Regression. Southampton, UK,: 1997, available at: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one>.
134. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. University of York, 2008.
135. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
136. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. 1996;313(7052):275-83.
137. Racine-Rainville M, Roy JA, Lesperance B. Retrospective study on survival of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(15\_Suppl.):e11545.
138. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1993;13(4):322-38.
139. Table 102-0551 - Deaths and mortality rates, by selected groupes causes, age, group and sex, Canada, annual, CANSIM (database) [Internet]. [cited July 2015].
140. Statistics Canada. *The Consumer Price Index, July 2015*. Catalogue 62-001-X, Vol. 94, No 7. 2015.

141. PayScale - Human Capital. Registered nurse (RN) salary (Canada) 2015. Available from: [http://www.payscale.com/research/CA/Job=Registered\\_Nurse\\_\(RN\)/Hourly\\_Rate](http://www.payscale.com/research/CA/Job=Registered_Nurse_(RN)/Hourly_Rate). Accessed August 12th 2015.
142. PayScale - Human Capital. Pharmacist Salary (Canada) 2015. Available from: [http://www.payscale.com/research/CA/Job=Pharmacist/Hourly\\_Rate](http://www.payscale.com/research/CA/Job=Pharmacist/Hourly_Rate). Accessed August 20th 2015.
143. Cancer Care Ontario. Drug Formulary [cited Accessed August 14th 2015]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760>.
144. Shinder GA, Paradis PE, Posman M, Mishagina N, Guay MP, Linardos D, et al. Patient and work flow and costs associated with staff time and facility usage at a comprehensive cancer centre in Quebec, Canada--a time and motion study. BMC health services research. 2012;12:370.
145. OCCI Costing Analysis Tool. Accessed September 14th 2015: [http://ophid.scholarsportal.info/details/view.html?q=re&uri=/phirn/occi\\_PHIRN\\_e.xml](http://ophid.scholarsportal.info/details/view.html?q=re&uri=/phirn/occi_PHIRN_e.xml). [Internet]. 2015.
146. Ministry of Health and Long-term Care of Ontario. Schedule of Benefits for Physician Services under the Health Insurance Act (Last updated May 1st, 2015). 2015.
147. Ministry of Health and Long-term Care of Ontario. Schedule of Benefits for Laboratory Services. April 1, 1999.
148. Walker H, Anderson M, Farahati F, Howell D, Librach SL, Husain A, et al. Resource use and costs of end-of-Life/palliative care: Ontario adult cancer patients dying during 2002 and 2003. Journal of palliative care. 2011;27(2):79-88.

149. Delea TE, Amdahl J, Chit A, Amonkar MM. Cost-effectiveness of lapatinib plus letrozole in her2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2013;20(5):e371-87.
150. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5538-46.
151. Riemsma R, Forbes CA, Amonkar MM, Lykopoulos K, Diaz JR, Kleijnen J, et al. Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC). *Curr Med Res Opin.* 2012;28(8):1263-79.
152. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. List of Medications. July 2015.
153. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglens M, Pestalozzi BC, Fink D, Brauchli P, et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: An economic evaluation. *European Journal of Cancer.* 2009;45(8):1397-406.
154. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1101-10.
155. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1958-62.
156. Saad ED. Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *The Indian journal of medical research.* 2011;134:413-8.

157. Sherrill B, Kaye JA, Sandin R, Cappelleri JC, Chen C. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther.* 2012;5:287-96.
158. Davis S, Tappenden,P., Cantrell,A. A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer. Decision Support Unit, ScHARR, University of Sheffield, 2012.
159. British Medical Journal Publishing Group. Statistics at square one1997; 11- Correlations and regressions. Available from: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/11-correlation-and-regression>.
160. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(23):1642-9.
161. Daniels MJ, Hughes MD. Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med.* 1997;16(17):1965-82.
162. Gail MH, Pfeiffer R, Van Houwelingen HC, Carroll RJ. On meta-analytic assessment of surrogate outcomes. *Biostatistics.* 2000;1(3):231-46.
163. Buyse M. Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarkers in cancer trials. *Cancer J.* 2009;15(5):421-5.
164. Beauchemin C, Lapierre ME, Letarte N, Yelle L, Lachaine J. Use of Intermediate Endpoints in the Economic Evaluation of New Treatments for Advanced Cancer and Methods Adopted When Suitable Overall Survival Data are Not Available. *PharmacoEconomics.* 2016.
165. Saad ED, Buyse M. Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure? *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1750-4.

166. US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Rockville (MD): Food and Drug Administration (FDA). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>. Accessed December 2015, 2007.
167. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA, London (UK). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Accessed December 2015., 2012.
168. Bank of Canada. Annual average exchange rates [cited 2015 April]. Available from: <http://www.bankofcanada.ca/rates/exchange/annual-average-exchange-rates/>.
169. Statistics Canada. The Consumer Price Index - February 2015 (Table 7 - The Consumer Price Index for Canada, major components and special aggregates, not seasonally adjusted, historical data). Catalogue no. 62-001-X, 2015.
170. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(1):9-21.
171. Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. *Value in Health*. 2009;12(1):20-7.
172. Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer*. 2008;61(3):405-15.

173. Lesnock JL, Farris C, Krivak TC, Smith KJ, Markman M. Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011;122(3):473-8.
174. Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer*. 2009;115(3):489-98.
175. Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung cancer*. 2010;69(SUPPL. 1):S11-S7.
176. Zeng X, Peng L, Li J, Chen G, Tan C, Wang S, et al. Cost-Effectiveness of Continuation Maintenance Pemetrexed After Cisplatin and Pemetrexed Chemotherapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Estimates From the Perspective of the Chinese Health Care System. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(1):54-65.
177. Wong Y-N, Meropol NJ, Speier W, Sargent D, Goldberg RM, Beck JR. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2081-91.
178. Rocconi RP, Case AS, Straughn Jr JM, Estes JM, Partridge EE. Role of chemotherapy for patients with recurrent platinum-resistant advanced epithelial ovarian cancer: A cost-effectiveness analysis. *Cancer*. 2006;107(3):536-43.
179. Spackman E, Rice S, Norman G, Suh D-C, Eastwood A, Palmer S. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(3):185-94.
180. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value in Health*. 2013;16(2):288-96.

181. Asseburg C, Frank M, Kohne C-H, Hartmann JT, Griebisch I, Mohr A, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(4):482-97.
182. Benedict A, Cameron DA, Corson H, Jones SE. An economic evaluation of docetaxel and paclitaxel regimens in metastatic breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):847-59.
183. Benedict A, Figlin RA, Sandstrom P, Harmenberg U, Ullen A, Charbonneau C, et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU International*. 2011;108(5):665-72.
184. Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, Gonzalez Larriba JL, Lopez-Brea M, Castellano D, et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clinical and Translational Oncology*. 2011;13(12):869-77.
185. Karnon J, Johnston SRD, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2003;14(11):1629-33.
186. Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials. *British journal of cancer*. 2009;101(1):12-8.
187. Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2185-91.

188. Cameron DA, Camidge DR, Oyee J, Hirsch M. Economic evaluation of fulvestrant as an extra step in the treatment sequence for ER-positive advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(12):1984-90.
189. Lux MP, Hartmann M, Jackisch C, Raab G, Schneeweiss A, Possinger K, et al. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: Results of the fulvestrant sequencing model. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;117(2):305-17.
190. Remak E, Charbonneau C, Negrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3995-4000.
191. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Oyee J, Beale S, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(5):403-13.
192. Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? the example of Sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value in Health*. 2010;13(6):837-45.
193. Zhu J, Li T, Wang X, Ye M, Cai J, Xu Y, et al. Gene-guided Gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive Non-small cell lung cancer: An economic analysis. *BMC Cancer*. 2013;13(39).
194. Bowater RJ, Bridge LJ, Lilford RJ. The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer. *Cancer Lett*. 2008;262(1):48-53.
195. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making:



report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in Health*. 2011;14(4):417-28.

196. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value in Health*. 2011;14(4):429-37.

197. Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O, Browning D, Amonkar MM, Karnon J, et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *European Journal of Health Economics*. 2012;13(5):589-603.

198. Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, et al. Pazopanib for the first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2013;31(1):15-24.

199. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*. 2008;47(6):1018-28.

200. Machado M, Einarson TR. Lapatinib in patients with metastatic breast cancer following initial treatment with trastuzumab: An economic analysis from the Brazilian public health care perspective. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2012;4:173-82.

201. Ishak KJ, Proskorovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Faivre S, Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. *PharmacoEconomics*. 2014;32(6):533-46.

202. Jonsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value in Health*. 2014;17(6):707-13.

203. Davies A, Briggs A, Schneider J, Levy A, Ebeid O, Wagner S, et al. The ends justify the means: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Research in Medicine*. 2012;3(1):e25-e36.
204. Wu B, Chen H, Shen J, Ye M. Cost-Effectiveness of Adding Rh-Endostatin to First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in China. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(10):1446-55.
205. Lazzaro C, Bordonaro R, Cognetti F, Fabi A, De Placido S, Arpino G, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: The COSTANza study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013;5(1):125-35.
206. Spolverato G, Vitale A, Ejaz A, Cosgrove D, Cowzer D, Cillo U, et al. Hepatic Resection for Disappearing Liver Metastasis: a Cost-Utility Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1668-75.
207. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):367-80.
208. Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K, Yelle L, Lachaine J. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2016;19(6):619-29.
209. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2015*. Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2015.
210. Cameron DA, Camidge DR, Oyee J, Hirsch M. Economic evaluation of fulvestrant as an extra step in the treatment sequence for ER-positive advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(12):1984-90.

211. Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O, Browning D, Amonkar MM, Karnon J, et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2012;13(5):589-603.
212. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(5):854-63.
213. Montero AJ, Avancha K, Gluck S, Lopes G. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;132(2):747-51.
214. Statistics Canada. The Consumer Price Index, July 2015. Catalogue 62-001-X, Vol. 94, No. 7. 2015.
215. Cancer Care Ontario. Drug Formulary [14 August 2015]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760>.
216. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 3rd edition. 2006.
217. Dranitsaris G, Cottrell W, Spirovski B, Hopkins S. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2009;15(2):67-78.
218. Lathia N, Mittmann N, DeAngelis C, Knowles S, Cheung M, Piliotis E, et al. Evaluation of direct medical costs of hospitalization for febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(3):742-8.

219. Mittmann N, Verma S, Koo M, Alloul K, Trudeau M. Cost effectiveness of TAC versus FAC in adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2010;17(1):7-16.
220. Attard CL, Maroun JA, Alloul K, Grima DT, Bernard LM. Cost-effectiveness of oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2010;17(1):17-24.
221. Reaume MN, Leighl NB, Mittmann N, Coyle D, Hirsh V, Seymour L, et al. Economic analysis of a randomized phase III trial of gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer (Italian GEMVIN3/NCIC CTG BR14 trial). *Lung cancer.* 2013;82(1):115-20.
222. Younis T, Rayson D, Skedgel C. The cost-utility of adjuvant chemotherapy using docetaxel and cyclophosphamide compared with doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer. *Curr Oncol.* 2011;18(6):e288-96.
223. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkvist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS One.* 2012;7(6):e38557.
224. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2013;20(2):e90-e106.
225. Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3559-69.
226. Brown RE, Hutton J. Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs.* 1998;9(10):899-907.

227. Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(11):1091-102.
228. Delea TE, Sofrygin O., Amonkar, M.M. Patient preference-based utility weights from the Functional Assessment of Cancer Therapy–General (fact-G) in women with hormone receptor positive metastatic breast cancer receiving letrozole plus lapatinib or letrozole alone. *Value in Health*. 2010;3(43):PCN104.
229. Dranitsaris G, Leung P, Mather J, Oza A. Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. *Anticancer Drugs*. 2000;11(7):591-601.
230. Hauser R, Theriault R, Wilson J, Shepherd M, Lawson K, Koeller J. Utilities of metastatic breast cancer patients (pt) treated with taxanes compared to utilities of oncology nurses (nur). *Value in Health*. 2001;4(2):53.
231. Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 1996;9 Suppl 2:8-22.
232. Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, et al. Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(1):101-7.
233. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics*. 1996;10(5):504-21.
234. Leung PP, Tannock IF, Oza AM, Puodziunas A, Dranitsaris G. Cost-utility analysis of chemotherapy using paclitaxel, docetaxel, or vinorelbine for patients with anthracycline-resistant breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3082-90.

235. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-90.
236. Bonomi AE, Boudreau DM, Fishman PA, Ludman E, Mohelnitzky A, Cannon EA, et al. Quality of life valuations of mammography screening. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2008;17(5):801-14.
237. de Haes JC, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van Agt HM, de Bruyn AE, van Der Maas PJ. The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer*. 1991;49(4):538-44.
238. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:50.
239. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, et al. Preference-based utility scores for adverse events associated with the treatment of gynecologic cancers. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(6):1158-66.
240. Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(7):1178-85.
241. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):223-37.

242. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091-6.
243. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2013;14(5):749-59.
244. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health.* 2013;16(2):231-50.
245. Lauzier S, Maunsell E, Drolet M, Coyle D, Hebert-Croteau N, Brisson J, et al. Wage losses in the year after breast cancer: extent and determinants among Canadian women. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(5):321-32.
246. Drolet M, Maunsell E, Mondor M, Brisson C, Brisson J, Masse B, et al. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *CMAJ.* 2005;173(7):765-71.
247. Maunsell E, Drolet M, Brisson J, Brisson C, Masse B, Deschenes L. Work situation after breast cancer: results from a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1813-22.
248. Yabroff KR, Kim Y. Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer.* 2009;115(18 Suppl):4362-73.
249. Jonsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health.* 2014;17(6):707-13.

250. Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol*. 2014;31(1):776.
251. Adunlin G, Cyrus JW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):591-608.
252. Michiels S, Pugliano L, Marguet S, Grun D, Barinoff J, Cameron D, et al. Progression-free survival as surrogate endpoint for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2016.
253. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14(4):417-28.
254. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011;14(4):429-37.
255. Le QA. Structural Uncertainty of Markov Models for Advanced Breast Cancer: A Simulation Study of Lapatinib. *Med Decis Making*. 2016;36(5):629-40.
256. Mittendorf EA, Hunt KK. Breast Cancer Immunotherapy: Is It Ready for Prime Time? *The American Journal of Hematology / Oncology*. 2015;11(9):6-9.
257. Schmidt C. Immunology: Another shot at cancer. *Nature*. 2015;527(7578):S105-7.
258. Gerkens S, Crott R, Cleemput I, Thissen JP, Closon MC, Horsmans Y, et al. Comparison of three instruments assessing the quality of economic evaluations: a practical



exercise on economic evaluations of the surgical treatment of obesity. *International journal of technology assessment in health care*. 2008;24(3):318-25.

259. Langer A. A framework for assessing Health Economic Evaluation (HEE) quality appraisal instruments. *BMC health services research*. 2012;12:253.

260. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):592-8.

261. Abrams J, Aisner J, Cirrincione C, Berry DA, Muss HB, Cooper MR, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: Cancer and leukemia group B phase III study 8741. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(1):64-73.

262. Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(4):943-53.

263. Aisner J, Cirrincione C, Perloff M, Perry M, Budman D, Abrams J, et al. Combination chemotherapy for metastatic or recurrent carcinoma of the breast - A randomized phase III trial comparing CAF versus VATH versus VATH alternating with CMFVP: Cancer and Leukemia Group B Study 8281. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(6):1443-52.

264. Alba E, Martin M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(13):2587-93.

265. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3950-7.
266. Andersson M, Lindegaard Madsen E, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer - A randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish breast cancer cooperative group. *European Journal of Cancer*. 1999;35(1):39-46.
267. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, Pfeiffer P, Pedersen D, Sandberg E, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative group. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(4):1146-55.
268. Bastit P, Chevallier B, Chevreau C, Mihura J, Roche H, Namer M, et al. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: Role of dose-intensity and duration of treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3115-24.
269. Beex L, Rose C, Mouridsen H, Jassem J, Nooij M, Estape J, et al. Continuous versus intermittent tamoxifen versus intermittent/alternated tamoxifen and medroxyprogesterone acetate as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: an EORTC phase III study (10863). *European journal of cancer (Oxford, England : 2006;1990)* 42(18):3178-85.
270. Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G, Bottini A, Alquati P, De Matteis A, et al. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lonidamine: final results of a phase III study with a factorial design. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(20):4150-9.

271. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3114-21.
272. Biron P, Durand M, Roche H, Delozier T, Battista C, Fargeot P, et al. Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(6):555-62.
273. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MHN, Olver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2355-64.
274. Bishop JF, Smith JG, Jeal PN, Murray R, Drummond RM, Pitt P, et al. The effect of danazol on tumour control and weight loss in patients on tamoxifen therapy for advanced breast cancer: a randomised double-blind placebo controlled trial. *European Journal of Cancer*. 1993;29A(6):814-8.
275. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1124-30.
276. Blajman C, Balbiani L, Block J, Coppola F, Chacon R, Fein L, et al. A prospective, randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1999;85(5):1091-7.

277. Blomqvist C, Elomaa I, Rissanen P, Hietanen P, Nevasaari K, Helle L. Influence of treatment schedule on toxicity and efficacy of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in metastatic breast cancer: a randomized trial comparing weekly and every-4-week administration. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(3):467-73.
278. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2004;91(8):1466-71.
279. Bonneterre J, Roche H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *British Journal of Cancer*. 2002;87(11):1210-5.
280. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
281. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, Cocconi G, Jassem J, Paridaens R, et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *British journal of cancer*. 1998;77(12):2257-63.
282. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m<sup>2</sup> versus 50 mg/m<sup>2</sup>) in the FEC regimen significantly increases responses rates. An international randomised phase II study in metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 1997;8(2):155-62.

283. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3357-66.
284. Buzdar AU, Smith R, Vogel C, Bonomi P, Keller AM, Favis G, et al. Fardrozole HCL (CGS-16949A) versus megestrol acetate treatment of postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: results of two randomized double blind controlled multiinstitutional trials. *Cancer*. 1996;77(12):2503-13.
285. Byrne MJ, Gebiski V, Forbes J, Tattersall MH, Simes RJ, Coates AS, et al. Medroxyprogesterone acetate addition or substitution for tamoxifen in advanced tamoxifen-resistant breast cancer: a phase III randomized trial. Australian-New Zealand Breast Cancer Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(9):3141-8.
286. Calabresi F, Marolla P, Di Lauro L, Curcio CG, Paoletti G, Lombardi A, et al. Lonidamine as a potentiating agent of the FAC regimen in the treatment of advanced breast cancer. Results of a multicentric randomized clinical study. *International Journal of Oncology*. 1994;4(SUPPL.):753-60.
287. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(3):533-43.
288. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical Breast Cancer*. 2009;9(1):39-44.
289. Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud P-Y, Tigaud J-D, Cure H, et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic

breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2008;109(2):343-50.

290. Castiglione-Gertsch M, Pampallona S, Varini M, Cavalli F, Brunner K, Senn HJ, et al. Primary endocrine therapy for advanced breast cancer: To start with tamoxifen or with medroxyprogesterone acetate? *Annals of Oncology*. 1993;4(9):735-40.

291. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(10):1527-34.

292. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2341-54.

293. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1753-60.

294. Cobau CD, Declercq K, Neuberg D, Ingle JN, Tormey DC. A randomized trial of megestrol acetate with or without premarin in the treatment of potentially responsive metastatic breast cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2185). *Cancer*. 1996;77(3):483-9.

295. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Boni C, Bartolucci R, Ceci G, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma: A prospective randomized trial of the Italian oncology group for clinical research. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(4):664-9.

296. Cocconi G, Bisagni G, Bella M, Acito L, Anastasi P, Carpi A, et al. Comparison of CMF (cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil) with a rotational crossing and a sequential intensification regimen in advanced breast cancer: A prospective randomized study. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 1999;22(6):593-600.
297. Cocconi G, Bisagni G, Ceci G, Bacchi M, Boni C, Brugia M, et al. Low-dose aminoglutethimide with and without hydrocortisone replacement as a first-line endocrine treatment in advanced breast cancer: A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(6):984-9.
298. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Annals of Oncology*. 2006;17(2):232-8.
299. Conte PF, Baldini E, Gardin G, Pronzato P, Amadori D, Carnino F, et al. Chemotherapy with or without estrogenic recruitment in metastatic breast cancer. A randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Annals of Oncology*. 1996;7(5):487-90.
300. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer*. 2004;101(4):704-12.
301. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(1):37-43.

302. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Carnino F, Guarneri D, Gallo L, et al. Accelerated-intensified cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer patients: results of a multicenter, randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest-Mammella Inter Gruppo Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2213-21.
303. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(34):5544-52.
304. Dirix LY, Ignacio J, Nag S, Bapsy P, Gomez H, Raghunadharao D, et al. Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1253-9.
305. Dogliotti L, Berruti A, Buniva T, Zola P, Bau MG, Farris A, et al. Lonidamine significantly increases the activity of epirubicin in patients with advanced breast cancer: Results from a multicenter prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(4):1165-72.
306. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjostrom J, Kjaer M, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2313-20.
307. Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, et al. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *European Journal of Cancer Part A: General Topics*. 1993;29(4):527-31.



308. Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *European Journal of Cancer*. 1991;27(8):966-70.
309. Esteban E, Lacave AJ, Fernandez JL, Corral N, Buesa JM, Estrada E, et al. Phase III trial of cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil (CEF) versus cyclophosphamide, mitoxantrone, fluorouracil (CNF) in women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1999;58(2):141-50.
310. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: A multicenter, randomized, phase III study. *Annals of Oncology*. 2005;16(6):899-908.
311. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Briasoulis E, Bafaloukos D, Kalogerou Fountzila A, et al. A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Annals of Oncology*. 1997;8(12):1213-20.
312. Fountzilas G, Dafni U, Dimopoulos MA, Koutras A, Skarlos D, Papakostas P, et al. A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;115(1):87-99.
313. Fountzilas G, Papadimitriou C, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Mouloupoulos LA, et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer: A randomized study conducted by the hellenic cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2232-9.

314. Freue M, Kjaer M, Boni C, Joliver J, Janicke F, Willemse HB, et al. Open comparative trial of formestane versus megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer previously treated with tamoxifen. *Breast*. 2000;9(1):9-16.
315. Garcia-Giralt E, Ayme Y, Carton M, Daban A, Delozier T, Fargeot P, et al. Second and third line hormone therapy in advanced post-menopausal breast cancer: A multicenter randomized trial comparing medroxyprogesterone acetate with aminoglutethimide in patients who have become resistant to tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1992;24(2):139-45.
316. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3912-8.
317. Gershonovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 1998;9(6):639-45.
318. Gershonovich M, Garin A, Baltina D, Kurvet A, Kangas L, Ellmen J, et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1997;45(3):251-62.
319. Goss P, Bondarenko IN, Manikhas GN, Pendergrass KB, Miller WH, Jr., Langecker P, et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(31):4961-6.
320. Goss PE, Winer EP, Tannock IF, Schwartz LH. Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third-generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol

acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(1):52-63.

321. Guan ZZ, Li QL, Feng F, Jiang Z, Shen Z, Yu S, et al. Superior efficacy of a cremophor-free albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in chinese patients with metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2009;5(3):165-74.

322. Habeshaw T, Paul J, Jones R, Stallard S, Stewart M, Kaye SB, et al. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: The results of a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(2):295-304.

323. Harper-Wynne C, English J, Meyer L, Bower M, Archer C, Sinnett HD, et al. Randomized trial to compare the efficacy and toxicity of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with methotrexate mitoxantrone (MM) in advanced carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer*. 1999;81(2):316-22.

324. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94(1):25-36.

325. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4963-70.

326. Hausmaninger H, Lehnert M, Steger G, Sevelde P, Tschurtschenthaler G, Hehenwarter W, et al. Randomised phase II study of epirubicin-vindesine versus mitoxantrone-vindesine in metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer Part A: General Topics*. 1995;31(13-14):2169-73.

327. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goedhals L, Bezwoda WR, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2556-66.
328. Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, Schumacher K, Possinger K, Kunz S, et al. Prognostic subgroups: The key factor for treatment outcome in metastatic breast cancer. Results of three-arm randomized multicenter trial comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone each in combination with cyclophosphamide. *Onkologie*. 1993;16(5):344-53.
329. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, Hirschmann WD, Bodenstein H, Oberhoff C, et al. Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. *Annals of Oncology*. 2002;13(11):1717-29.
330. Icli F, Akbulut H, Uner A, Yalcin B, Baltali E, Altinbas M, et al. Cisplatin plus oral etoposide (EoP) combination is more effective than paclitaxel in patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines: a randomised phase III trial of Turkish Oncology Group. *British Journal of Cancer*. 2005;92(4):639-44.
331. Ingle JN, Foley JF, Mailliard JA, Krook JE, Hartmann LC, Jung SH, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil with or without estrogenic recruitment in women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 1994;73(9):2337-43.
332. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, Cullinan SA, Krook JE, Mailliard JA, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Cancer*. 1991;67(4):886-91.

333. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1707-15.
334. Jodrell DI, Smith IE, Mansi JL, Pearson MC, Walsh G, Ashley S, et al. A randomised comparative trial of mitozantrone/methotrexate/mitomycin C (MMM) and cyclophosphamide/methotrexate/5 FU (CMF) in the treatment of advanced breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1991;63(5):794-8.
335. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, Suonio E, Aro AR, Hietanen P, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: A prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(12):3720-30.
336. Johnston S, Pippin Jr J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
337. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *European Journal of Cancer Part A: General Topics*. 1995;31(2):137-42.
338. Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline- refractory advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2567-74.

339. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5542-51.
340. Katsumata N, Watanabe T, Minami H, Aogi K, Tabei T, Sano M, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9802). *Annals of Oncology*. 2009;20(7):1210-5.
341. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5529-37.
342. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3893-901.
343. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L, Van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(11):903-11.
344. Kroger N, Frick M, Gluz O, Mohrmann S, Metzner B, Jackisch C, et al. Randomized trial of single compared with tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3919-26.

345. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute Trial AB01. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8322-30.
346. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5960-72.
347. Lorusso V, Catino A, Brandi M, Piano A, Palomba G, Forcignano R, et al. Cyclophosphamide, mitoxantrone and fluorouracil versus cyclophosphamide, mitoxantrone and fluorouracil plus lonidamine for the treatment of advanced breast cancer. A multicentric randomized clinical trial. *International Journal of Oncology*. 1994;4(SUPPL.):767-72.
348. Lorusso V, Vici P, Bianco AR, Lopez M, De Placido S, Piano A, et al. Combination chemotherapy with CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus CNF (mitoxantrone, 5-fluorouracil, cyclophosphamide) in advanced breast cancer: A multicenter randomized study. *International Journal of Oncology*. 1993;2(4):531-5.
349. Marschner N, Kreienberg R, Souchon R, Rath U, Eggeling B, Voigtmann R, et al. Evaluation of the importance and relevance of dose intensity using epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Seminars in Oncology*. 1994;21(SUPPL. 1):10-6.
350. Martin M, Ruiz A, Munoz M, Balil A, Garcia-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncology*. 2007;8(3):219-25.

351. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-74.
352. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, Syrigos K, Kakolyris S, Ziras N, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(1):48-54.
353. Meier CR, Illiger HJ, Steder M, Janssen J, Deertz H, Braun M, et al. Weekly vinorelbine versus docetaxel for metastatic breast cancer after failing anthracycline treatment. *Onkologie*. 2008;31(8-9):447-53.
354. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001;65(2):119-24.
355. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(26):2666-76.
356. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(4):792-9.
357. Moulder SL, Holmes FA, Tolcher AW, Thall P, Broglio K, Valero V, et al. A randomized phase 2 trial comparing 3-hour versus 96-hour infusion schedules of paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):814-21.



358. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
359. Muss HB, Case LD, Atkins JN, Bearden JD, Cooper MR, Cruz JM, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(8):1630-8.
360. Muss HB, Case LD, Richards IF, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(19):1342-8.
361. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
362. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(6):1858-67.
363. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1413-24.
364. Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, De Gislain C, Pouillart P, et al. Results of a phase III prospective, randomised trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine

(MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2001;37(9):1132-40.

365. Nielsen D, Dombernowsky P, Larsen SK, Paaske Hansen O, Skovsgaard T. Epirubicin or epirubicin and cisplatin as first-line therapy in advanced breast cancer. A phase III study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2000;46(6):459-66.

366. Nielsen D, Dombernowsky P, Skovsgaard T, Jensen J, Andersen E, Engelholm SA, et al. Epirubicin or epirubicin and vindesine in advanced breast cancer. A phase III study. *Annals of Oncology*. 1990;1(4):275-80.

367. Nooij MA, De Haes JCJM, Beex LVAM, Wildiers J, Klijn J, Becquart D, et al. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients: Clinical outcomes and oncologists' preferences. *European Journal of Cancer*. 2003;39(5):614-21.

368. O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX[trademark]/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):440-9.

369. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelia S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2812-23.

370. Pacini P, Rinaldini M, Algeri R, Guarneri A, Tucci E, Barsanti G, et al. FEC (5-fluorouracil, epidoxorubicin and cyclophosphamide) versus EM (epidoxorubicin and mitomycin-C) with or without lonidamine as first-line treatment for advanced breast cancer. A multicentric randomised study. Final results. *European Journal of Cancer*. 2000;36(8):966-75.

371. Pandya KJ, Hu P, Osborne CK, Falkson G, Tormey DC. Phase III study of standard combination versus rotating regimen of induction chemotherapy in patients with hormone insensitive metastatic breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group intergroup study (E3185). *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2007;30(2):113-25.
372. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JGM, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(4):724-33.
373. Paridaens R, Heuson JC, Julien JP, Veyret C, Van Zyl J, Klijn JG, et al. Assessment of estrogenic recruitment before chemotherapy in advanced breast cancer: a double-blind randomized study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(9):1723-8.
374. Paridaens R, van Aelst F, Georgoulas V, Samonnig H, Cocquyt V, Zielinski C, et al. A randomized phase II study of alternating and sequential regimens of docetaxel and doxorubicin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2003;14(3):433-40.
375. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4883-90.
376. Parnes HL, Cirrincione C, Aisner J, Berry DA, Allen SL, Abrams J, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil (CAF) plus leucovorin versus CAF for metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9140. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(9):1819-24.

377. Pavesi L, Preti P, Da Prada G, Pedrazzoli P, Poggi G, Robustelli Della Cuna G. Epirubicin versus mitoxantrone in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Anticancer Research*. 1995;15(2):495-501.
378. Peethambaram PP, Ingle JN, Suman VJ, Hartmann LC, Loprinzi CL. Randomized trial of diethylstilbestrol vs. tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1999;54(2):117-22.
379. Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA, Ingle JN, Ryan JM, Fitch TR, et al. Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2849-55.
380. Pierga JY, Jouve M, Asselain B, Livartowski A, Beuzeboc P, Dieras V, et al. Randomized trial comparing protracted infusion of 5-fluorouracil with weekly doxorubicin and cyclophosphamide with a monthly bolus FAC regimen in metastatic breast carcinoma (SPM90). *British Journal of Cancer*. 1998;77(9):1474-9.
381. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, Pawlicki M, Pienkowski T, Gundersen S, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: A randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *British Journal of Cancer*. 1997;76(2):270-7.
382. Rivera E, Mejia JA, Arun BK, Adinin RB, Walters RS, Brewster A, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*. 2008;112(7):1455-61.
383. Rixe O, Franco SX, Yardley DA, Johnston SR, Martin M, Arun BK, et al. A randomized, phase II, dose-finding study of the pan-ErbB receptor tyrosine-kinase inhibitor CI-1033 in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 2009;64(6):1139-48.

384. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Llegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 - Overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2786-92.
385. Robustelli Della Cuna G, Pannuti F, Martoni A, Camaggi CM, Strocchi E, Da Prada GA, et al. Aminoglutethimide in advanced breast cancer: Prospective, randomized comparison of two dose levels. *Anticancer Research*. 1993;13(6 B):2367-71.
386. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer*. 2003;39(16):2318-27.
387. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: Final results of cancer and leukemia group B protocol 9840. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1642-9.
388. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn S, Bengtsson NO, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: A randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *European Journal of Cancer*. 1999;35(8):1194-201.
389. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783-92.

390. Sledge GW, Jr., Hu P, Falkson G, Tormey D, Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(2):262-6.
391. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(11):3403-11.
392. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: Results from a randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4522-9.
393. Sparano JA, Bernardo P, Stephenson P, Gradishar WJ, Ingle JN, Zucker S, et al. Randomized phase III trial of marimastat versus placebo in patients with metastatic breast cancer who have responding or stable disease after first-line chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group trial E2196. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4683-90.
394. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(15):1069-76.
395. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(4):1318-32.

396. Van Toorn DW, Nortier JWR, Rubach M, De Swart CAM, Huldij JC, Van Tinteren H, et al. Randomized phase II study of FEC day 1 + 8 and FEC day 1 in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000;60(1):57-62.
397. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(12):3112-20.
398. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(3):719-26.
399. Von Minckwitz G, Du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, De Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1999-2006.
400. Winer EP, Berry DA, Woolf S, Duggan D, Kornblith A, Harris LN, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and leukemia group B trial 9342. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2061-8.
401. Wishart GC, Bissett D, Paul J, Jodrell D, Harnett A, Habeshaw T, et al. Quinidine as a resistance modulator of epirubicin in advanced breast cancer - mature results of a placebo-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(9):1771-7.
402. Yardley DA, Burris IHA, Spigel DR, Clark BL, Vazquez E, Shipley D, et al. A phase II randomized crossover study of liposomal doxorubicin versus weekly docetaxel in the first-line treatment of women with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2009;9(4):247-52.

403. Zielinski C, Beslija S, Mrcic-Krmpotic Z, Welnicka-Jaskiewicz M, Wiltshcke C, Kahan Z, et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: A Central European Cooperative Oncology Group International, Multicenter, Prospective, Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(7):1401-8.
404. Ahn MJ, Tsai CM, Hsia TC, Wright E, Chang JWC, Kim HT, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab-based therapy versus cisplatin plus pemetrexed for the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC in Korea and Taiwan. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011;7(SUPPL.2):22-33.
405. Alba E, Ciruelos E, Lopez R, Lopez-Vega JM, Lluch A, Martin M, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2013;13(3):381-91.
406. Araujo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodovar T, Barata F, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2008;14(6):803-27.
407. Aristides M, Lees M, Botwood N, McKendrick J, Stephenson DA, Maniadakis N. Economic evaluation of gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer in the UK. *European Journal of Health Economics*. 2003;4(3):216-21.
408. Asukai Y, Valladares A, Camps C, Wood E, Taipale K, Arellano J, et al. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC cancer*. 2010;10:26.



409. Bagust A, Greenhalgh J, Boland A, Fleeman N, McLeod C, Dickson R, et al. Cetuximab for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A nice single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(6):439-48.
410. Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: A cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(19):6338-46.
411. Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, Schoffski P, Hieke K, Mantovani L, et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value in Health*. 2008;11(5):791-9.
412. Carr BI, Carroll S, Muszbek N, Gondek K. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(11):1739-46.
413. Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi J-F, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value in Health*. 2011;14(6):846-51.
414. Casciano R, Chulikavit M, Perrin A, Liu Z, Wang X, Garrison LP. Cost-effectiveness of everolimus vs sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(SUPPL. 1):55-64.
415. Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *European journal of cancer*. 2008;44(7):972-7.

416. Chan ALF, Leung HWC, Huang SF. Cost effectiveness of cetuximab concurrent with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Taiwan: A decision-tree analysis. *Clinical drug investigation*. 2011;31(10):717-26.
417. Christos C, Herve LC, Chrystelle L, Cecile D, Pascal T, Jean Bernard A, et al. Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer*. 2012;12(301).
418. Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasis-Keever MA, Granados-Garcia V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *British journal of cancer*. 2008;98(11):1762-8.
419. Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, Melosky B, Peacock S. Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A real-world cost-effectiveness analysis. *Lung cancer*. 2012;76(3):472-7.
420. De Lima Lopes Jr G, Segel JE, Tan DSW, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2012;118(4):1032-9.
421. Dickson R, Bagust A, Boland A, Blundell M, Davis H, Dundar Y, et al. Erlotinib monotherapy for the maintenance treatment of non-small cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy: a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2011;29(12):1051-62.
422. Dranitsaris G, Cottrell W, Spirovski B, Hopkins S. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2009;15(2):67-78.

423. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(5):854-63.
424. Ercolani G, Cucchetti A, Cescon M, Peri E, Brandi G, Del Gaudio M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of peri-operative versus post-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*. 2011;47(15):2291-8.
425. Frias C, Cortes J, Segui MA, Oyaguez I, Casado MA. Cost-effectiveness analyses of docetaxel versus paclitaxel once weekly in patients with metastatic breast cancer in progression following anthracycline chemotherapy, in Spain. *Clinical and Translational Oncology*. 2010;12(10):692-700.
426. Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. *Value in Health*. 2011;14(6):836-45.
427. Handorf EA, McElligott S, Vachani A, Langer CJ, Bristol Demeter M, Armstrong K, et al. Cost effectiveness of personalized therapy for first-line treatment of stage IV and recurrent incurable adenocarcinoma of the lung. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8(5):267-74.
428. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkvist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS ONE*. 2012;7(6).
429. Hatoum HT, Crawford ED, Nielsen SK, Lin S-J, Marshall DC. Cost-effectiveness analysis comparing degarelix with leuprolide in hormonal therapy for patients with locally advanced prostate cancer. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2013;13(2):261-70.

430. Hillner BE, Schrag D, Sargent DJ, Fuchs CS, Goldberg RM. Cost-effectiveness projections of oxaliplatin and infusional fluorouracil versus irinotecan and bolus fluorouracil in first-line therapy for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;104(9):1871-84.
431. Himmel M, Hartmann M, Guntinas-Lichius O. Cost effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced operable head and neck cancer followed by surgery and postoperative radiotherapy: A Markov model-based decision analysis. *Oncology (Switzerland)*. 2013;84(6):336-41.
432. Hopper C, Niziol C, Sidhu M. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK. *Oral Oncology*. 2004;40(4):372-82.
433. Hornberger J, Reyes C, Lubeck D, Valente N. Economic evaluation of rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for advanced follicular lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 2008;49(2):227-36.
434. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value in Health*. 2010;13(1):55-60.
435. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value in Health*. 2010;13(1):61-8.
436. Iannazzo S, Pradelli L, Carsi M, Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. *Value in Health*. 2011;14(1):80-9.

437. Joerger M, Matter-Walstra K, Fruh M, Kuhnel U, Szucs T, Pestalozzi B, et al. Addition of cetuximab to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cost-utility analysis. *Annals of Oncology*. 2011;22(3):567-74.
438. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. *PharmacoEconomics*. 2003;21(7):513-25.
439. Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: A NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2013;31(6):479-88.
440. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Wielage R, Schwartzberg L. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(11):1404-14.
441. Klein R, Wielage R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Lawson A, et al. Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(8):1263-72.
442. Lal LS, Byfield SD, Chang EL, Franzini L, Miller L-A, Arbuckle R, et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized study comparing radiosurgery with radiosurgery and whole brain radiation therapy in patients with 1 to 3 brain metastases. *American journal of clinical oncology*. 2012;35(1):45-50.
443. Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH, et al. Clinical and Cost Effectiveness of Bevacizumab + FOLFIRI Combination Versus FOLFIRI Alone as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in South Korea. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(6):1408-19.

444. Lopes G, Gluck S, Avancha K, Montero AJ. A cost effectiveness study of eribulin versus standard single-agent cytotoxic chemotherapy for women with previously treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;137(1):187-93.
445. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: A literature-based model analysis of costs in the Italian national health service. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(9):1546-61.
446. Matter-Walstra K, Joerger M, Khnel U, Szucs T, Pestalozzi B, Schwenkglenks M. Cost-effectiveness of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous-cell lung cancer from the perspective of the swiss health care system. *Value in Health*. 2012;15(1):65-71.
447. Matter-Walstra KW, Dedes KJ, Schwenkglenks M, Brauchli P, Szucs TD, Pestalozzi BC. Trastuzumab beyond progression: A cost-utility analysis. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2161-8.
448. Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Current medical research and opinion*. 2008;24(12):3559-69.
449. Paz-Ares L, Del Muro JG, Grande E, Diaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: Perspective of the Spanish National Health System. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(4):429-38.
450. Paz-Ares L, Garcia del Muro X, Grande E, Gonzalez P, Brosa M, Diaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clinical and Translational Oncology*. 2008;10(12):831-9.

451. Perez-Ellis C, Goncalves A, Jacquemier J, Marty M, Girre V, Roche H, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab (herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(5):492-8.
452. Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJO, Kataja V, Vuorinen R-L, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(2):382-92.
453. Rafia R, Simpson E, Stevenson M, Papaioannou D. Trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma: A NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(6):471-8.
454. Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2185-91.
455. Remak E, Charbonneau C, Negrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3995-4000.
456. Roth JA, Carlson JJ. Cost-effectiveness of gemcitabine + cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2012;43(2):215-23.
457. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimosuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *British journal of cancer*. 2011;105(9):1273-8.
458. Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(10):2256-67.

459. Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Molecular Diagnosis and Therapy*. 2010;14(6):375-84.
460. Soini EJO, Garcia San Andres B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: Cost-effectiveness, cost-utility and value of information. *Annals of Oncology*. 2011;22(1):215-23.
461. Spackman E, Rice S, Norman G, Suh D-C, Eastwood A, Palmer S. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(3):185-94.
462. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Current oncology*. 2013;20(2):e90-e106.
463. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *European Journal of Cancer*. 2007;43(17):2487-94.
464. Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011;8(1):53-61.
465. Tsuchiya T, Fukuda T, Furuiye M, Kawabuchi K. Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2011;74(3):521-8.
466. Vergnenegre A, Ray JA, Chouaid C, Grossi F, Bischoff HG, Heigener DF, et al. Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients



with stable non-small cell lung cancer. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4(1):31-7.

467. Verma S, Maraninchi D, O'Shaughnessy J, Jamieson C, Jones S, Martin M, et al. Capecitabine plus docetaxel combination therapy: Cost-effectiveness in patients with anthracycline-pretreated advanced breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2455-65.

468. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *International Journal of Cancer*. 2012;131(2):438-45.

469. Walleser S, Ray J, Bischoff H, Vergnenegre A, Rosery H, Chouaid C, et al. Maintenance erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer: Cost-effectiveness in EGFR wild-type across Europe. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4(1):269-75.

470. Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Ouyang L, Tan C, et al. A Trial-Based Cost-Effectiveness Analysis of Erlotinib Alone versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy as First-Line Therapy for Eastern Asian Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(3).

471. Whyte S, Pandor A, Stevenson M. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2012;30(12):1119-32.

472. Woods B, Paracha N, Scott DA, Thatcher N. Raltitrexed plus cisplatin is cost-effective compared with pemetrexed plus cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung cancer*. 2012;75(2):261-7.

473. Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PloS one*. 2012;7(3):e32530.

474. Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of Trastuzumab in Combination With Chemotherapy for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: An Economic Evaluation in the Chinese Context. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(2):468-79.
475. Kearney N, Brown R, Rothman M. Utility measures in cancer care. *Eur J Oncol Nurs*. 1999;3(3):192-6.
476. de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH, et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer*. 1991;49(4):531-7.
477. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6:84.
478. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, et al. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):216-20.
479. Vold Pepper P, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(1):157-64.

# ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE – ARTICLE 1

---

## Stratégie de recherche de la littérature à partir de la base de données bibliographique Ovid MEDLINE

1. exp Disease Progression/
2. exp Survival Analysis/
3. (“survival” or “surviving” or "time to progression" or "time to disease progression" or "progression-free survival" or "progression free survival" or "overall survival").mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
4. 1 or 2 or 3
5. exp Breast Neoplasms/dt [Drug Therapy]
6. 4 and 5
7. exp Neoplasm Metastasis/
8. ("advanced cancer" or "advanced breast" or "advanced neoplasm" or "advanced tumour" or "advanced tumor").mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
9. 7 or 8
10. 6 and 9
11. limit 10 to (female and humans and yr="1990 -Current" and (english or french) and (clinical trial, all or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial or randomized controlled trial))

Stratégie de recherche de la littérature à partir de la base de données bibliographique EMBASE

1. exp overall survival/ or exp cancer survival/ or exp progression free survival/ or exp survival rate/ or exp survival/ or exp survival time/
2. ("survival" or "surviving" or "time to progression" or "time to disease progression" or "progression-free survival" or "progression free survival" or "overall survival").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
3. 1 or 2
4. exp breast cancer/dt [Drug Therapy]
5. exp breast tumor/dt [Drug Therapy]
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. exp metastasis/ or exp breast metastasis/
9. exp advanced cancer/
10. ("advanced cancer" or "advanced breast" or "advanced neoplasm" or "advanced tumor" or "advanced tumour").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
11. 8 or 9 or 10
12. 7 and 11
13. limit 12 to (human and female and (english or french) and yr="1990 -Current")
14. exp clinical assessment/ or exp clinical study/ or exp controlled clinical trial/
15. (randomised or randomized or "randomised trial" or "randomized trial" or "randomised controlled trial" or "randomized controlled trial" or "phase II" or "phase 2" or "phase III" or "phase 3" or "clinical trial").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
16. 14 or 15
17. 13 and 16

Stratégie de recherche de la littérature à partir de la base de données bibliographique ALL EBM

REVIEWS

1. ("survival" or "surviving" or "time to progression" or "disease progression" or "progression-free survival" or "overall survival" or "survival analysis" or "cancer survival" or "survival rate" or "survival time").mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
2. ("breast cancer" or "breast neoplasm" or "breast carcinoma" or "breast tumor" or "breast tumour").mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
3. 1 and 2
4. ("metastasis" or "advanced" or "advanced cancer" or "neoplasm metastasis" or "advanced breast" or "advanced neoplasm" or "advanced tumor" or "advanced tumour").mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
5. 3 and 4
6. limit 5 to yr="1990 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]
7. limit 6 to female [Limit not valid in CDSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CLCMR; records were retained]
8. limit 7 to humans [Limit not valid in CDSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CLCMR; records were retained]
9. limit 8 to (english or french) [Limit not valid in CDSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CLCMR, CLEED; records were retained]
10. limit 9 to (clinical trial or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or meta analysis or randomized controlled trial or "review" or "review literature") [Limit not valid in CDSR, ACP Journal Club, DARE, CLCMR, CLHTA, CLEED; records were retained]

Stratégie de recherche de la littérature à partir de la base de données bibliographique CURRENT

CONTENTS

1. ("survival" or "surviving" or "time to progression" or "disease progression" or "progression-free survival" or "overall survival" or "survival analysis" or "cancer

- survival" or "survival rate" or "survival time").mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus]
2. ("breast cancer" or "breast neoplasm" or "breast carcinoma" or "breast tumor" or "breast tumour").mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus]
  3. 1 and 2
  4. ("metastasis" or "advanced" or "advanced cancer" or "neoplasm metastasis" or "advanced breast" or "advanced neoplasm" or "advanced tumor" or "advanced tumour").mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus]
  5. 3 and 4
  6. limit 5 to ((english or french) and yr="1990 -Current")
  7. "clinical trial" or "phase II" or "phase 2" or "phase III" or "phase 3" or "randomised" or "randomized"
  8. 6 and 7

## ANNEXE 2 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 1

**Table S1. Description of studies included in the systematic review**

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Aapro et al. (2008) (260)	231	A and/or T + Epo-B	5.08	16.03	232	A and/or T	5.49	17.16	No	No
Abrams et al. (1999) (261)	119	MA (1600 mg)	8.10	28.60	123	MA (160 mg)	8.30	27.80	No	No
Ackland et al. (2001) (262)	223	CEF	8.70	20.10	237	CMF	6.30	18.20	Yes	No
Aisner et al. (1995) (263)	162	VATH/CMFVP	8.90	17.39	164	VATH	8.48	17.15	No	No
Alba et al. (2004) (264)	75	A → T	10.50	22.30	69	AT	9.20	21.80	No	No
Albain et al. (2008) (265)	266	Gem + Pac	6.14	18.60	263	Pac	3.98	15.80	Yes	Yes
Andersson et al. (1999) (266)	161	CAF + Tam	11.80	20.80	180	CMF + Tam	6.50	17.40	Yes	No
Bastholt et al. (1996) – A (267)	58	Epi (135 mg/m <sup>2</sup> )	8.40	11.30	75	Epi (40 mg/m <sup>2</sup> )	4.40	13.60	-	No
Bastholt et al. (1996) – B (267)	64	Epi (90 mg/m <sup>2</sup> )	8.40	14.60	66	Epi (60 mg/m <sup>2</sup> )	4.70	14.00	-	No
Bastit et al. (2000) (268)	139	FEC100	8.30	18.90	145	FEC75	10.3	17.90	No	No
Beex et al. (2006) (269)	89	Intermittent / Alternated Tam	10.80	31.40	93	Intermittent Tam	8.00	35.20	No	No
Berruti et al. (2002) – A (270)	93	EPI + CDDP + LND	10.85	29.30	92	EPI + CDDP	10.40	28.05	No	No
Berruti et al. (2002) – B (270)	93	EPI + LND	10.10	29.65	93	EPI	9.65	28.40	No	-
Biganzoli et al. (2002) (271)	139	AT	6.00	20.60	137	AC	6.00	20.50	No	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Biron et al. (2008) (272)	88	FEC → HDC + SCT	11.00	22.90	91	FEC → observation	6.60	23.90	Yes	No
Bishop et al. (1999) (273)	107	Pac	5.30	17.30	102	CMFP	6.40	13.90	No	No
Bishop et al. (1993) (274)	92	Tam + Danazol	6.40	22.60	91	Tam + placebo	6.20	23.50	No	No
Blackwell et al. (2010) (275)	148	Lap + Tra	3.00	12.90	148	Lap	2.03	9.75	Yes	No
Blajman et al. (1999) (276)	85	NA	7.50	17.80	85	FAC	9.00	17.30	No	No
Blomqvist et al. (1993) (277)	84	FEC weekly	5.40	11.80	86	FEC weekly	9.20	21.20	Yes	Yes
Bonnetterre et al. (2004) (278)	70	ET	7.80	34.00	72	FEC	5.90	28.00	-	-
Bonnetterre et al. (2002) (279)	86	Doc	6.50	16.00	90	FUN	5.10	15.00	No	No
Bonnetterre et al. (2000) (280)	340	Ana	8.20	38.50	328	Tam	8.30	40.90	No	-
Bontenbal et al. (1998) (281)	114	Epi	4.75	11.00	118	Doxo	5.75	11.75	No	No
Brufman et al. (1997) (282)	214	FEC100	7.60	18.00	242	FEC50	7.00	17.00	No	No
Buzdar et al. (2001) (283)	199	Let (2.5 mg)	3.20	28.60	202	Let (0.5 mg)	5.60	33.10	No	No
Buzdar et al. (1996) – A (284)	195	Fz	3.87	27.13	184	MA	3.80	23.07	No	No
Buzdar et al. (1996) – B (284)	150	Fz	5.27	25.77	148	MA	3.80	23.07	No	No
Byrne et al. (1997) (285)	109	Tam + MPA	1.27	17.20	106	Tam	4.50	18.40	No	No
Calabresi et al. (1994) (286)	133	FAC + Lnd	9.20	18.70	132	FAC	6.30	17.00	Yes	No
Cameron et al. (2008) (287)	198	Lapatinib + Cap	6.20	15.60	201	Lapatinib	4.30	15.30	Yes	No



Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Campos et al. (2009) (288)	64	Exe	3.71	30.50	64	Ana	4.24	33.30	-	-
Cassier et al. (2008) (289)	107	Doxo + Doc	8.70	21.40	103	Doxo + Pac	8.00	27.30	No	No
Castiglione-Gertsch et al. (1993) (290)	55	MAP	8.80	20.95	64	Tam	5.40	29.03	Yes	No
Chan et al. (2004) (291)	80	MC	7.70	18.30	80	EC	5.60	16.00	Yes	No
Chan et al. (1999) (292)	161	Doc	6.50	15.00	165	Doxo	5.25	14.00	No	No
Chan et al. (2009) (293)	153	GD	8.05	19.29	152	CD	7.98	21.45	No	No
Cobau et al. (1996) (294)	131	Pre + Meg	4.00	25.90	135	Meg	7.00	26.00	Yes	No
Cocconi et al. (1991) (295)	65	PE	7.75	19.00	65	CMF	8.00	18.75	No	No
Cocconi et al. (1999) (296)	50	CMF	15.00	27.25	55	SEQ-INT	6.50	27.50	Yes	No
Cocconi et al. (1992) (297)	79	AG + HC	8.10	34.20	74	HC	6.30	36.30	Yes	No
Colleoni et al. (2006) (298)	88	MC + Mtx	4.10	17.10	90	MC + Mtx + Thal	3.80	18.20	No	No
Conte et al. (1996) (299)	130	DES + CEF	11.00	20.00	128	CEF	9.40	17.30	No	No
Conte et al. (2004) (300)	92	Epi → Pac	10.80	26.00	106	Epi + Pac	11.00	20.00	No	No
Crump et al. (2008) (301)	112	CAF/CEF ASCT + HD-CMC	11.00	24.00	112	CAF/CEF □S	9.00	28.00	Yes	No
Del Mastro et al. (2001) (302)	77	HD-CEF 2-weekly + G-CSF	12.80	27.20	74	CEF 3-weekly	14.30	32.70	No	No
Di Leo et al. (2008) (303)	291	Lapatinib + Pac	7.25	24.78	288	Pac	5.73	21.75	No	No
Dirix et al. (2008) (304)	56	Exe + Clx	5.85	18.48	55	Exe	5.00	18.53	No	No
Dogliotti et al. (1996) (305)	103	EPI + LND	10.50	25.00	104	EPI	10.60	25.30	-	-
Ejlertsen et al. (2004) (306)	193	Vnr + Epi	10.10	19.10	194	Epi	8.20	18.00	Yes	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Ejlertsen et al. (1993) (307)	161	CEF (6 months)	10.00	18.00	157	CEF (18 months)	14.00	23.00	Yes	Yes
Engelsman et al. (1991) (308)	129	CMF	4.72	12.00	125	CMF (modified 3-weekly IV)	7.93	17.00	Yes	Yes
Esteban et al. (1999) (309)	73	CEF	12.75	18.60	72	CNF	8.25	12.85	Yes	Yes
Feher et al. (2005) (310)	198	Gem	3.40	11.80	199	Epi	6.10	19.10	Yes	Yes
Fountzilas et al. (1997) (311)	86	Epi 2-weekly	7.40	14.90	81	Epi 4-weekly	7.20	14.60	No	No
Fountzilas et al. (2009) (312)	136	PCb	11.50	29.90	136	Pw	11.40	41.00	No	Yes
Fountzilas et al. (2001) (313)	93	Epi → Pac	10.00	21.50	90	Epi + Pac	8.50	20.00	No	No
Freue et al. (2000) (314)	276	Formestane	5.60	18.70	271	MA	6.20	19.90	No	No
Garcia-Giralt et al. (1992) (315)	119	MPA	6.80	19.40	131	AG	8.80	18.60	Yes	No
Gennari et al. (2006) (316)	109	Pac	8.00	28.00	106	Control	9.00	29.00	No	No
Gershanovich et al. (1998) (317)	185	Let (2.5 mg)	3.40	28.00	192	AG	3.30	21.00	No	Yes
Gershanovich et al. (1997) (318)	157	TOR (240mg)	6.10	23.80	149	Tam	5.00	23.40	No	No
Goss et al. (2007) (319)	434	ATA + TOR	11.20	36.12	431	Let	11.20	33.48	No	No
Goss et al. (1999) (320)	225	VOR	2.60	26.30	227	MA	3.30	28.80	No	No
Guan et al. (2009) (321)	104	<i>nab</i> -Pac	7.60	17.80	106	sb-Pac	6.20	17.80	No	No
Habeshaw et al. (1991) (322)	105	Epi (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Pred	7.50	11.00	104	Epi (50 mg/m <sup>2</sup> ) + Pred	4.50	11.50	No	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Harper-Wynne et al. (1999) (323)	58	MM	4.11	13.31	58	CMF	7.83	11.87	No	No
Harris et al. (2002) (324)	108	TLC D-99	3.80	16.00	116	Doxo	4.30	20.00	No	No
Harvey et al. (2006) (325)	188	Doc (100 mg/m <sup>2</sup> )	4.15	12.30	151	Doc (60 mg/m <sup>2</sup> )	3.18	10.60	No	No
Hausmaninger et al. (1995) (326)	129	EV	5.40	14.70	126	MV	5.10	13.30	No	No
Hayes et al. (1995) (327)	212	TOR (200 mg)	5.60	30.10	221	TOR (60 mg)	5.60	38.30	No	No
Heidemann et al. (1993) (328)	70	EC	6.00	16.00	55	CD	8.00	17.00	No	No
Heidemann et al. (2002) (329)	119	FEC	6.15	15.80	119	Mit	4.40	14.10	No	No
Icli et al. (2005) (330)	96	EoP	5.50	14.00	97	Pac	3.90	9.50	Yes	Yes
Ingle et al. (1994) (331)	83	DES → CMF	4.30	12.40	80	CMF	4.10	13.30	No	No
Ingle et al. (1991) (332)	119	Tam + Flu	11.60	32.20	119	Tam	6.50	30.10	No	No
Jassem et al. (2001) (333)	134	AT	8.30	23.30	133	FAC	6.20	18.30	Yes	Yes
Jodrell et al. (1991) (334)	60	MMM	6.00	16.00	60	CMF	5.00	12.00	No	No
Joensuu et al. (1998) (335)	150	CEF → MV	10.00	18.00	153	Epi □ M	8.00	16.00	No	No
Johnston et al. (2009) (336)	111	Let + Lap	8.20	33.30	108	Let + Pbo	3.00	32.30	Yes	No
Jonat et al. (1995) (337)	159	Gosereline + Tam	7.00	35.00	159	Goserelin	5.75	31.75	Yes	No
Jones et al. (1995) (338)	115	NVB	3.00	8.75	64	ALK	2.00	7.75	Yes	Yes
Jones et al. (2005) (339)	224	Pac	3.60	12.70	225	Doc	5.70	15.40	Yes	Yes
Katsumata et al. (2009) (340)	148	AC-D	7.10	25.00	147	Doc	7.00	25.70	No	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Kaufman et al. (2009) (341)	103	Ana + Tra	4.80	28.50	104	Ana	2.40	23.90	Yes	No
Keller et al. (2004) (342)	150	PLD	2.90	11.00	151	Vnr or M	2.50	9.00	No	No
Klijn et al. (2000) (343)	53	LHRH-A + Tam	9.70	44.30	54	LHRH-A	6.30	30.00	Yes	Yes
Kröger et al. (2006) (344)	93	TTP + CTX + Carbo + ASCT (2 cycles)	11.20	23.50	94	TTP + CTX + Carbo + ASCT (1 cycle)	9.40	29.50	No	No
Langley et al. (2005) (345)	353	EP	7.00	13.00	352	EC	7.10	14.00	No	No
Leyland-Jones et al. (2005) (346)	469	EPO-A	12.00	26.52	470	Pbo	12.07	25.52	No	-
Lorusso et al. (1994) (347)	102	CNF + Lnd	8.00	19.71	104	CNF	5.00	19.71	Yes	No
Lorusso et al. (1993) (348)	57	CNF	7.00	18.00	62	CMF	4.00	15.00	Yes	No
Marschner et al. (1994) (349)	93	EC (E 120mg/m <sup>2</sup> ;C 600 mg/m <sup>2</sup> )	9.90	4.00	104	EC (E 60mg/m <sup>2</sup> ;C 600 mg/m <sup>2</sup> )	9.57	19.30	No	No
Martin et al. (2007) (350)	125	Gem + Vnr	6.00	15.90	126	Vnr	4.00	16.40	Yes	No
Marty et al. (2005) (351)	92	Doc + Tra	11.70	31.20	94	Doc	6.10	22.70	Yes	Yes
Mavroudis et al. (2010) (352)	136	DE	10.60	37.60	136	DC	11.00	35.70	No	No
Meier et al. (2008) (353)	58	Doc	3.50	9.43	62	Vnr	2.80	9.47	No	No
Milla-Santos et al. (2001) (354)	106	TOR	11.90	15.40	111	Tam	9.20	12.30	No	No
Miller et al. (2007) (355)	347	Pac + BV	11.80	26.70	326	Pac	5.90	25.20	No	No
Miller et al. (2005) (356)	232	Cap + BV	4.86	15.10	230	Cap	4.17	14.50	No	No
Moulder et al. (2010) (357)	107	Pac IV (96 hours)	5.00	12.70	107	Pac IV (3 hours)	3.80	14.20	No	No
Mouridsen et al. (2003) (358)	453	Let	9.40	34.00	454	Tam	6.00	30.00	Yes	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Muss et al. (1994) (359)	91	MPA	8.10	33.00	91	Tam	5.90	23.80	No	No
Muss et al. (1991) (360)	71	CAF →CAF	9.40	21.10	74	CAF →Control →CMF if needed	3.20	19.60	Yes	No
Nabholtz et al. (2000) (361)	171	Ana	11.10	40.40	182	Tam	5.60	38.50	Yes	No
Nabholtz et al. (1996) (362)	235	Pac (175 mg/m <sup>2</sup> )	4.20	11.70	236	Pac (135 mg/m <sup>2</sup> )	3.00	10.50	Yes	No
Nabholtz et al. (1999) (363)	203	Doc	4.75	11.40	189	MV	2.75	8.70	Yes	No
Namer et al. (2001) (364)	142	MtoV	7.00	17.00	138	FAC or FEC	7.00	20.00	No	No
Nielsen et al. (2000) (365)	74	Epi + CDDP	14.40	20.60	81	Epi	8.60	15.20	No	No
Nielsen et al. (1990) (366)	67	EV	6.00	12.00	76	Epi	6.00	12.00	No	No
Nooij et al. (2003) (367)	96	CMF →CMF	5.20	14.20	100	CMF →Observation	3.50	14.50	Yes	No
O'Brien et al. (2004) (368)	254	PLD	6.90	21.00	255	Doxo	7.80	22.00	No	No
O'Shaughnessy et al. (2002) (369)	255	Cap + Doc	6.10	14.50	256	Doc	4.20	11.50	Yes	Yes
Pacini et al. (2000) (370)	162	FEC or EM + Lnd	9.38	19.43	164	FEC or EM	10.39	20.97	No	No
Pandya et al. (2007) (371)	150	CAF alternating w. TaAVbH	7.41	15.36	148	FAC	7.34	17.33	No	No
Paridaens et al. (2000) (372)	166	Pac	3.90	15.60	165	Doxo	7.50	18.30	Yes	No
Paridaens et al. (1993) (373)	82	EE2 →FAC	15.50	26.50	75	Pbo →FAC	21.25	31.75	No	No
Paridaens et al. (2003) (374)	55	Sequential Doc/Doxo	9.50	26.20	51	Alternating Doxo/Doc	9.75	20.20	-	-

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Paridaens et al. (2008) (375)	182	Exe	9.90	37.20	189	Tam	5.80	43.30	No	No
Parnes et al. (2003) (376)	121	CAF + LV	9.48	20.52	120	CAF	9.00	20.64	No	No
Pavesi et al. (1995) (377)	71	FEC	8.50	19.00	70	FNC	7.50	15.50	No	No
Peethambaram et al. (1999) (378)	74	DES	6.90	36.00	69	Tam	5.90	28.80	No	Yes
Perez et al. (2004) (379)	51	IRI 240 mg/m <sup>2</sup> 3-weekly	1.90	8.60	52	IRI 100 mg/m <sup>2</sup> weekly	2.80	9.70	-	-
Pierga et al. (1998) (380)	127	FULON	12.00	21.00	131	FAC (monthly bolus)	14.00	23.00	No	No
Pyrhöen et al. (1997) (381)	214	TOR	7.30	3.00	201	Tam	10.20	38.70	Yes	No
Rivera et al. (2008) (382)	63	Doc 35 mg/m <sup>2</sup> weekly	5.50	18.60	62	Doc 75 mg/m <sup>2</sup> 3-weekly	5.70	18.30	No	No
Rixe et al. (2009) (383)	56	CI-1033 450 mg daily for 14 days 3-weekly	1.93	16.10	72	CI-1033 150 mg daily	1.87	12.13	-	-
Robert et al. (2006) (384)	98	TPC	10.70	35.70	98	TP	7.10	32.20	Yes	No
Robustelli Della Cuna et al. (1993) (385)	54	AG 1000 mg + CA	14.50	22.00	52	AG 500 mg + CA	10.50	20.00	No	No
Rose et al. (2003) (386)	356	Let	5.70	22.00	357	Ana	5.70	20.30	No	No
Seidman et al. (2008) (387)	113	3-Weekly or weekly Pac + Tra	6.48	21.60	115	3-Weekly or weekly Pac	5.52	21.60	No	No
Sjöström et al. (1999) (388)	143	Doc	6.30	10.40	139	Mtx + 5-Fu	3.00	11.00	Yes	No
Slamon et al. (2001) – A (389)	143	Doxo or Epi + CTX + Tra	7.80	26.80	138	Doxo or Epi + Tra	6.10	21.40	Yes	No
Slamon et al. (2001) – B (389)	92	Pac + Tra	6.90	22.10	96	Pac	3.00	18.40	Yes	No
Sledge et al. (2000) (390)	106	CAFTH	13.41	29.31	107	CAF	10.26	30.00	No	No

Authors (year)	Experimental arm				Reference arm				Significant difference in PFS	Significant difference in OS
	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)	N	Treatment	PFS (months)	OS (months)		
Smith et al. (1999) (391)	284	24-hour Pac	7.20	21.90	279	3-hour Pac	6.30	21.10	No	No
Sparano et al. (2009) (392)	378	PLD + Doc 60 mg/m <sup>2</sup>	9.80	20.50	373	Doc 75 mg/m <sup>2</sup>	7.00	20.60	Yes	No
Sparano et al. (2004) (393)	114	A and/or T + Marimastat	4.70	24.70	65	A and/or T + Pbo	3.10	26.60	No	No
Stadtmauer et al. (2000) (394)	101	CAF/CMF → HD-CCT + SCT	9.60	24.00	83	CAF/CMF → CMF	9.00	26.00	No	No
Swain et al. (1997) – A (395)	168	CAF + DZR	8.47	19.93	181	CAF + Pbo	8.67	18.37	No	No
Swain et al. (1997) – B (395)	81	CAF + DZR	7.77	15.27	104	CAF + Pbo	8.30	18.43	No	No
Van Toorn et al. (2000) (396)	52	FEC day 1 + 8	11.50	15.90	52	FEC day 1	10.40	14.40	No	-
Venturini et al. (1996) (397)	84	CEF/HD-Epi → DZR	8.60	17.20	78	CEF/HD-Epi → Observation	8.37	19.85	No	No
Vogel et al. (2002) (398)	55	Tra 8 mg/kg + Tra 4 mg/kg weekly	3.80	25.80	59	Tra 4 mg/kg + Tra 2 mg/kg weekly	3.50	22.90	No	No
Von Minckwitz et al. (2009) (399)	78	Cap + Tra	8.16	25.48	78	Cap	5.64	20.39	Yes	No
Winer et al. (2004) (400)	155	Pac (250 mg/m <sup>2</sup> )	4.92	13.80	158	Pac (175 mg/m <sup>2</sup> )	3.96	11.28	Yes	No
Wishart et al. (1994) (401)	110	Epi + Pred + QD	7.50	11.75	113	Epi + Pred + Pbo	7.50	14.75	No	No
Yardley et al. (2009) (402)	50	Liposomal Doxo	6.50	16.20	52	Weekly Doc	5.50	15.40	No	No
Zielinski et al. (2005) (403)	124	GET	9.10	29.50	135	FEC	9.00	24.90	No	No

**Table S2. Legend**

Legend	
5-FU	5-Fluorouracil
A	Anthracycline
AC	Anthracycline + Cyclophosphamide
AC-D	Alternating Doxorubicin + Cyclophosphamide and Docetaxel
AG	Aminoglutethimide
AL	Doxorubicin + Leucovorin
ALK	Melphalan
Ana	Anastrozole
ASCT	Autologous Stem-Cell Transplantation
AT	Doxorubicine + Paclitaxel
ATA	Atamestane
BV	Bevacizumab
CA	Cortisone Acetate
CAF	Cyclophosphamide, Doxorubicin(Adriamycin), 5-Fluorouracil
CAFTH	Cyclophosphamide, Doxorubicin(Adriamycin), 5-Fluorouracil, Tamoxifen, Halotestin
Cap	Capecitabine
Carbo	Carboplatine
CCT	Cyclophosphamide, Carboplatin, Thiotepa
CD	Capecitabine + Docetaxel



CD	Cyclophosphamide + Doxorubicin
CDDP	Cisplatin
CEF	Cyclophosphamide, Epirubicine, 5-Fluorouracil
CI-1033	Pan-ErbB receptor tyrosine-kinase inhibitor
Clx	Celecoxib
CMC	Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Carboplatin
CMF	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil
CMFP	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil, Prednisone
CMFVP	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil, Vincristine, Prednisone
CNF/FNC	Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Fluorouracil
CTX	Cyclophosphamide
DC	Docetaxel + Capecitabine
DE/ET	Docetaxel + Epirubicine
DES	Diesthylstilbestrol
Doc	Docetaxel
Doxo	Doxorubicine
DZR	Dexrazoxane
EC	Epirubicin + Cyclophosphamide
EE2	Ethinylestradiol
EM	Epirubicin + Mitomycin
EoP	Etoposide + Cisplatin
EP	Epirubicin + Paclitaxel

Epi	Epirubicin
EPO-A	Epoetin-Alpha
EPO-B	Epoetin-B
EV	Epirubicin + Vindesine
Exe	Exemestane
FAC	Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamide
FEC	Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide
Flu	Fluoxymesterone
FULON	5-Fluorouracil (infused d.1-22), Doxorubicin(bolus d.1, 8, 15, 22),Cyclophosphamide (bolus d 1, 8, 15, 22)
FUN	Vinorelbine + 5-Fluorouracil
Fz	Fadrozole HCL
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GD	Gemcitabine + Docetaxel
Gem-Pac	Gemcitabine + Paclitaxel
GET	Gemcitabine, Epirubicin, Paclitaxel
HC	Hydrocortisone
HD	High-Dose
HD-CEF	Accelerated-Intensified CEF
HDC	Cyclophosphamide + Thiotepa
IRI	Irinotecan
Lap	Lapatinib

Let	Letrozole
LHRH-A	Luteinizing Hormone-releasing hormone agonist
Lnd	Lonidamide
LV	Leucovorin
M	Mitomycin
Mit	Mitoxantrone
MA/Meg	Megestrol Acetate
MC	Liposomal doxorubicine + Cyclphosphamide
MC	Metronomic Cyclophosphamide
MM	Methotrexate Mitoxantrone
MMM	Mitoxantrone/Methotrexate/Mitomycin C
MPA/MAP	Medroxyprogesterone acetate
MtoV	Mitoxantrone + Vinorelbine
Mtx	Methotrexate
MV	Mitomycin + Vinblastine
MV	Mitoxantrone + Vindesine
NA	Vinorelbine + Doxorubicine
<i>nab</i> -Pac	Nanoparticule albumin-bound Paclitaxel
Pac/Pw	Paclitaxel/Paclitaxel weekly
Pbo	Placebo
PCb	Paclitaxel + Carboplatine
PE	Cisplatin + Etoposide

PLD	Pegylated Liposomal Doxorubicin
Pre	Premarin
Pred	Prednisolone
QD	Quinidine
<i>sb</i> -Pac	Solvent-based Paclitaxel
SCT	Stem Cell Transplantation
SEQ-INT	Sequential Intensification Program (PE, CMF, AL)
ST	Standard Therapy
T	Taxane
Tam	Tamoxifen
Thal	Thalidomide
Tip	Tipifarnib
TLC D-99	Liposome-Encapsulated Doxorubicin
TOR	Toremifene
TP	Trastuzumab + Paclitaxel
TPC	Trastuzumab + Paclitaxel + Carboplatin
Tra	Trastuzumab
TsAVbH	Thiotepa, Adriamycin, Velban, Halotestin
TTP	Thiotepa
VATH	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Halotestin
Vnr/NVB	Vinorelbine
VOR	Vorozole

## ANNEXE 3 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 2

---

### 1 – Literature search strategy

#### Literature search strategy from Ovid MEDLINE database (1946 to October 2013)

1. exp Cost-Benefit Analysis/ec [Economics]
2. quality adjusted life years.mp or exp Quality-Adjusted Life-Years/
3. (“cost-effectiveness” or “cost-utility” or “cost-benefit” or “economic” or “cost” or “costs” or “quality adjusted life years” or “ quality-adjusted life years” or “qaly” or “qalys”).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]
4. 1 or 2 or 3
5. exp Neoplasm Metastasis/dt, ec, ep, th [Drug Therapy, Economics, Epidemiology, Therapy]
6. (“advanced cancer” or “advanced neoplasm” or “metastases” or “metastasis” or “metastatic” or “metastatic cancer” or “metastatic neoplasm”).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]
7. 5 or 6
8. 4 and 7
9. limit 8 to (yr=”2003 -Current” and (English or French))

#### Literature search strategy from EMBASE database (1974 to October 2013)

1. exp “cost effectiveness analysis”/
2. exp “cost benefit analysis”/
3. exp “cost utility analysis”/
4. quality adjusted life years.mp. or exp quality adjusted life year/

5. (“cost-effectiveness” or “cost-utility” or “cost-benefit” or “economic” or “cost” or “costs” or “quality adjusted life years” or “ quality-adjusted life years” or “qaly” or “qalys”).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7. exp metastasis/dt, ep, th [Drug Therapy, Epidemiology, Therapy]
8. (“advanced cancer” or “advanced neoplasm” or “metastases” or “metastasis” or “metastatic” or “metastatic cancer” or “metastatic neoplasm”).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
9. 7 or 8
10. 6 and 9
11. limit 10 to ((English or French) and yr=”2003 –Current”)

Literature search strategy from PUBMED database (October 2012 to October 2013)

("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "advanced cancer"[All Fields] OR "advanced neoplasm"[All Fields]) AND ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) AND (("2012/10/01"[PDAT] : "2013/10/01"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang]))

**2- Table S2. Detailed description of the included study characteristics**

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Ahn MJ, 2011 (404)	Korea; Taiwan	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Bevacizumab + cisplatin + gemcitabine vs. pemetrexed + cisplatin	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	LYG
Alba E, 2013 (405)	Spain	Yes	Advanced breast cancer	Nanoparticle albumin-bound paclitaxel vs. polyethylated castor oil-based standard paclitaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Araujo A, 2008 (406)	Portugal	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	No	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Aristides M, 2003 (407)	United Kingdom	Yes	Advanced pancreatic cancer	Gemcitabine vs. 5-fluorouracil	First	Healthcare system	Yes	No model	LYG
Asseburg C, 2011 (181)	Germany	Yes	Advanced colorectal cancer	Cetuximab + irinotecan + leucovorin + fluorouracil vs. bevacizumab + oxaliplatin + leucovorin + fluorouracil	First	Healthcare system	Not stated	Discrete event simulation	LYG
Asukai Y, 2010 (408)	Spain	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Pemetrexed vs. docetaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Bagust A, 2010 (409)	United Kingdom	Yes	Advanced cancer of the head and neck	Cetuximab + platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy (cisplatin (or carboplatin) + fluorouracil)	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Benedict A, 2009 (182)	United Kingdom	Yes	Advanced breast cancer	Docetaxel vs. paclitaxel 3-hours intravenous infusions (every three weeks); Docetaxel vs. paclitaxel (every week); Docetaxel vs. nanoparticle albumin-bound paclitaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Benedict A, 2011 (183)	United States; Sweden	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. sorafenib; Sunitinib vs. bevacizumab + interferon-a	First	Societal	Yes	Markov model	Both LYG and QALY



Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Blank PR, 2011 (410)	Switzerland	No	Advanced colorectal cancer	Sequential approach KRAS/BRAF (KRAS/BRAF wild type = cetuximab, and KRAS/BRAF mutation = best supportive care) vs. no cetuximab (i.e. best supportive care for the entire patient population); KRAS testing (KRAS wild type = cetuximab, and KRAS mutation = best supportive care) vs. sequential approach KRAS/BRAF; No testing (cetuximab for the entire patient population) vs. KRAS testing	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Brown B, 2008 (411)	Belgium; France; Italy; Switzerland; United Kingdom	Yes	Advanced cancer of the head and neck	Cetuximab + radiotherapy vs. radiotherapy	First	Healthcare system	Yes	Discrete event simulation	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Calvo Aller E, 2011 (184)	Spain	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. sorafenib; Sunitinib vs. bevacizumab + interferon-a	First	Societal	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Cameron D, 2008 (188)	United Kingdom	Yes	Advanced breast cancer	Fulvestrant vs. no fulvestrant	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Carlson JJ, 2009 (171)	United States	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	EGFR gene copy test (high gene copy number = erlotinib, and low gene copy number = docetaxel) vs. erlotinib; EGFR protein expression test (high protein expression = erlotinib, and low protein expression = docetaxel) vs. erlotinib	Second and/or subsequent	Private payer	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Carlson JJ, 2008 (172)	United States	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. docetaxel; Erlotinib vs. pemetrexed; Pemetrexed vs. docetaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Decision analytic model (unspecified)	QALY
Carr BI, 2010 (412)	United States	Yes	Advanced hepatocellular carcinoma	Sorafenib vs. best supportive care	First	Societal	Yes	Markov model	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Casciano R, 2011 (413)	United States	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Everolimus vs. sorafenib	Second and/or subsequent	Societal	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Casciano R, 2012 (414)	United States	Yes	Advanced pancreatic cancer	Everolimus vs. sunitinib	Not stated	Societal	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Chabot I, 2008 (415)	Canada	Yes	Advanced gastro-intestinal stromal tumors	Sunitinib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Chabot I, 2010 (192)	Canada	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. interferon-a	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Chan A, 2011 (416)	Taiwan	No	Advanced cancer of the head and neck	Cetuximab + radiotherapy vs. radiotherapy	First	Healthcare system	Yes	Decision tree	QALY
Christos C, 2012 (417)	France	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Docetaxel + gemcitabine followed by erlotinib after progression vs. erlotinib followed by docetaxel + gemcitabine after progression	First	Healthcare system	Yes	Model (unspecified)	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Contreras-Hernandez I, 2008 (418)	Mexico	Yes	Advanced gastro-intestinal stromal tumors	Sunitinib vs. palliative care; Sunitinib vs. imatinib	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Markov model	LYG
Cromwell I, 2012 (419)	Canada	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	No model	LYG
De Lima Lopes G, 2012 (420)	Singapore	Yes	Advanced lung adenocarcinoma	EGFR testing followed by first-line gefitinib for EGRF+, and second-line chemotherapy (gemcitabine and carboplatin) vs. no EGFR testing followed by first-line chemotherapy (gemcitabine and carboplatin), and second-line gefitinib	First	Healthcare system	Yes	Decision tree	QALY
Dedes KJ, 2009 (153)	Switzerland	No	Advanced breast cancer	Bevacizumab + paclitaxel vs. paclitaxel	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Delea TE, 2012 (197)	United Kingdom	Yes	Advanced breast cancer	Lapatinib + capecitabine vs. capecitabine; Lapatinib + capecitabine vs. trastuzumab + capecitabine	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Dickson R, 2011 (421)	United Kingdom	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. best supportive care; Erlotinib vs. pemetrexed	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	QALY
Dranistaris G, 2009 (422)	Canada	Yes	Advanced breast cancer	Nab-paclitaxel vs. paclitaxel; Docetaxel vs. paclitaxel	First or second	Healthcare system	Not stated	No model	Both LYG and QALY
Elkin EB, 2004 (423)	United States	No	Advanced breast cancer	HercepTest, trastuzumab for 3+ vs. no test, chemotherapy alone; HercepTest, confirm 2+ and 3+ with FISH vs. no test, chemotherapy alone; HercepTest, confirm 2+ with FISH vs. HercepTest, confirm 2+ and 3+ with FISH; FISH, trastuzumab for positives vs. HercepTest, confirm 2+ and 3+ with FISH; HercepTest, trastuzumab for 2+ and 3+ vs. HercepTest, confirm 2+ and 3+ with FISH; No test, trastuzumab and chemotherapy vs. FISH, trastuzumab for positives	First	Private payer	Yes	Markov model	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Ercolani G, 2011 (424)	Italy	No	Advanced colorectal cancer	Peri-operative chemotherapy (FOLFOX4-based regimen) vs. post-operative chemotherapy (FOLFOX4-based regimen)	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Frias C, 2010 (425)	Spain	Yes	Advanced breast cancer	Docetaxel (every three weeks) vs. paclitaxel (weekly)	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Giulani G, 2010 (175)	Italy	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Bevacizumab + cisplatin + gemcitabine vs. pemetrexed + cisplatin	First	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Goulart B, 2011 (426)	United States	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel vs. carboplatin + paclitaxel	First	Societal	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Greenhalgh J, 2013 (191)	United Kingdom	Yes	Advanced non-Hodgkin's lymphoma	Rituximab maintenance vs. best supportive care	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Handorf EA, 2012 (427)	United States	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	<p>Test strategy with carboplatin + paclitaxel (patients EGFR+ with sufficient tumor tissue = erlotinib, patients EGFR- with sufficient tumor tissue = platinum combination, patients with not enough tissue to test = platinum combination) vs. carboplatin + paclitaxel;</p> <p>Rebiopsy with carboplatin + paclitaxel (patients EGFR+ with sufficient tumor tissue = erlotinib, patients EGFR- with sufficient tumor tissue = platinum combination, patients with not enough tissue to test = options for rebiopsy - patients without available tissue underwent a repeat biopsy to provide tissue for testing) vs. test strategy with carboplatin + paclitaxel;</p> <p>Carboplatin + pemetrexed vs. rebiopsy with carboplatin + cisplatin;</p> <p>Test strategy with carboplatin + pemetrexed vs. carboplatin + pemetrexed;</p> <p>Rebiopsy with carboplatin + pemetrexed vs. rebiopsy with carboplatin + cisplatin;</p> <p>Carboplatin + pemetrexed + bevacizumab vs. rebiopsy with carboplatin + pemetrexed;</p> <p>Test strategy with carboplatin + pemetrexed + bevacizumab vs. carboplatin + pemetrexed + bevacizumab;</p> <p>Rebiopsy with carboplatin + pemetrexed + bevacizumab vs. rebiopsy with carboplatin + pemetrexed</p>	First	Societal	Not stated	Decision analytic model (unspecified)	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Hannouf MB, 2012 (428)	Canada	No	Advanced cancer of the head and neck	Cetuximab + platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Hatoum H, 2013 (429)	United States	Yes	Advanced prostate cancer	Degarelix vs. leuprolide	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Hillner BE, 2005 (430)	United States	Yes	Advanced colorectal cancer	Oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin vs. irinotecan + fluorouracil + leucovorin	First	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Himmel M, 2013 (431)	Germany	No	Advanced cancer of the head and neck	Neoadjuvant induction chemotherapy (paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil) prior to surgery + post-operative radiochemotherapy vs. surgery + radiochemotherapy	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	LYG
Hopper C, 2004 (432)	United Kingdom	Yes	Advanced cancer of the head and neck	Foscan mediated photodynamic therapy vs. palliative chemotherapy; Foscan mediated photodynamic therapy vs. extensive palliative surgery; Foscan mediated photodynamic therapy vs. no treatment	Second and/or subsequent	Healthcare system	No	Computerised cost-effectiveness model	LYG



Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Hornberger J, 2008 (433)	United States	Yes	Advanced non-Hodgkin's lymphoma	Rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisolone vs. cyclophosphamide + vincristine + prednisolone	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Hoyle M, 2010 (434)	United Kingdom	No	Advanced renal cell carcinoma	Sorafenib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Hoyle M, 2010 (435)	United Kingdom	No	Advanced renal cell carcinoma	Temsirolimus vs. interferon-a	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Hoyle M, 2013 (180)	United Kingdom	No	Advanced colorectal cancer	Cetuximab vs. best supportive care; Panitumumab vs. best supportive care; Cetuximab + irinotecan vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Iannazzo S, 2011 (436)	Italy	Yes	Metastatic prostate cancer	Leuprorelin 11.25 mg vs. leuprorelin 22.50 mg; Goserelin vs. leuprorelin 22.50 mg; Triptorelin vs. leuprorelin 22.50mg; Buserelin vs. leuprorelin 22.50 mg	Not stated	Healthcare system	Yes	Discrete event simulation	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Joerger M, 2011 (437)	Switzerland	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Cetuximab + cisplatin + vinorelbine vs. cisplatin + vinorelbine	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Karnon J, 2003 (185)	United Kingdom	Yes	Advanced breast cancer	First-line letrozole (with the option of second-line tamoxifen) vs. first-line tamoxifen (with the option of second-line letrozole)	First and second	Healthcare system	Yes	Life table models	Both LYG and QALY
Karnon J, 2003 (438)	United Kingdom	Yes	Advanced breast cancer	Letrozole vs. tamoxifen	First	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Kearns B, 2013 (439)	United Kingdom	Yes	Metastatic prostate cancer	Cabazitaxel + prednisolone vs. mitoxantrone + prednisolone	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Kilonzo M, 2013 (198)	United Kingdom	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Pazopanib vs. sunitinib; Pazopanib vs. interferon- $\alpha$ ; Pazopanib vs. best supportive care	First	Not stated	Not stated	Partitioned survival analysis	QALY
Klein R, 2009 (440)	United States	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Cisplatin + pemetrexed vs. cisplatin+gemcitabine; Cisplatin + pemetrexed vs. carboplatin + paclitaxel; Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab vs. cisplatin + pemetrexed	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Klein R, 2010 (441)	United States	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Pemetrexed + best supportive care vs. observation + best supportive care; Pemetrexed + best supportive care vs. erlotinib; Bevacizumab vs. pemetrexed	First	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Lal LS, 2012 (442)	United States	No	Brain metastasis	Stereotactic radiosurgery + observation vs. stereotactic radiosurgery + whole brain radiation therapy	First	Tertiary care specialty cancer center in Houston, Texas	Not stated	Decision tree	Both LYG and QALY
Lazzaro C, 2013 (205)	Italy	Yes	Advanced breast cancer	Nab-paclitaxel vs. conventional paclitaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Markov model	QALY
Le QA, 2009 (174)	United States	No	Advanced breast cancer	Lapatinib + capecitabine vs. capecitabine	Second and/or subsequent	Private payer	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Lee E, 2012 (443)	Korea	Yes	Advanced colorectal cancer	Bevacizumab + infusional 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecan vs. infusional 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecan	First	Private payer	Yes	Partitioned survival analysis	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Lesnock J, 2011 (173)	United States	No	Advanced ovarian cancer	Consolidation paclitaxel following carboplatin + paclitaxel vs. carboplatin + paclitaxel; Consolidation bevacizumab following carboplatin + paclitaxel + bevacizumab vs. carboplatin + paclitaxel; Consolidation bevacizumab following carboplatin + paclitaxel + bevacizumab vs. consolidation paclitaxel following carboplatin + paclitaxel	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	QALY
Lewis G, 2010 (170)	United Kingdom	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. docetaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Lidgren M, 2008 (199)	Sweden	No	Advanced breast cancer	IHC test + trastuzumab + chemotherapy for IHC 3+ patients, and chemotherapy alone for all other patients vs. chemotherapy alone; IHC test + FISH confirmation for 2+ and 3+ + trastuzumab + chemotherapy for FISH+ patients, and chemotherapy alone for all other patients vs. ICH test + trastuzumab + chemotherapy for IHC 2+ and 3+ patients, and chemotherapy alone for all other patients; IHC test + FISH confirmation for 2+ and 3+ + trastuzumab + chemotherapy for FISH+ patients, and chemotherapy alone for all other patients vs. chemotherapy alone; FISH test + trastuzumab + chemotherapy for FISH+ patients, and chemotherapy alone for all other patients vs. IHC test + FISH confirmation for 2+ and 3+ + trastuzumab + chemotherapy for FISH+ patients, and chemotherapy alone for all other patients	First	Private payer	Yes	Markov model	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Lopes G, 2013 (444)	United States	No	Advanced breast cancer	Ebirulin vs. treatment of physician's choice (standard single agent chemotherapy: vinorelbine, gemcitabine, capecitabine)	Second and/or subsequent	Societal	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Lux MP, 2009 (189)	Germany	Yes	Advanced breast cancer	Treatment sequences including fulvestrant as second-line treatment vs. treatment sequences without fulvestrant as second-line treatment	Second and/or subsequent	Healthcare system	No	Markov model	Both LYG and QALY
Machado M, 2012 (200)	Brazil	Yes	Advanced breast cancer	Lapatinib + capecitabine vs. capecitabine; Lapatinib + capecitabine vs. trastuzumab + capecitabine	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Marchetti M, 2004 (445)	Italy	Yes	Advanced breast cancer	Anastrozole followed by tamoxifen, then megestrol vs. tamoxifen followed by anastrozole; Letrozole followed by tamoxifen, then megestrol vs. tamoxifen followed by anastrozole	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Matter-Walstra K, 2012 (446)	Switzerland	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Pemetrexed maintenance + best supportive care vs. best supportive care	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Matter-Walstra K, 2010 (447)	Switzerland	No	Advanced breast cancer	Capecitabine + continuation of trastuzumab vs. capecitabine	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Montero AJ, 2012 (213)	United States	Yes	Advanced breast cancer	Bevacizumab + paclitaxel vs. paclitaxel	First	Societal	Not stated	Decision tree	QALY
Muszbek N, 2008 (448)	Canada	Yes	Advanced hepatocellular carcinoma	Sorafenib vs. best supportive care	First	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Paz-Ares L, 2010 (449)	Spain	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Paz-Ares L, 2008 (450)	Spain	Yes	Advanced gastrointestinal stromal tumors	Sunitinib + best supportive care vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Perez-Ellis C, 2009 (451)	France	No	Advanced breast cancer	Trastuzumab (trastuzumab alone or in combination with chemotherapy) vs. no trastuzumab	First	Hospital	No	No model	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Purmonen T, 2008 (452)	Finland	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Rafia R, 2013 (453)	United Kingdom	Yes	Advanced metastatic soft tissue sarcoma	Trabectedin vs. best supportive care	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Reed S, 2009 (454)	United States	Yes	Advanced breast cancer	Ixabepilone + capecitabine vs. capecitabine	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Decision tree	Both LYG and QALY
Remak E, 2008 (455)	United States	Yes	Advanced renal cell carcinoma	Sunitinib vs. interferon- $\alpha$ ; Sunitinib vs. interleukin-2; Interferon- $\alpha$ vs. interleukin-2	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Rocconi R, 2006 (178)	United States	No	Advanced ovarian cancer	Second-line chemotherapy monotherapy vs. best supportive care; Second-line chemotherapy combination vs. second-line chemotherapy monotherapy; Third-line chemotherapy after disease progression on second-line chemotherapy monotherapy vs. second-line chemotherapy combination; Third-line chemotherapy after disease progression on second-line chemotherapy combination vs. second-line chemotherapy combination	Second and/or subsequent	Societal	Yes	Decision analytic model (unspecified)	LYG



Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Roth JA, 2012 (456)	United States	No	Advanced or metastatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, or ampullary cancer	Gemcitabine + cisplatin vs. gemcitabine	First	Private payer	Yes	Decision tree	Both LYG and QALY
Shiroiwa T, 2011 (457)	Japan	Yes	Advanced gastrointestinal stromal tumors	Trastuzumab + capecitabine (or fluorouracil) + cisplatin vs. capecitabine (or fluorouracil) + cisplatin	First	Healthcare system	Not stated	No model	Both LYG and QALY
Shiroiwa T, 2007 (458)	Japan	No	Advanced colorectal cancer	First-line irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab vs. first-line irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin; First-line 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab vs. first-line 5-fluorouracil + leucovorin; First-line infusional 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + bevacizumab vs. first-line infusional 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin; First-line bolus 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + bevacizumab vs. first-line bolus 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin; First-line capecitabine + oxaliplatin + bevacizumab vs. first-line capecitabine + oxaliplatin; Second-line infusional 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + bevacizumab vs. second-line infusional 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin	First or second	Healthcare system	Yes	Model (unspecified)	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Shiroiwa T, 2009 (186)	Japan	Yes	Advanced colorectal cancer	Capecitabine + oxaliplatin vs. 5-fluorouracil + folinic acid + oxaliplatin	First or second	Healthcare system	Not stated	No model	Both LYG and QALY
Shiroiwa T, 2010 (459)	Japan	Yes	Advanced colorectal cancer	KRAS testing (KRAS wild type = cetuximab, and KRAS mutation = best supportive care) vs. no KRAS testing (entire population receive cetuximab); KRAS testing vs. no KRAS testing, and no cetuximab (entire population receive best supportive care); No KRAS testing (entire population receive cetuximab) vs. no KRAS testing, and no cetuximab (entire population receive best supportive care)	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY
Soini EJO, 2011 (460)	Finland	Yes	Metastatic soft tissue sarcoma	Trabectedin followed by end-stage therapy vs. end-stage therapy (end-stage therapy comprises multiple treatment alternatives)	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Spackman E, 2013 (461)	United Kingdom	Yes	Advanced gastro-intestinal stromal tumors	Trastuzumab + cisplatin + capecitabine vs. epirubicin + cisplatin + capecitabine; Trastuzumab + cisplatin + 5-fluorouracil vs. trastuzumab + cisplatin + capecitabine; Epirubicin + oxaliplatin + capecitabine vs. epirubicin + cisplatin + capecitabine; Epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil vs. epirubicin + cisplatin + capecitabine	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Tam VC, 2013 (462)	Canada	Yes	Metastatic pancreatic cancer	Gemcitabine + capecitabine vs. gemcitabine; Gemcitabine + erlotinib vs. gemcitabine; 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin vs. gemcitabine	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Tappenden P, 2007 (463)	United Kingdom	No	Advanced colorectal cancer	Bevacizumab + irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin vs. irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin; Bevacizumab + 5-fluorouracil + leucovorin vs. 5-fluorouracil + leucovorin	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Thongprasert S, 2012 (464)	Thailand	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Pemetrexed vs. docetaxel; Erlotinib vs. docetaxel; Gefitinib vs. docetaxel	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Tsuchiya T, 2011 (465)	Japan	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Consolidation therapy with pemetrexed vs. non-consolidation therapy with pemetrexed (i.e. best supportive care)	First	Healthcare system	No	Markov model	Both LYG and QALY
Vergnenegre A, 2012 (466)	France; Germany; Italy	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. best supportive care	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	LYG
Verma S, 2005 (467)	United States	Yes	Advanced breast cancer	Capecitabine + docetaxel vs. docetaxel	Second and/or subsequent	Societal	No	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Vijayaraghavan A, 2012 (468)	United States; Germany	Yes	Advanced colorectal cancer	Cetuximab + irinotecan/irinotecan + leucovorin + fluorouracil with KRAS testing vs. cetuximab + irinotecan/irinotecan + leucovorin + fluorouracil without KRAS testing; Cetuximab with KRAS testing vs. cetuximab without KRAS testing; Panitumumab with KRAS testing vs. panitumumab without KRAS testing	Second and/or subsequent	Healthcare system	Yes	Markov model	LYG
Walleser S, 2012 (469)	United Kingdom; Germany; France; Spain; Italy	Yes	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib maintenance vs. best supportive care	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	LYG
Wang S, 2013 (470)	China	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Erlotinib vs. carboplatin + gemcitabine	First	Healthcare system	Yes	Markov model	Both LYG and QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Whyte S, 2012 (471)	United Kingdom	Yes	Advanced colorectal cancer	Bevacizumab + oxaliplatin + capecitabine vs. oxaliplatin + capecitabine; Bevacizumab + oxaliplatin + 5-fluorouracil + folinic acid vs. oxaliplatin + 5-fluorouracil + folinic acid	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Wong YN, 2009 (177)	United States	No	Advanced colorectal cancer	<p>Irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin (first-line), oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin (second-line), supportive care (third-line) vs. 5-fluorouracil + leucovorin (first-line), supportive care (second-line);</p> <p>Irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab (first-line), oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin (second-line), cetuximab (third-line), supportive care (fourth-line) vs. irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin (first-line), oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin (second-line), supportive care (third-line);</p> <p>Oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab (first-line), irinotecan (second-line), cetuximab + irinotecan (third-line), supportive care (fourth-line) vs. irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab (first-line), oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin (second-line), cetuximab (third-line), supportive care (fourth-line)</p>	All lines	Societal	Not stated	Markov model	LYG

Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Woods B, 2012 (472)	United Kingdom	Yes	Advanced malignant pleural mesothelioma	Raltitrexed + cisplatin vs. active symptom control; Cisplatin vs. active symptom control; Pemetrexed + cisplatin vs. raltitrexed + cisplatin	First	Healthcare system	Yes	Partitioned survival analysis	Both LYG and QALY
Wu B, 2011 (204)	China	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Vinorelbine + cisplatin + rh-endostatin vs. vinorelbine + cisplatin	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Wu B, 2012 (473)	China	No	Advanced renal cell carcinoma	Interferon-a vs. interleukin-2; Bevacizumab + interferon-a vs. interleukin-2; Sunitinib vs. interleukin-2; Interleukin-2 + interferon-a vs. interleukin-2	First	Healthcare system	Yes	Markov model	QALY
Wu B, 2012 (474)	China	No	Advanced gastric or gastroesophageal junction cancer	Fluorouracil + cisplatin (or capecitabine + cisplatin) + trastuzumab vs. fluorouracil + cisplatin (or capecitabine + cisplatin)	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY



Reference	Country	Industry funding	Patient population	Comparison	Line of treatment	Perspective	Lifetime horizon	Model type	Outcome measure
Zeng X, 2013 (176)	China	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Pemetrexed + best supportive care vs. best supportive care	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY
Zhu J, 2013 (193)	China	No	Advanced non-small cell lung carcinoma	Gefitinib maintenance + routine follow-up for EGFR vs. routine follow-up for all patients	First	Healthcare system	Not stated	Markov model	Both LYG and QALY

Legend: EGFR, epidermal growth factor receptor; FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemical; LYG, life-year gained; QALY, quality-adjusted life-year

## ANNEXE 4 : SUPPLÉMENTS EN LIGNE DE L'ARTICLE 3

1- Table S1. Administration protocols for most MBC treatment regimens used in Canada\*

Regimen name	Cycle duration	Tx (administration)	Average nursing workload (min)	Average pharmacy workload (min)
<b>AC</b>	21 days	Doxorubicin (IV) + Cyclophosphamide (IV)	69.20	21.90
<b>CAPE + TRAS</b>	21 days	Capecitabine (PO) + Trastuzumab (IV)	48.33	19.59
<b>CAPEDOCE</b>	21 days	Capecitabine (PO) + Docetaxel (IV)	54.17	18.94
<b>CMF (PO)</b>	28 days	Cyclophosphamide (PO) + Methotrexate (IV) + Fluorouracil (IV)	42.00	14.00
<b>DOCE</b>	21 days	Docetaxel (IV)	54.00	22.60
<b>DOCE + TRAS</b>	21 days	Docetaxel (IV) + Trastuzumab (IV)	75.00	30.60
<b>DOCE (W)</b>	28 or 56 days	Docetaxel (IV)	49.00	18.00
<b>DOCE (W) + TRAS</b>	21 or 56 days	Docetaxel (IV) + Trastuzumab (IV)	-	29.30
<b>DOCE + PERT + TRAS</b>	21 days	Docetaxel (IV) + Pertuzumab (IV) + Trastuzumab (IV)	-	-
<b>DOCEGEMC</b>	21 days	Docetaxel (IV) + Gemcitabine (IV)	-	-
<b>DOXO (W)</b>	28 days	Doxorubicin (IV)	41.67	16.42
<b>DOXO</b>	21 days	Doxorubicin (IV)	16.42	51.67
<b>EPIR (W)</b>	28 days	Epirubicin (IV)	41.67	15.65
<b>EPIR</b>	21 days	Epirubicin (IV)	-	-
<b>ERIB</b>	21 days	Eribulin (IV)	36.67	15.15

<b>FAC</b>	21 days	Fluorouracil (IV) + Doxorubicin (IV) + Cyclophosphamide (IV)	-	24.60
<b>FEC50</b>	21 days	Fluorouracil (IV) + Epirubicin (IV) + Cyclophosphamide (IV)	-	19.10
<b>GEMC</b>	21 days	Gemcitabine (IV)	36.67	22.86
<b>KADC</b>	21 days	Kadcyla® Trastuzumab Emtansine (IV)	49.72	19.59
<b>NPAC (W)</b>	28 days	Nab-Paclitaxel (IV)	35.00	32.93
<b>NPAC (W) + TRAS</b>	28 days	Nab-Paclitaxel (IV) + Trastuzumab	44.17	35.43
<b>NPAC (W) + PERT + TRAS</b>	28 days (NPAC); 21 days (PERT + TRAS)	Nab-Paclitaxel (IV) + Pertuzumab (IV) + Trastuzumab (IV)	50.83	37.85
<b>NPAC</b>	21 days	Nab-Paclitaxel (IV)	35.00	32.93
<b>NPAC + PERT + TRAS</b>	21 days	Nab-Paclitaxel (IV) + Pertuzumab + Trastuzumab	79.17	47.68
<b>PACL</b>	21 days	Paclitaxel (IV)	82.00	21.90
<b>PACL + TRAS</b>	21 days	Paclitaxel (IV) + Trastuzumab (IV)	97.00	28.60
<b>PACL (W)</b>	28 days	Paclitaxel (IV)	39.83	18.66
<b>PACL (W) + TRAS</b>	28 days	Paclitaxel (IV) + Trastuzumab (IV)	55.67	27.75
<b>PACL (W) + PERT + TRAS</b>	28 days (PACL); 21 days (PERT + TRAS)	Paclitaxel (IV) + Pertuzumab (IV) + Trastuzumab (IV)	53.17	23.58
<b>PACL + PERT + TRAS</b>	21 days	Paclitaxel (IV) + Pertuzumab (IV) + Trastuzumab (IV)	-	-
<b>PMDR</b>	21 or 28 days	Pamidronate (IV)	45.00	8.80
<b>TRAS</b>	7 or 21 days	Trastuzumab (IV)	62.00	15.80
<b>VINO</b>	21 days	Vinorelbine (IV)	47.00	9.50

<b>VINO + TRAS</b>	21 days	Vinorelbine (IV) + Trastuzumab (IV)	67.00	14.90
<b>ZOLE</b>	21 or 28 days	Zoledronic acid (IV)	35.00	15.99

\* Source: Ontario Case Costing Initiative, OCCI Costing Analysis Tool. Available at : [http://ophid.scholarsportal.info/details/view.html?q=re&uri=/phirn/occi\\_PHIRN\\_e.xml](http://ophid.scholarsportal.info/details/view.html?q=re&uri=/phirn/occi_PHIRN_e.xml). [Last assessed 14 September 2015]

**2- Results of the literature review on the utility associated with the model's health states and the utility loss associated with treatment-related adverse events**

**Table S2.1. Results of the literature review on utility values associated with the pre-progression, post-progression and terminal care health states**

State	Utility value	n	Source
PRE- PROGRESSION HEALTH STATE	0.77	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.73	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.86	102	Delea <i>et al.</i> , 2013; Delea <i>et al.</i> , 2010(149, 228)
	0.88	87	Delea <i>et al.</i> , 2010(228)
	0.80	25	Dranitsaris <i>et al.</i> , 2000(229)
	0.72	25	Dranitsaris <i>et al.</i> , 2000(229)
	0.78	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.63	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.72	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
	0.77	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.78	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
	0.64	25	Leung <i>et al.</i> , 1999(234)
	0.62	25	Leung <i>et al.</i> , 1999(234)
	0.75	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
POST- PROGRESSION HEALTH STATE	0.49	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.33	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.82	63	Delea <i>et al.</i> , 2013; Delea <i>et al.</i> , 2010(149, 228)
	0.82	57	Delea <i>et al.</i> , 2010(228)
	0.63	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.45	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.41	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
	0.65	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)

	0.48	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
	0.36	131	Bonomi <i>et al.</i> , 2008(236)
	0.23	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.13	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
TERMINAL	0.29	27	De Haes <i>et al.</i> , 1991; De Koning <i>et al.</i> , 1991(237, 476)
CARE	0.40	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.19	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.16	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
	0.25	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)

**Table S2.2. Results of the literature review on the disutility values associated with treatment-related adverse events**

Adverse event	Disutility	n	Source
Febrile neutropenia	0.35	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.49	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.22	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
	0.15	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Diarrhoea / Gastro-intestinal toxicities	0.09	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.30	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
	0.10	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Emesis / nausea	0.15	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.10	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Hand-foot syndrome / Skin reactions	0.12	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.28	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.07	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.06	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
	0.12	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Stomatitis / mucositis	0.03	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.15	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Fatigue	0.05	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.12	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)

Hair loss	0.05	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.11	100	Lloyd <i>et al.</i> , 2006(235)
Sepsis	0.39	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.43	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.52	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
Neurotoxicity (motor / sensory)	0.28	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.22	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.06	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.08	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.15	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.28	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
	0.25	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
Peripheral oedema	0.04	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.06	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
	0.06	45	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.08	57	Hauser <i>et al.</i> , 2001(230)
	0.06	129	Hutton <i>et al.</i> , 1996; Kearney <i>et al.</i> , 1999(231, 475)
	0.05	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)
Athralgia / myalgia / pain	0.07	69	Kuchuk <i>et al.</i> , 2013(232)
	0.06	20	Launois <i>et al.</i> , 1996(233)

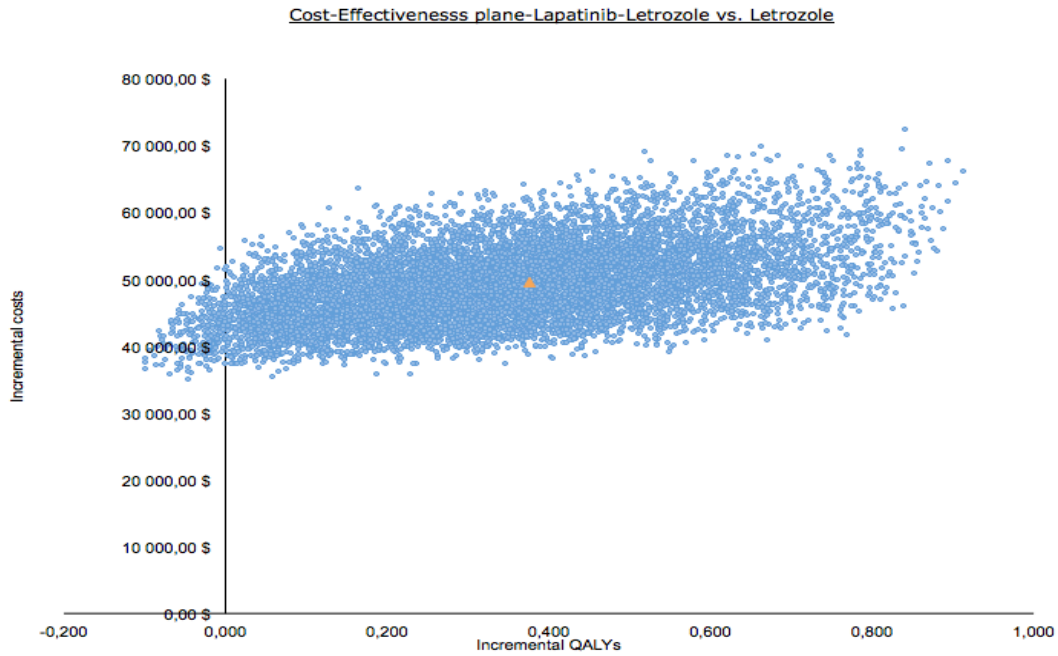


Infection	0.21	29	Brown <i>et al.</i> , 1998(226)
	0.25	30	Brown <i>et al.</i> , 2001(227)
Anemia**	0.09	89	Beusterien <i>et al.</i> , 2010(238)
	0.17	60	Jewell <i>et al.</i> , 2013(239)
	0.13	85	Lloyd <i>et al.</i> , 2008(240)
	0.31	26	Lloyd <i>et al.</i> , 2008(240)
	0.38	106	Ossa <i>et al.</i> , 2007(241)
	0.12	100	Swinburn <i>et al.</i> , 2010(242)
Thrombocytopenia**	0.11	110	Tolley <i>et al.</i> , 2013(243)
Neutropenia**	0.14	60	Jewell <i>et al.</i> , 2013(239)
	0.09	100	Nafees <i>et al.</i> , 2008(477)
	0.30	13	Havrilesky <i>et al.</i> , 2009(478)
	0.36	16	Havrilesky <i>et al.</i> , 2009(478)
	0.16	110	Tolley <i>et al.</i> , 2013(243)
Hypersensitivity reactions**	0.15	Not stated	Hannouf <i>et al.</i> , 2012; Vold Pepper <i>et al.</i> , 2000(223, 479)

\*\* Disutility values not specific to breast cancer

### 3- Results of the probabilistic sensitivity analysis

A – Scatter plot of the Monte Carlo simulations for the comparison of Lapatinib plus letrozole vs. letrozole alone



B – Cost-effectiveness acceptability curve for the comparison of Lapatinib plus letrozole vs. letrozole alone

