

Université Paris Descartes

Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique :

Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité

Équipe Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques

Méta-analyse en réseau cumulative et dynamique

Présentée par Perrine Créquit

Thèse de doctorat d'Epidémiologie

Dirigée par le Pr Philippe Ravaud et co-encadrée par Ludovic Trinquart

Présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 2016

Devant un jury composé de :

Monsieur Launoy Guy, PU-PH, Rapporteur

Monsieur Chouaid Christos, PU-PH, Rapporteur

Madame Mentré France, PU-PH, Examineur

Monsieur Similowski Thomas, PU-PH, Examineur

Monsieur Cucherat Michel, MD-PhD, Examineur

Monsieur Trinquart Ludovic, PhD, Co-encadrant

Monsieur Ravaud Philippe, PU-PH, Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement Monsieur le Professeur Philippe Ravaud de m'avoir permis d'effectuer ma thèse de sciences dans des conditions optimales au sein d'une équipe de grande qualité. J'essaierai de continuer à appliquer l'ensemble des principes qu'il m'a enseigné et j'espère à l'avenir pouvoir poursuivre cette collaboration scientifique.

Je souhaite remercier Monsieur Ludovic Trinquart dont l'aide et le soutien m'ont confirmé que le compagnonnage n'existait pas qu'en médecine. Je n'oublierai pas ce qu'il m'a appris et j'essaierai à mon tour de le transmettre.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur Guy Launoy et Monsieur le Professeur Christos Chouaid d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. J'adresse mes sincères remerciements à Madame le Professeur France Mentré, Monsieur le Professeur Thomas Similowski et Monsieur Michel Cucherat d'avoir accepté de juger mon travail.

Je souhaite remercier Alexandre Vivot pour sa présence et son aide quotidienne, Amélie Yavchitz pour ses conseils et son soutien, Nassima Attiche pour son aide statistique, Clément Gauvain pour ses relectures, Raphaël Porcher pour sa disponibilité et sa diplomatie, Elise Diard pour ses magnifiques figures, Isabelle Pane pour son écoute, Aurélie Malon pour ses talents de pâtissière, Audrey Conjaud et Stéphanie Chardon pour leur aide administrative, Pierre-Henri Brechat pour ses encouragements, Laurence Lecleach pour ses conseils, Agnès Dechartre et Isabelle Boutron pour leur rôle de modèle, et enfin Monsieur le Professeur Cadranel pour son suivi attentif.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du Centre d'Épidémiologie clinique pour leur accueil notamment Magali, Justine, Ignacio, Aïda, Romana, Mickael, Thi, Youri, Stéphanie S., Michail, Céline, Jean-David et Aymar.

A mon père, à ma mère, à ma sœur Claire, à mon frère Simon et à mon éternel petit frère Henri, sans chacun de vous rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes patients anciens et futurs qui donnent un sens à ce travail.

A ma fille Inès en espérant qu'un jour elle comprendra mon investissement professionnel.

Résumé

Les revues systématiques sont des outils indispensables à la synthèse des connaissances en évaluation thérapeutique. Il est désormais fréquent que plusieurs traitements soient disponibles pour une même indication. L'objectif des patients et des cliniciens est alors de savoir quels sont, parmi l'ensemble des traitements disponibles, le(s) meilleur(s). Compte tenu de la nécessité de synthétiser les données disponibles pour tous les traitements et de maintenir cette synthèse à jour, notre objectif était d'évaluer les limites du système actuel de synthèse et de développer une méthodologie alternative.

Nous avons d'abord évalué la capacité des revues systématiques à prendre en compte l'ensemble des preuves disponibles sur l'effet des multiples traitements. Nous avons utilisé l'exemple des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique non muté pour EGFR ou de statut inconnu. Nous avons montré que les 29 revues systématiques publiées jusque 2015 sur cette question, considérées collectivement, fournissaient une synthèse fragmentée et non à jour de la preuve disponible. Au moins 40% des 77 essais, des 45 traitements, des 54 comparaisons de traitements et des 28 636 patients n'étaient constamment pas pris en compte dans les revues systématiques. Nous avons discuté les raisons pour lesquelles le système de synthèse des données actuel ne permettait pas de couvrir l'ensemble des données disponibles.

Nous avons ensuite développé une nouvelle forme de synthèse de la preuve disponible au cours du temps, la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique. Elle consiste à passer d'une série de méta-analyses à une méta-analyse en réseau unique, incluant l'ensemble des traitements disponibles pour une indication donnée, avec une mise à jour du réseau d'essais et de la synthèse des données dès que les résultats d'un nouvel essai deviennent disponibles. Elle débute par une méta-analyse en réseau initiale suivie d'une succession de mises à jour répétées à intervalles réguliers. Nous avons décrit les étapes méthodologiques, et développé le protocole d'une étude de preuve de concept, appliquée aux traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules.

Enfin, nous avons réalisé la méta-analyse en réseau initiale sur ce même exemple. Nous avons inclus 98 essais randomisés évaluant 60 traitements chez 34 179 patients. Nous avons montré que les traitements par immunothérapie (nivolumab et pembrolizumab) avaient un effet sur la survie globale supérieur aux chimiothérapies et thérapeutiques ciblées actuellement recommandées (nivolumab versus docetaxel HR=0,68 (IC95% 0,55-0,83) ; versus pemetrexed HR=0,65 (0,5-0,83) ; versus erlotinib HR=0,66 (0,51-0,84) and versus gefitinib HR=0,65 (0,51-0,82)). Les résultats étaient similaires pour le pembrolizumab. Pour la survie sans progression, le nivolumab avait aussi un effet supérieur aux quatre traitements recommandés.

La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique pourrait devenir l'outil permettant de changer de paradigme dans la synthèse des connaissances afin d'améliorer la prise de décision médicale.

Mots clefs : méta-analyse en réseau, synthèse de la preuve, revue systématique dynamique, traitements, cancer bronchique non à petites cellules

Abstract

Systematic reviews are essential tools to synthesize available evidence for therapeutic evaluation. Multiple treatments are now frequently available for a given condition. Patients and physicians want to know which one is the best among all treatments. Thus we need to retrieve and synthesize all available evidence across all treatments and furthermore to maintain it updated when new evidence and new treatments become available. Our objective was to evaluate the limits of the current ecosystem of evidence synthesis and to develop an alternative methodology.

We have first assessed the capacity of systematic reviews to cover all available evidence of multiple treatments. We took the example of second-line treatments of advanced non-small cell lung cancer with EGFR wild-type or unknown status. We have shown that the 29 systematic reviews published in this condition up to 2015, considered collectively, failed to provide a complete and updated synthesis of all available evidence. Almost 40% of the 77 trials, of the 45 treatments, of the 54 treatment comparisons and of the 28,636 patients were always missing from systematic reviews. We have discussed the reasons why the ecosystem of evidence synthesis fails to encompass all available evidence.

We then developed a new paradigm to synthesize evidence over time called live cumulative network meta-analysis. This new concept consists in switching from a series of standard meta-analyses to a single network meta-analysis covering all treatments and systematically updated as soon as the results of a new trial become available. Live cumulative network meta-analysis is initiated with a network meta-analysis which is iteratively updated. We have described the methodological steps, developed the protocol of a proof-of-concept study applied to second-line treatments of advanced non-small cell lung cancer.

Finally, we have performed the initial network meta-analysis in this condition. We have included 98 trials including 34,179 patients and assessing 60 treatments. We have shown that nivolumab was more effective in term of overall survival compared to docetaxel HR=0.68 (IC95% 0.55-0.83), to pemetrexed HR=0.65 (0.5-0.83), to erlotinib HR=0.66 (0.51-0.84) and to gefitinib HR=0.65 (0.51-0.82). Similar results were found with pembrolizumab. In progression free survival, nivolumab had a more important treatment effect compared to the four recommended treatments.

Live cumulative network meta-analysis should become a paradigmatic shift for systematic reviews and meta-analysis in order to improve medical decision making.

Keywords: network meta-analysis, evidence synthesis, living systematic review, treatments, non-small cell lung cancer

Laboratoire d'accueil

Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)
CRESS U1153, équipe METHODS : Méthodes en Évaluation Thérapeutique des Maladies
Chroniques
Centre d'Épidémiologie Clinique
Hôpital Hôtel Dieu
1 place du parvis Notre Dame
75 004 Paris, France

Financement :

2015: Obtention d'une subvention de recherche annuelle LEGS POIX 2015

2016 : Obtention d'un financement par l'Institut National du Cancer INCA dans le cadre d'un appel d'offre hors appel à projet (N° 2016-020/058/AB-KA)

Publications et présentations liées à la thèse

Articles publiés

Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, Ravaud P.

Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer.

BMC Med. 2016 Jan 20;14:8. doi: 10.1186/s12916-016-0555-0.

Créquit P, Trinquart L, Ravaud P.

Live cumulative network meta-analysis: protocol for second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor.

BMJ Open. 2016 Aug 3;6(8):e011841. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011841.

Articles en cours

Créquit P, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, Ravaud P.

Second-line treatments in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with wild-type or unknown status for EGFR: a systematic review and network meta-analysis.

Présentations à des congrès

Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, Ravaud P. Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer.

REWARD EQUATOR Conference. Edinburgh. Septembre 2015.

Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, Cadranel J, Ravaud P. Manque d'exhaustivité dans les revues systématiques des traitements de 2ème ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques. Congrès de Pneumologie de Langue Française 2016.

Table des Matières

Liste des Figures	10
Liste des tableaux	11
1. Introduction et objectifs	12
1.1. Évolution des outils de l'évaluation thérapeutique.....	13
1.1.1. De l'essai randomisé à la méta-analyse conventionnelle.....	13
Besoin de synthèse de l'information médicale.....	13
Principe des revues systématiques et des méta-analyses conventionnelles	14
1.1.2. De la méta-analyse conventionnelle à la méta-analyse en réseau	20
Besoin d'une vision globale des données disponibles: les réseaux d'essais	20
Principe des méta-analyses en réseau.....	21
1.1.3. D'une synthèse statique à une synthèse dynamique.....	30
Besoin de mises à jour des synthèses de données	30
Solutions proposées.....	31
<i>Méta-analyses cumulatives</i>	31
<i>Revue systématique rapide</i>	31
<i>Revue systématique dynamique</i>	32
1.2. Limites du système actuel de synthèse des données.....	32
1.2.1. Augmentation croissante du nombre de revues systématiques	32
1.2.1. Conséquences pour les cliniciens et les patients	33
1.3. Application à l'évaluation des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules.....	35
1.3.1. Généralités.....	35

1.3.2.	Recommandations concernant les traitements de deuxième ligne.....	36
1.3.3.	Traitements de deuxième ligne: une question d'actualité	37
1.4.	Justification de la démarche de la thèse.....	38
2.	Évaluation de la capacité des revues systématiques et des méta-analyses à synthétiser les données disponibles au cours du temps : l'exemple du cancer bronchique non à petites cellules.....	40
2.1.	Justification de l'étude.....	41
2.2.	Objectif.....	41
2.3.	Méthodes	41
2.4.	Résultats.....	43
2.5.	Discussion.....	48
Article.....		50
3.	Une nouvelle forme de synthèse des données: la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique.....	66
3.1.	Justification de la démarche	67
3.2.	Objectif.....	67
3.3.	Méthodes	67
3.4.	Résultats.....	68
3.5.	Discussion.....	73
Article.....		75
4.	Les traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu : revue systématique et méta-analyse en réseau	84
4.1.	Justification de l'étude.....	85
4.2.	Objectifs.....	85
4.3.	Méthodes	86
4.4.	Résultats.....	87

4.5. Discussion.....	88
Article (version préliminaire).....	90
5. Discussion et perspectives.....	112
5.1. Discussion.....	113
Principaux résultats.....	113
Implications.....	114
5.2. Perspectives	117
5.3. Conclusion.....	120
Bibliographie.....	121
Annexe	133

Liste des Figures

Figure 1: Graphique en forêt de 4 essais contrôlés randomisés comparant les effets d'une combinaison de chimiothérapie avec du cetuximab à ceux d'une chimiothérapie seule sur la survie globale. Adaptée de la source (21)	18
Figure 2: Représentation schématique d'un réseau avec 4 traitements (A, B, C et D)	22
Figure 3: Exemple de comparaisons mixtes. Adaptées de la source (65)	23
Figure 4: Courbe des probabilités des rangs. Adaptée de la source (72)	25
Figure 5: Courbe des probabilités de rang cumulées. Adaptée de la source (60)	26
Figure 6: Différents niveaux de synthèse des données pour une maladie donnée	29
Figure 7: Diagramme de flux de la sélection des revues systématiques et des essais randomisés concernant les traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques	44
Figure 8: Quantité de traitements, de comparaisons de traitements, d'essais et de patients non pris en compte par l'ensemble des revues systématiques de 2009 à 2015	46
Figure 9: Réseaux cumulatifs de la preuve disponible au cours du temps montrant l'écart entre la preuve disponible et celle prise en compte par l'ensemble des revues systématiques de 2009 à 2015	47
Figure 10: Une nouvelle approche pour synthétiser les données : la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique	49
Figure 11: La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique.....	69
Figure 12: Principe de la stratégie de recherche adaptative	70
Figure 13: La communauté de chercheurs au cœur de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique	72
Figure 14: Quantité de travail pour réaliser une mise à jour comparativement à la méta-analyse en réseau initiale.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1: Matrice des résultats dans une méta-analyse en réseau. Adaptée de la source (71)	
.....	24
Tableau 2: Rangs des différents traitements antiplaquettaires. Adaptée de la source (72).....	26

1. Introduction et objectifs

1.1. Évolution des outils de l'évaluation thérapeutique

1.1.1. De l'essai randomisé à la méta-analyse conventionnelle

Besoin de synthèse de l'information médicale

Depuis les années 1950, les essais contrôlés randomisés constituent la référence pour évaluer l'efficacité d'une intervention. La streptomycine a été évaluée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire dans un des premiers essais randomisés, réalisé en 1948 par Sir Austin Bradford Hill, un statisticien anglais (1). La randomisation a été un moyen de s'affranchir des biais de sélection et de confusion, sous réserve d'une randomisation de qualité, d'un suivi comparable des groupes randomisés et d'une évaluation non biaisée des critères de jugement (si besoin en aveugle). Les essais randomisés ont été conçus et interprétés initialement de manière isolée.

Un des changements notables survenu depuis les années 1950 est l'émergence de nouveaux traitements. En effet, les progrès médicaux ont permis d'avoir plusieurs traitements disponibles pour une maladie donnée, il y a par exemple plus de 70 traitements antidépresseurs disponibles (2). Les cliniciens doivent alors choisir le traitement le mieux adapté à leur patient. Ces traitements ont été évalués dans des essais contrôlés randomisés indépendants permettant d'obtenir une estimation de l'effet traitement dans chaque essai. Or, les estimations de l'effet traitement varient d'un essai à l'autre. Il est donc nécessaire de synthétiser les résultats de l'ensemble de ces essais afin d'obtenir une estimation la moins biaisée possible de l'effet traitement.

Un premier changement de paradigme a consisté à examiner l'ensemble de tous les essais randomisés qui se sont intéressés à une même question clinique. En effet, dans les années 1970, Archibald Lemman Cochrane (1909-1988), épidémiologiste anglais, a attiré l'attention de la communauté scientifique sur la nécessité de disposer de résumés, régulièrement mis à jour, rapportant l'efficacité des interventions médicales "It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials" (3). Les revues systématiques, par leur approche scientifique rigoureuse, permettent de répondre à cette

nécessité de synthétiser les connaissances disponibles. Les revues systématiques et les méta-analyses sont apparues pour la première fois dans les années 1980.

Ce besoin de synthèse est actuellement renforcé par la croissance des données médicales. En 2010, 75 nouveaux essais randomisés étaient publiés chaque jour, et il a été estimé que les médecins devraient lire quotidiennement 17 articles pour être à jour de leurs connaissances dans leur discipline (4). Il est ainsi devenu impossible aux professionnels de santé d'avoir une lecture critique et de synthétiser l'ensemble des essais randomisés disponibles afin de se tenir informé des nouvelles connaissances médicales.

Principe des revues systématiques et des méta-analyses conventionnelles

Définitions

Une revue systématique est une revue critique de l'ensemble des études réalisées pour répondre à une question clinique précise reposant sur des méthodes explicites, rigoureuses et reproductibles (5,6). L'objectif de cette approche systématique est de minimiser les biais (5). Les principales caractéristiques d'une revue systématique sont :

- 1) Une définition claire et précise des objectifs conditionnant les critères d'éligibilité.
- 2) Une recherche systématique dans le but d'identifier l'ensemble des études répondant aux critères d'éligibilité.
- 3) Une évaluation de la validité des résultats des études sélectionnées.
- 4) Une présentation systématique avec synthèse des caractéristiques et des résultats des études sélectionnées.

Une revue narrative (en anglais, narrative literature review) diffère d'une revue systématique, car elle correspond à un rappel des connaissances portant sur une question précise, recueillies de façon pertinente à partir de la littérature mais sans processus méthodologique systématique prédéfini ni analyse qualitative des articles inclus dans la revue. Elle est réalisée par un auteur unique et ne reflète que son propre point de vue avec une absence d'objectivité.

Une revue systématique peut inclure ou non une synthèse quantitative des résultats appelée méta-analyse. Les méta-analyses synthétisent l'ensemble des résultats des études répondant à une question thérapeutique donnée et permettent d'estimer une moyenne pondérée de l'effet traitement dans les études individuelles (7,8). La combinaison des résultats de l'ensemble des études disponibles améliore la précision et la puissance statistique. La méta-analyse offre

aussi la possibilité d'explorer les différences d'effet traitement entre les études (9). Les études avec l'effet traitement le plus précis, c'est-à-dire avec l'intervalle de confiance à 95% le plus étroit, ont le plus de poids dans la méta-analyse et contribuent davantage à l'estimation combinée de l'effet traitement. Dans la majorité des cas, la méta-analyse est réalisée à partir des données agrégées de chaque essai extraites à partir des articles des études sélectionnées. Dans le cadre de méta-analyses sur données individuelles, les auteurs des études sont contactés afin de fournir les données individuelles des patients.

Les différentes étapes d'une revue systématique

Les étapes d'une revue systématique sont : 1) la formulation de la question de recherche et la détermination des objectifs, des critères d'inclusion et d'exclusion des études (en utilisant les critères PICOS - population, interventions, comparateurs, critères de jugement (en anglais, outcome) et type d'études (en anglais, studies)) ; 2) la recherche et la sélection des études éligibles ; 3) l'extraction des données avec une grille standardisée ; 4) l'évaluation de la qualité des études incluses et 5) l'analyse des données.

La recherche bibliographique (étape 2) est une étape cruciale dans l'élaboration d'une revue systématique (5). Elle doit se faire de façon rigoureuse et exhaustive, et doit être rapportée de façon détaillée afin de pouvoir être reproduite (10,11). Il est possible de faire appel au soutien d'un documentaliste spécialisé.

La Collaboration Cochrane considère que la recherche doit se faire dans au moins deux bases de données électroniques. Les bases de données CENTRAL, MEDLINE et EMBASE doivent être interrogées, complétées si besoin par d'autres bases spécifiques en fonction du sujet, par exemple : PsycINFO, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) ou LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe) (5).

La recherche bibliographique doit être complétée par la recherche d'études publiées ou non, qui ne sont pas nécessairement indexées dans les principales bases de données électroniques (12) :

- Recherche des revues systématiques déjà existantes à l'aide des bases de données spécifiques aux revues systématiques et aux méta-analyses (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)) ou le registre PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) pour identifier les études incluses dans ces revues systématiques,
- Examen des listes de références des études sélectionnées,

- Recherche de la « littérature grise », c'est-à-dire des études non publiées, par exemple les résumés de congrès,
- Recherche des études en cours dans les registres d'essais (ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>) ou Clinical Trials Registry Platform).

L'évaluation de la qualité méthodologique des essais inclus (étape 4) est primordiale, car les caractéristiques des essais inclus ont un impact sur l'estimation des résultats (13). En effet, les résultats de la méta-analyse risquent d'être biaisés si les études sources le sont. La méta-analyse n'améliore pas la qualité des études sélectionnées ; comme disent les Anglo-saxons, c'est uniquement un processus GIGO « garbage in, garbage out » (14). Cette évaluation repose sur deux concepts : la validité interne et la validité externe (5).

La validité interne peut être assimilée à la capacité à minimiser les différents biais. Un biais correspond à une erreur systématique lors de la planification ou la conduite de l'essai conduisant à une sous-estimation ou une surestimation du véritable effet traitement.

Quatre types de biais ont été identifiés par la Collaboration Cochrane:

- Le biais de sélection désigne des différences systématiques entre les caractéristiques initiales des groupes à comparer. Les moyens de limiter ce biais sont : une génération adéquate de la séquence de randomisation et le respect de l'assignation secrète.
- Le biais de performance (biais de suivi ou de réalisation) désigne des différences systématiques dans l'administration des soins entre les 2 groupes de l'essai en dehors du traitement à l'étude (par exemple, des différences en termes de co-interventions). L'administration de l'intervention à l'insu des patients et des médecins permet de contrôler ce biais.
- Le biais de détection (biais d'évaluation) désigne des différences systématiques dans la mesure du critère de jugement entre les groupes. L'insu des évaluateurs vis-à-vis du bras de traitement permet de limiter ce biais.
- Le biais d'attrition désigne des différences systématiques entre les groupes concernant le retrait de participants de l'essai dans l'analyse (perdus de vue, sorties d'étude, non-observants). Limiter le nombre de perdus de vue et réaliser une analyse en intention de traiter (ITT) avec une gestion adéquate des données manquantes permettent de contrôler ce biais.

La validité externe se réfère à la possibilité de généraliser les résultats (15–18). Elle permet d'étudier si les résultats sont extrapolables aux patients à traiter en vie réelle par comparaison des caractéristiques des essais à celles en vie réelle en termes de patients (âge, sexe, facteurs

de risque, co-morbidités), de traitements (dose, fréquence d'administration, traitements concomitants) et de modalité d'administration des soins.

La Collaboration Cochrane recommande d'évaluer le risque de biais en utilisant un outil spécifique appelé *Risk of Bias Tool* (ROB tool) (19). Les différents domaines analysés sont: les biais de sélection, les biais de performance, les biais de détection, les biais d'attrition, la présentation sélective des critères de jugement et d'autres sources potentielles de biais.

La Collaboration Cochrane a proposé plusieurs méthodes pour prendre en compte le risque de biais des essais dans les revues systématiques et méta-analyses: 1) restreindre la méta-analyse aux essais à faible risque de biais ; 2) présenter des méta-analyses stratifiées selon le risque de biais ; et 3) faire la méta-analyse en incluant toutes les études identifiées et en décrivant le risque de biais dans chacune d'elles.

Les différents modèles statistiques d'une méta-analyse

Deux grands types de modèles statistiques permettent de combiner les résultats de plusieurs études : le modèle à effet fixe et le modèle à effets aléatoires. Les hypothèses sur lesquelles reposent ces deux modèles sont différentes, de même que l'effet traitement évalué.

L'hypothèse sous-jacente du modèle à effet fixe est l'existence d'un effet traitement commun vrai à toutes les études, les différences entre les études n'étant dues qu'à des fluctuations d'échantillonnage. Ainsi, si toutes les études étaient de taille infinie, elles conduiraient à la même estimation de l'effet traitement.

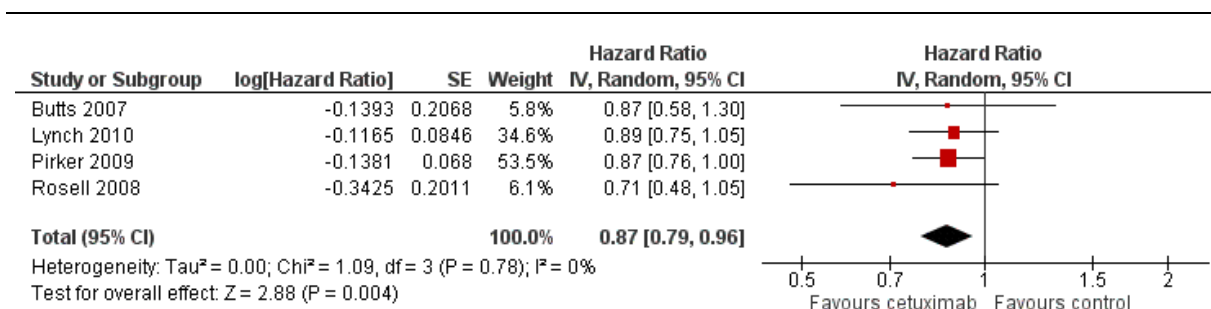
Dans le cadre du modèle à effets aléatoires, chaque étude estime un effet traitement propre et ces effets traitements sont normalement distribués autour de leur moyenne. Contrairement au modèle à effets fixes, l'estimation combinée représente la moyenne des différents effets traitements et non un effet traitement commun à l'ensemble des études. Ainsi, une deuxième source de variabilité est introduite: la variance inter-essai τ^2 qui est la variance de la distribution des effets traitements propres à chaque étude (20).

Présentation des résultats d'une méta-analyse

Le graphique en forêt (en anglais, forest plot) permet de représenter graphiquement les résultats d'une méta-analyse. L'effet traitement dans chaque étude est représenté par un carré dont la taille est proportionnelle au poids de l'étude dans la méta-analyse ; son intervalle de confiance à 95% (IC 95 %) est représenté par une barre horizontale. L'estimation combinée

de l'effet traitement avec son IC 95 % est représentée en bas par un losange. La Figure 1 présente un exemple de graphique en forêt.

Figure 1: Graphique en forêt de 4 essais contrôlés randomisés comparant les effets d'une combinaison de chimiothérapie avec du cetuximab à ceux d'une chimiothérapie seule sur la survie globale. Adaptée de la source (21)



Cette figure représente le graphique en forêt d'une méta-analyse comparant une combinaison de chimiothérapie avec du cetuximab par rapport à une chimiothérapie seule sur la survie globale chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules métastatique en première ligne. Cette méta-analyse a inclus 4 essais randomisés. Cet exemple montre que l'administration d'une combinaison de chimiothérapie avec du cetuximab permet d'augmenter la survie globale de 13 % par rapport à une chimiothérapie seule avec un hazard ratio combiné à 0,87 (IC 95 % 0,79 à 0,96).

Evaluation de l'hétérogénéité

Pour pouvoir combiner les résultats de plusieurs études, il est primordial que les interventions et les populations de ces études soient similaires et les critères de jugement identiques. Cependant, il existe toujours des différences entre les études qui peuvent être une source d'hétérogénéité dans la méta-analyse. Deux types de différences peuvent être retrouvées : 1) cliniques avec des variations dans les caractéristiques de la population (âge, sexe, comorbidités,...) ou dans les interventions (dose, fréquence d'administration,...), 2) méthodologiques (insu des patients, des investigateurs). Il est nécessaire d'évaluer cette hétérogénéité entre les études. L'hétérogénéité statistique, correspondant à la variation de l'estimation de l'effet traitement entre les études dans la méta-analyse, peut tout d'abord être identifiée visuellement en examinant le graphique en forêt et en évaluant le degré de chevauchement des intervalles de confiance. Sur le plan statistique, le test d'hétérogénéité fondé sur la statistique Q de Cochran, la statistique I² et la variance inter-études τ^2 permettent

de quantifier cette hétérogénéité (22,23). Le I^2 , représentant la proportion de variation due à l'hétérogénéité plutôt qu'aux fluctuations d'échantillonnage, est le plus fréquemment utilisé. Ce dernier varie de 0 à 100 %, et plus il est élevé, plus l'hétérogénéité est importante. En cas d'hétérogénéité trop importante, combiner les études au sein d'une méta-analyse est inapproprié. Dans notre précédent exemple (Figure 1), l'hétérogénéité visuelle était faible avec un chevauchement des intervalles de confiance et un I^2 égal à 0.

Explorations des sources potentielles d'hétérogénéité

L'hétérogénéité de l'effet traitement entre les études peut être étudiée par des analyses stratifiées selon certaines caractéristiques des études avec des tests d'interaction ou par des analyses de méta-régression. Le modèle utilisé dans une méta-régression est un modèle de régression pondérée permettant d'estimer l'effet de caractéristiques à l'échelle de l'étude sur l'effet traitement global. De ce fait, les études contribuant le plus à la régression sont celles avec les erreurs standards les plus faibles. La méta-régression à effets aléatoires est à privilégier par rapport à la méta-régression à effet fixe car elle prend en compte la variance entre les études (24).

L'interprétation de ces résultats doit être prudente car ces analyses peuvent être affectées par des facteurs de confusion, ce d'autant que les méta-régressions évaluent la relation entre une caractéristique moyenne et l'effet traitement. Par exemple, il peut y avoir des relations différentes entre d'une part la moyenne de la caractéristique dans l'étude et l'effet traitement et d'autre part cette caractéristique et l'effet traitement dans une étude. Ainsi, une relation identifiée à l'échelle de l'étude ne veut pas dire qu'elle existe à l'échelle du patient et inversement. Ce phénomène a été nommé biais écologique (24).

Limites méthodologiques des méta-analyses

Les revues systématiques et méta-analyses sont sujettes aux biais de dissémination désignant des différences systématiques entre les résultats rapportés et non rapportés. En effet, les études avec des résultats statistiquement significatifs sont plus fréquemment publiées (25–35) (biais de publication), plus rapidement publiées (36,37) (biais de délai de publication), plus souvent publiées plusieurs fois (38–40) (biais de publication multiple), plus souvent publiées dans des journaux anglo-saxons (41) (biais de langage), plus fréquemment citées (42,43) (biais de citation) par rapport aux études n'ayant pas atteint la différence statistiquement significative.

Les biais de dissémination incluent aussi le biais de présentation sélective des résultats (en anglais, selective outcome reporting bias). Ce dernier consiste à sélectionner les résultats qui seront rapportés dans une étude selon leur significativité statistique (44–46). Afin d'identifier les essais non publiés et de détecter les modifications des critères de jugement entre le protocole et la publication, le Comité International des Rédacteurs de Journaux Médicaux (International Committee of Medical Journal Editors) a demandé depuis 2005 l'enregistrement des essais cliniques dans un registre reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé avant le début du recrutement des patients (47–49).

Les méta-analyses conventionnelles fournissent une estimation de l'effet de chaque traitement en combinant les résultats des essais randomisés individuels dits « face-face », c'est-à-dire comparant directement deux drogues ou deux interventions. Elles permettent donc un premier niveau de synthèse des données à partir de la multitude d'essais contrôlés randomisés.

1.1.2. De la méta-analyse conventionnelle à la méta-analyse en réseau

Besoin d'une vision globale des données disponibles: les réseaux d'essais

Les méta-analyses conventionnelles ne permettent pas d'inclure l'ensemble des traitements disponibles pour une maladie donnée (50). Or, considérer l'ensemble des traitements disponibles est primordial pour pouvoir répondre à la principale question des patients et des cliniciens à savoir quelle est la meilleure intervention parmi les différentes interventions pour une maladie donnée? Pour répondre à cette question, il faudrait idéalement des comparaisons directes entre toutes les interventions, or tous les traitements ne peuvent pas être comparés deux à deux dans des essais contrôlés randomisés.

Afin de synthétiser l'ensemble des essais randomisés réalisés dans une maladie donnée, une représentation graphique en réseau a été utilisée. Les traitements évalués sont représentés sous forme de nœuds dont la taille est proportionnelle au nombre de patients ayant reçu le traitement correspondant. Les essais sont représentés par des liens entre les nœuds avec une épaisseur de lien proportionnelle au nombre d'essais ayant comparé les deux traitements. Les réseaux peuvent prendre différentes formes en fonction des essais réalisés. Ils peuvent être fermés si tous les traitements ont été comparés deux à deux, ou ouverts si certaines

comparaisons n'ont pas été réalisées. Seuls les essais connectés au réseau sont représentés c'est-à-dire qu'ils ont testé au moins un traitement déjà inclus dans le réseau.

L'examen de la géométrie des réseaux d'essais permet de rendre compte de la façon dont la recherche a été menée au cours du temps, de décrire son agenda. Il permet d'identifier les différents comparateurs utilisés (par exemple, un placebo, des soins de support, ou d'autres traitements actifs) (51,52). En raison des promoteurs ou des agences de réglementation, les essais contrôlés versus placebo sont assez fréquents (53–55). Des exemples d'agendas de recherche biaisés ont été identifiés dans le domaine des antifongiques, des stratégies thérapeutiques du cancer du sein avancé, et de la polyarthrite rhumatoïde avec certaines comparaisons clairement évitées (56,57,55).

Au-delà de l'analyse purement descriptive de la géométrie du réseau, ce dernier peut aussi être utilisé pour réaliser une méta-analyse en réseau (en anglais, network meta-analysis) et estimer toutes les comparaisons deux à deux entre les interventions, même celles n'ayant jamais été réalisées dans aucun essai.

L'utilisation des méta-analyses en réseau a augmenté de manière considérable ces dernières années, passant de moins de 30 indexées dans MEDLINE en 2010, à presque 200 en 2013 et environ 500 en 2015. En effet, comme la méta-analyse en réseau permet de déterminer les meilleurs traitements disponibles même en l'absence d'essais face-face, cette approche attire de plus en plus les cliniciens, les chercheurs, les agences nationales d'évaluation des technologies de santé et les organismes de réglementation des médicaments (58,59).

Principe des méta-analyses en réseau

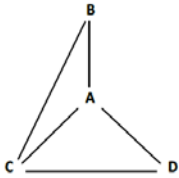
La méta-analyse en réseau permet d'évaluer toutes les comparaisons 2 à 2 possibles entre interventions, y compris pour des interventions qui n'ont pas été comparées directement dans des essais randomisés (60,61).

Les comparaisons indirectes ajustées

Dans une méta-analyse en réseau, l'information concernant l'effet traitement d'une intervention peut provenir de deux sources: l'information directe (provenant des essais randomisés A versus B, A versus C, A versus D, B versus C et C versus D sur la Figure 2) ou bien indirecte (B versus D). Dans le second cas, elle sous-entend que les deux traitements

étudiés (B et D) aient été comparés à un comparateur commun dans des essais randomisés (A ou C).

Figure 2: Représentation schématique d'un réseau avec 4 traitements (A, B, C et D)



Seuls B et D n'ont pas été comparés directement

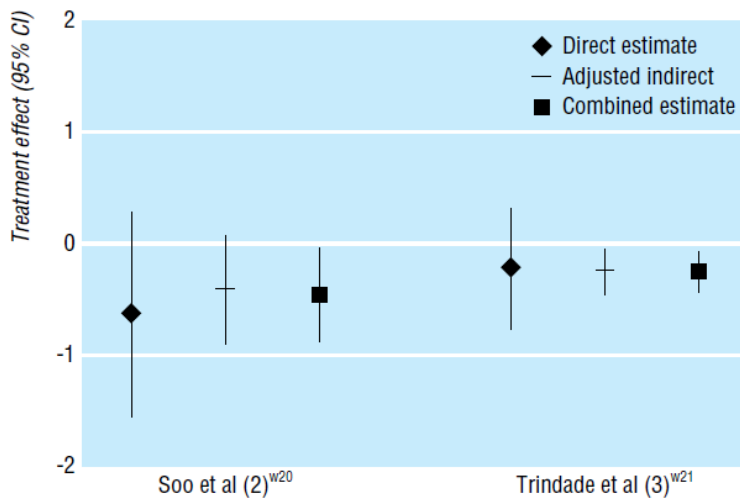
En l'absence d'essai randomisé entre l'intervention B et l'intervention D, une comparaison indirecte ajustée est possible s'il existe des essais comparant B à A et D à A, où A est un comparateur commun. L'effet de A par rapport à B est estimé par $\delta_{AB} = \delta_{AC} + \delta_{CB}$ et la variance associée par $var(\delta_{AB}) = var(\delta_{AC}) + var(\delta_{CB})$ (62).

L'hypothèse principale de ce modèle est que l'efficacité relative d'un traitement est la même dans tous les essais inclus dans la comparaison indirecte. S'il existe un ou plusieurs essais comparant l'intervention B et l'intervention D, on pourrait considérer que l'essai face-face est la meilleure source d'information privilégiant ainsi l'information directe à l'information indirecte. Toutefois, comme ces essais ne sont pas indemnes de biais (défauts méthodologiques, biais liés au financement), il est aussi intéressant de documenter le contraste entre deux traitements par une comparaison indirecte ajustée (63,64). Enfin, en raison du manque fréquent d'essais face-face, la quantité d'information indirecte est souvent plus importante que la quantité d'information directe.

Les comparaisons mixtes

Afin de tenir compte de la totalité de l'information disponible, une comparaison mixte (en anglais, mixed treatment comparison) peut être réalisée en combinant les comparaisons directes et indirectes, par exemple en utilisant une moyenne pondérée par l'inverse de la variance. La cohérence des données (en anglais, consistency) est une condition nécessaire à cette méthode, c'est-à-dire que les résultats des comparaisons directes et des comparaisons indirectes doivent être concordants. La puissance et la précision des estimations sont ainsi augmentées.

Figure 3: Exemple de comparaisons mixtes. Adaptées de la source (65)



L'estimation combinant les résultats des comparaisons directes et indirectes est la meilleure dans cet exemple. L'information indirecte permet d'améliorer la précision d'une méta-analyse en réseau par rapport à une méta-analyse standard.

Les différentes approches statistiques

L'approche bayésienne, reposant sur la proposition de méta-analyses Bayésiennes faite par Higgins et Whitehead, est la plus fréquemment utilisée pour estimer l'effet traitement dans une méta-analyse en réseau (66). Elle repose sur des techniques d'estimation par Monte Carlo des chaînes de Markov. Dans ce modèle, une loi *a priori* informative ou non informative pour la distribution des valeurs des paramètres basiques et pour la variance inter-essais est définie. Le plus souvent, la loi *a priori* est non informative. De ce fait, le choix du traitement de référence aura un impact négligeable sur les lois *a posteriori*. Une approche fréquentiste est aussi possible, mais rarement utilisée. D'autres techniques ont été décrites, notamment l'ajustement de modèles linéaires généralisés ou des modèles de méta-régression (51,67–70).

Présentation des résultats d'une méta-analyse en réseau

Les résultats de l'analyse sont exprimés sous la forme de quantités d'effet accompagnées d'un intervalle de confiance autour de la quantité d'effet vraie. Pour T traitements, les $T \times (T-1)/2$ quantités d'effet sont estimées pour toutes les comparaisons deux à deux entre les traitements. Une matrice $T \times T$ ou un forest plot peuvent être utilisés pour représenter les résultats.

Lorsqu'il existe de l'information directe pour certaines comparaisons, il est intéressant de comparer les quantités d'effet estimées via la méta-analyse en réseau à celles obtenues via la

méta-analyse conventionnelle afin d'évaluer la manière dont l'information indirecte influence l'information directe (Tableau 1).

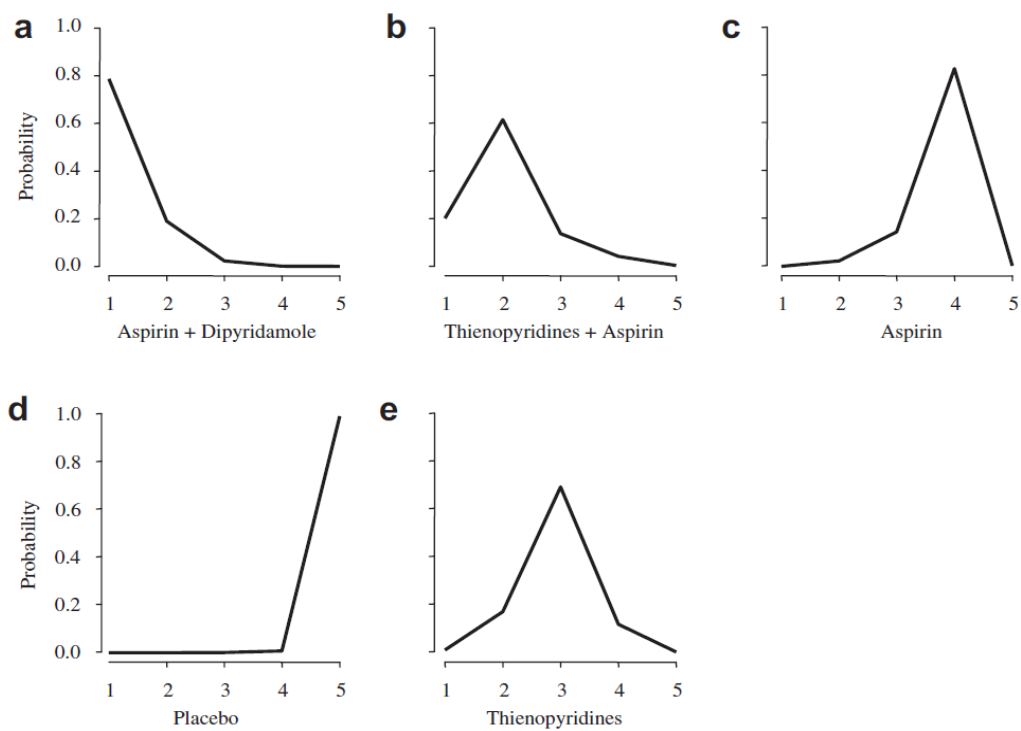
Tableau 1: Matrice des résultats dans une méta-analyse en réseau. Adaptée de la source (71)

		Mixed treatment comparison			
Standard Meta-Analysis	Intervention A	OR _{A,B_MTC} (95% CrI)	OR _{A,C_MTC} (95% CrI)	OR _{A,D_MTC} (95% CrI)	
	OR _{A,B_MA} (95% CrI)	Intervention B	OR _{B,C_MTC} (95% CrI)	OR _{B,D_MTC} (95% CrI)	
	OR _{A,C_MA} (95% CrI)	OR _{B,C_MA} (95% CrI)	Intervention C	OR _{C,D_MTC} (95% CrI)	
	Not calculable	OR _{B,D_MA} (95% CrI)	OR _{C,D_MA} (95% CrI)	Intervention D	

Les différentes interventions sont notées sur la diagonale. Au dessus de la diagonale figurent les estimations deux à deux issues de la méta-analyse en réseau et en dessous celles issues des comparaisons directes. Une mesure d'hétérogénéité, particulièrement la variance inter-essais τ^2 , doit être rapportée.

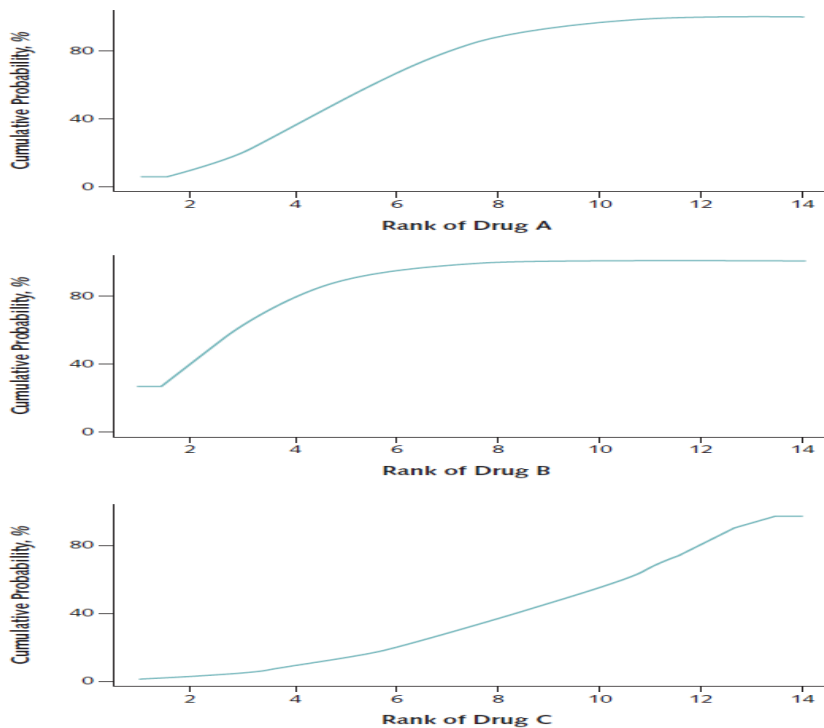
Enfin, l'ordre de préférence parmi toutes les interventions évaluées est déterminé de façon significative par la direction et l'intensité de l'effet d'une intervention. Les différentes interventions peuvent ainsi être ordonnées à l'aide de probabilités de la plus efficace à la moins efficace. Les probabilités qu'une intervention soit parmi les meilleures peuvent être rapportées à l'aide des probabilités de rang cumulées. La hiérarchie des interventions peut ainsi être représentée soit par une courbe des probabilités de rang (en anglais, rankograms) (Figure 4) ou par une courbe des probabilités de rang cumulées pour chaque intervention (Figure 5).

Figure 4: Courbe des probabilités des rangs. Adaptée de la source (72)



En abscisse, les cinq rangs possibles de cet exemple sont représentés et en ordonnée la probabilité d'un traitement d'atteindre chaque rang. Dans l'exemple ci-dessus, la combinaison Aspirine plus Dipyridamole a une probabilité forte d'être classée à la première place, et le placebo à la dernière place.

Figure 5: Courbe des probabilités de rang cumulées. Adaptée de la source (60)



Ces graphiques représentent la distribution des probabilités cumulées de chaque traitement d'être classé à chacun des 14 rangs possibles dans cet exemple. Les traitements A et B ont une probabilité plus forte d'être parmi les meilleurs traitements et le traitement C parmi les pires.

La distribution des probabilités de rang cumulées peut également être représentée par l'aire sous la courbe (SUCRA en anglais, surface under the cumulative ranking). Une surface égale à 1 équivaut à la certitude que le traitement en question est le meilleur, une surface égale à 0, qu'il est le pire (72). Enfin, le rang médian de chaque intervention et l'intervalle de confiance (crédibilité) associé au vrai rang peuvent être estimés.

Tableau 2: Rangs des différents traitements antiplaquettaires. Adaptée de la source (72)

Treatment	SUCRA (%)	Median rank (95% credible interval)	Probability to be no worse than 1.1-fold
Aspirin + dipyridamole	94	1 (1, 2)	Reference
Thienopyridines + aspirin	74	2 (1, 3)	51
Thienopyridines	52	3 (2, 4)	18
Aspirin	30	4 (3, 4)	2
Placebo	0	5 (5, 5)	0

Ce tableau rapporte les rangs médians avec les intervalles de crédibilité à 95%, les probabilités de ne pas être le pire et les valeurs « SUCRA » en pourcentage.

Les hypothèses sous-jacentes de la méta-analyse en réseau

Les hypothèses requises sont la cohérence, l'homogénéité et la similarité.

L'hypothèse de cohérence correspond à l'absence de discordance entre les résultats provenant des comparaisons indirectes et ceux des comparaisons directes pour l'estimation de la quantité d'effet entre deux interventions. Les causes d'incohérence peuvent être: des limites méthodologiques (biais), des différences cliniques importantes entre les patients inclus.

L'hypothèse d'homogénéité correspond à l'absence de variabilité excessive dans les effets traitements entre les différents essais du réseau. L'hétérogénéité statistique peut être évaluée par des tests tels que le Q de Cochran ou quantifiée par des indicateurs tels que le I^2 . Elle doit être évaluée à la fois au sein de chaque essai et pour toutes les comparaisons du réseau ; la variance inter-essais τ^2 doit aussi être rapportée.

Enfin, l'hypothèse de similarité correspond à l'absence de différence excessive dans la distribution des modificateurs de l'effet traitement entre les deux séries d'essais, par exemple ceux comparant A et C et ceux comparant B et C par la comparaison indirecte. Les modificateurs de l'effet traitement sont des variables qui modifient l'effet traitement ou qui sont liées à la validité externe (caractéristiques des patients, des pathologies, des interventions, nombre des co-interventions, risque de biais dans les études). Les effets traitements sont dits transitifs si la distribution des modificateurs de l'effet traitement est la même entre les deux séries d'essais comparant A et C et ceux comparant B et C dans la comparaison indirecte. La transitivité peut être assimilée à l'extension de l'homogénéité clinique et méthodologique des comparaisons dans tous les essais qui comparent les interventions. Elle doit tenir dans l'ensemble des estimations indirectes ou mixtes dans les réseaux complexes.

Les biais de publication dans la méta-analyse en réseau

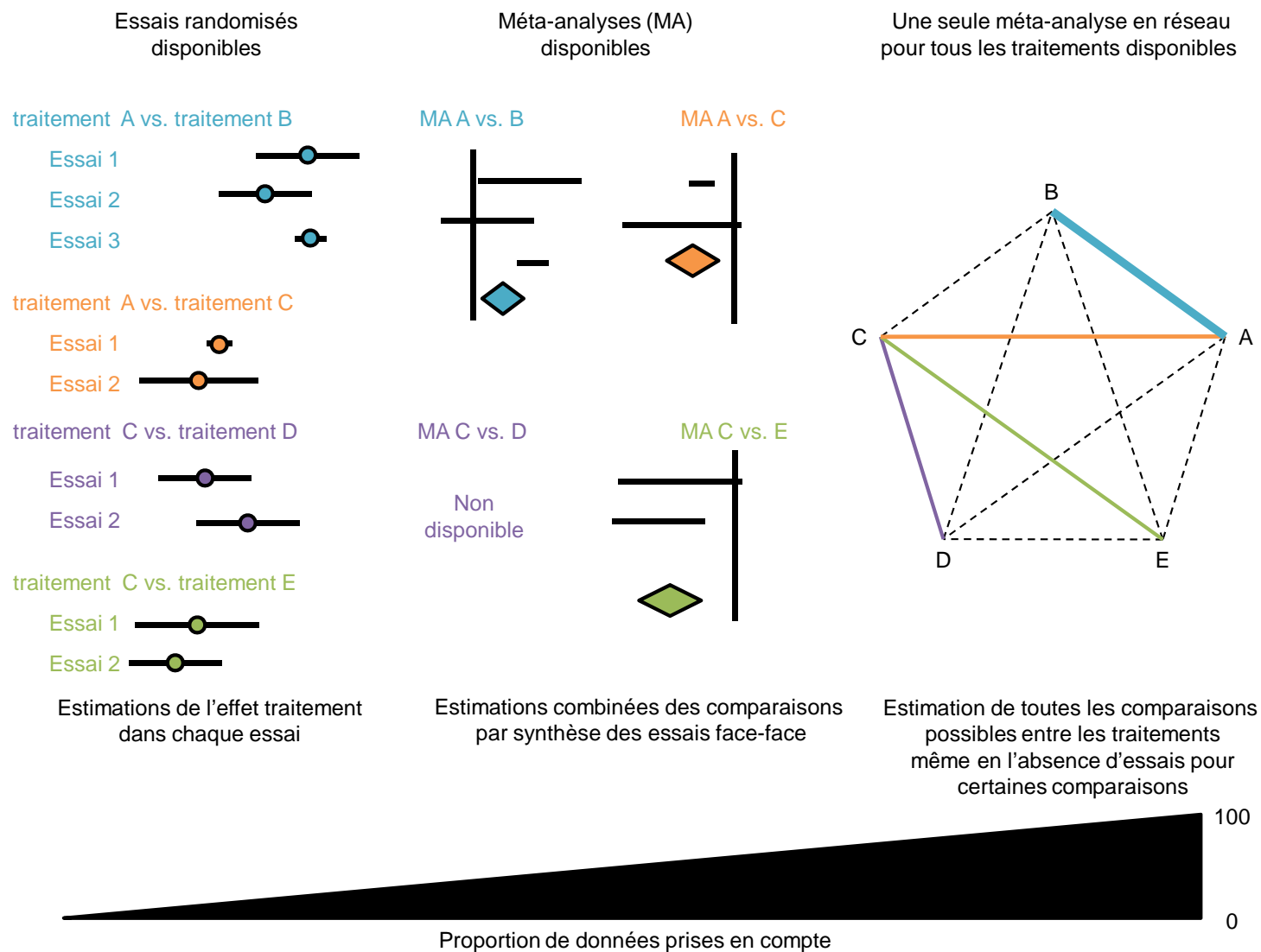
Comme la méta-analyse classique, la méta-analyse en réseau nécessite une étape de revue systématique rigoureuse afin de limiter les risques de biais, notamment celui du biais de publication (73).

A partir des données de la FDA concernant 74 essais contrôlés randomisés évaluant 12 antidépresseurs et leurs 51 publications correspondantes, Trinquart a évalué l'impact du biais de publication (74). Pour chaque ensemble de données (données de la FDA et données publiées), une méta-analyse en réseau a été réalisée afin d'estimer tous les effets traitements deux à deux, les probabilités d'être le meilleur médicament et le classement des 12

antidépresseurs. Les résultats issus des 51 essais publiés ont été comparés à ceux issus des 74 essais enregistrés par la FDA. Des différences dans les estimations de l'effet traitement et dans le classement des traitements ont été mises en évidence en fonction des sources des données. Ils ont aussi montré que les biais de publication affectant un seul médicament pouvaient modifier le classement des autres molécules.

La figure 6 résume les différentes étapes de synthèse des données pour une question clinique spécifique en combinant progressivement l'information : traitements comparés dans des essais contrôlés randomisés, méta-analyses et enfin méta-analyses en réseau d'essais contrôlés randomisés. Une synthèse potentiellement exhaustive peut ainsi être obtenue, mais restant toutefois valide à un instant t . En effet, une autre difficulté est la publication en continu de résultats de nouveaux essais. Ainsi, la synthèse des données disponibles ne doit pas être seulement exhaustive mais aussi dynamique.

Figure 6: Différents niveaux de synthèse des données pour une maladie donnée



1.1.3. D'une synthèse statique à une synthèse dynamique

Besoin de mises à jour des synthèses de données

En plus d'être exhaustives, les synthèses de données doivent être le plus à jour possible non seulement au moment de leur réalisation mais aussi au cours du temps grâce à des mises à jour itératives.

Bien que cette nécessité d'être à jour soit reconnue par la communauté scientifique, très peu de mesures effectives sont en place. Une enquête internationale menée par Garritty auprès des agences de santé a souligné l'importance des mises à jour pour 79% des sondés. Toutefois, seulement 29% d'entre eux mentionnait l'existence d'un document écrit le décrivant.

Les difficultés à fournir une synthèse exhaustive à jour sont premièrement inhérentes au processus même de la revue systématique. Le délai médian entre la date de dernière recherche et la publication de la revue systématique est le plus souvent supérieur à un an et le délai médian pour que les résultats d'un essai contrôlé randomisé soit inclus dans une revue systématique varie de 2.5 à 6.5 ans (75). Shojania souligne même que 7 % des revues systématiques ne sont déjà plus à jour au moment de leur publication (76). Ce dernier constat est renforcé par le fait que lorsque les auteurs d'une revue systématique sélectionnent les essais éligibles, certains de ces essais sont terminés mais non encore publiés, les auteurs de ces essais sont alors contactés afin de fournir leurs résultats. Malheureusement, la majorité d'entre eux refusent, infligeant de ce fait une impossibilité d'être à jour au stade même de conception de la méta-analyse.

Deuxièmement, très peu de revues systématiques sont maintenues à jour. Dans l'étude de Page, parmi les 300 revues systématiques extraites sur les 682 éligibles, seulement 31 (10%) correspondait à une mise à jour d'une précédente revue systématique (77). Pour les revues Cochrane spécifiquement (n=45), le pourcentage de mise à jour était de 56%. Comparativement à 2014, ce taux de mise à jour a diminué de 8%. Les raisons évoquées aux difficultés de mise à jour étaient : le manque de ressources, de motivations des reviewers et de fonds. Ceci est dû au fait qu'une mise à jour est aussi consommatrice en ressources humaines, en temps et en moyens financiers que la revue initiale.

Solutions proposées

Méta-analyses cumulatives

La méta-analyse cumulative a été la première manière de prendre en compte la notion de dynamique dans la synthèse des données en pistant les nouveaux essais au cours du temps. Joseph Lau et Thomas C. Chalmers du New England Medical Center de Boston l'ont introduite en 1992 (78,79). Le principe de la méta-analyse cumulative est de suivre l'évolution de l'estimation de l'effet traitement commun en ajoutant un par un les essais dans l'analyse (80). Cette dernière peut être réalisée par ordre chronologique, ou en classant les essais en fonction de leur date de publication.

Au fil de l'accumulation des essais, le résultat tend à se stabiliser et l'intervalle de confiance diminue d'amplitude témoignant du gain de puissance engendré par l'augmentation progressive du nombre d'essais et du nombre de sujets inclus. De ce fait, le moment où l'effet traitement est devenu statistiquement significatif peut être déterminé. Ce dernier peut aussi être comparé au moment où la thérapeutique étudiée est devenue le traitement standard. La méta-analyse cumulative apparaît plus comme une stratégie d'analyse qu'une technique de calcul. La méta-analyse cumulative facilite l'évaluation de l'efficacité clinique et des effets indésirables, elle peut être un outil utile pour pister les essais, planifier les futurs essais et aider à la rédaction de recommandations cliniques.

L'exemple du rofecoxib illustre l'apport de la méta-analyse cumulative. Juni a montré que le rofecoxib Vioxx® aurait pu être retiré du marché en raison de sa toxicité cardio-vasculaire plusieurs années avant sa date effective de retrait en considérant l'évolution de l'estimation de son effet traitement au cours du temps (81).

Revue systématiques rapides

Les revues systématiques classiques nécessitent au moins douze mois pour être réalisées. Or les décideurs en santé, les institutions de santé et les professionnels de santé sont de plus en plus demandeurs de synthèse de données rapides pour des questions cliniques spécifiques. Afin de répondre à ces demandes croissantes de synthèses en un temps restreint, le concept de revues systématiques rapides (en anglais, rapid reviews) a été développé. Ces dernières reposent sur une méthodologie simplifiée de la revue systématique pour synthétiser les données dans un délai plus court et à moindre coût. La revue de la littérature menée par Featherstone et la revue systématique de Hartling ont montré que la définition d'une revue

systematique rapide variait beaucoup d'un papier à l'autre et était ambiguë (82,83). En fonction des études, le temps de réalisation de ce type de revues systématiques variait de 1 à 12 mois et il existait une hétérogénéité importante dans les méthodes utilisées pour les réaliser. L'enquête menée par Polisenà auprès de personnes réalisant ce type de synthèses au niveau international a montré les mêmes conclusions (84). Ainsi, il existe actuellement un manque crucial de standards pour définir les revues systématiques rapides et de recommandations pour savoir comment les réaliser. Ce manque de reproductibilité rend leur interprétation difficile.

Revues systématiques dynamiques

Les difficultés actuelles pour maintenir les revues systématiques à jour conduisent à des synthèses inexactes et entravent la mise en application des connaissances au quotidien. Une première solution est de diminuer le temps pour effectuer la synthèse des données, malheureusement au prix d'une diminution de la qualité, à l'exemple des revues systématiques rapides. Une autre solution a été proposée par Elliot et est définie comme des synthèses en ligne de haute qualité mises à jour dès que de nouvelles études sont disponibles (85). Ce concept présente quatre différences par rapport aux revues systématiques conventionnelles : un format de publication particulier -libre accès via un site internet-, une stratégie de recherche de la littérature en continu, une équipe dédiée à chaque revue systématique dynamique et des modèles statistiques spécifiques. Plusieurs exemples de revues systématiques dynamiques ont été publiés : pour la prise en charge des traumatismes crâniens (86–88) et pour la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson (89,90).

Ainsi, des pistes sont évoquées afin d'améliorer les difficultés de mise à jour des synthèses des données. Les revues systématiques dynamiques semblent prometteuses. Toutefois, elles se focalisent uniquement sur des comparaisons directes deux à deux entre traitements.

1.2. Limites du système actuel de synthèse des données

1.2.1. Augmentation croissante du nombre de revues systématiques

Le nombre de revues systématiques en recherche biomédicale est passé de 80 par an à la fin des années 1980 à plus de 8000 par an aujourd'hui et de 7 revues systématiques indexées dans

MEDLINE par jour en 2004 à 22 en 2014 (77,91,92). Pour certaines maladies, le nombre de revues systématiques est considérable : plus de 400 sur les traitements antirétroviraux dans le cadre du traitement inaugural d'une séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine. Ces méta-analyses sont redondantes, c'est-à-dire qu'elles répondent exactement à la même question clinique (en anglais, overlapping meta-analyses). Siontis a mis en évidence que pour deux tiers des méta-analyses publiées en 2010, il y avait au moins une méta-analyse redondante sur la même question (93). De plus, les résultats de ces méta-analyses redondantes peuvent parfois être discordants, comme l'a montré Bolland avec les 24 méta-analyses s'intéressant à l'effet de la vitamine D sur les fractures (94). Certaines concluaient à un effet protecteur de la vitamine D sur le risque de fractures alors que d'autres ne retrouvaient pas d'effet. Afin de diminuer les méta-analyses redondantes, une base de données internationale permettant l'enregistrement prospectif des protocoles de revues systématiques, PROSPERO International prospective register of systematic reviews, a été créée en février 2011 (95,96). Ce problème de redondance est aussi retrouvé pour les méta-analyses en réseau: 11 méta-analyses en réseau sur les nouveaux anticoagulants oraux dans la prévention des ischémies sur fibrillation auriculaire et 13 sur les traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde avec des résultats parfois discordants (97,98).

1.2.1. Conséquences pour les cliniciens et les patients

Les cliniciens ne parviennent pas à extraire de messages pragmatiques de l'ensemble des revues systématiques publiées, faute de savoir le plus souvent évaluer la qualité méthodologique de ces synthèses. L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques est primordiale, et ce d'autant que la multiplication du nombre de revues systématiques n'a pas été suivie d'une amélioration de leur qualité. En effet, dans l'étude de Page en 2014, au moins un tiers des revues systématiques ne rapportait pas leur stratégie de recherche, ni leur mode d'évaluation de la qualité des études incluses (77). Les sources recherchées étaient limitées, la littérature grise était rarement incluse (77). Pourtant, deux types de recommandations ont été élaborées : 1) des guides des éléments à rapporter impérativement pour avoir une revue systématique et une méta-analyse de qualité, et 2) des outils pour pouvoir évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques. Deux exemples du premier type de recommandations sont le PRISMA « Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses » - une liste de 27 points mentionnant les composantes importantes de chaque section de la revue systématique à rapporter - (99), et les

recommandations MECIR « Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews » issues de la Cochrane (100). Une extension du PRISMA à la méta-analyse en réseau a aussi été élaborée (101). Concernant le deuxième type de recommandations, la grille AMSTAR « Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews » a été développée pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques (102–104). Une approche récente – GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) – a été mise en place pour évaluer la qualité de la preuve (en anglais, evidence) et le niveau de preuve des recommandations à la fois pour les méta-analyses conventionnelles et les méta-analyses en réseau (105,106). Ainsi, le grand nombre de revues systématiques aux qualités méthodologiques variables entrave la synthèse des connaissances scientifiques, l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique et la formation médicale continue des professionnels de santé.

Les conditions actuelles de l'exercice médical ne permettent pas aux cliniciens d'avoir le temps d'analyser et de critiquer la littérature. Ainsi, si les auteurs de revues systématiques et méta-analyses ne résument pas leur recherche par rapport aux précédentes, les cliniciens ne pourront pas fournir cet effort. Malheureusement, Helfer a montré que parmi 52 revues systématiques récentes et 242 anciennes, les récentes ne citaient les précédentes que dans 66% des cas, les décrivaient dans 36% et les discutaient dans seulement 20% des cas (107).

Enfin, pour la majorité des cliniciens, il existe aussi des difficultés d'accès à l'information avec une impossibilité d'obtenir les publications de certaines revues payantes.

L'absence de synthèses des connaissances de qualité et facilement accessibles est aussi perçue par les patients comme en témoigne Liberati (108,109). En effet, ce dernier livre l'histoire de sa propre maladie évoluant d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*MGUS*) à un myélome multiple. Liberati a tenté d'appliquer une stratégie de médecine fondée sur les preuves (en anglais, evidence-based medicine) à ses propres décisions médicales. Il a d'abord cherché des synthèses des données disponibles pour sa maladie, puis il a essayé de synthétiser les données existantes. Malheureusement, il a essentiellement mis en évidence l'absence de revues systématiques et méta-analyses sur cette question ainsi que la difficulté à synthétiser les données des essais réalisés, notamment à cause de difficultés d'accès aux résultats des essais randomisés terminés mais non publiés. Il a ensuite émis des hypothèses pour expliquer les raisons de ces difficultés d'accessibilité à l'information: 1) les résultats étaient-ils moins bons que ceux initialement prévus ? ; 2) y avait-il eu de nouvelles molécules beaucoup plus prometteuses par rapport à celle testées dans l'essai randomisé

initial rendant la question initiale obsolète ? ; 3) ou était-ce expliqué par des intérêts commerciaux aux détriments des patients ? Suite à ce constat, plusieurs mesures ont été mises en place afin de faciliter l'identification des essais non publiés et l'accessibilité à leurs résultats (110,111). Ainsi, la prise en compte de l'expérience des patients peut être bénéfique pour la recherche. Le temps de la recherche sur le patient est désormais révolu et laisse place à une recherche pour le patient, centrée sur le patient, et menée avec le patient (112,113), y compris pour la synthèse des données disponibles.

Au final, comme mentionné par Bastian, Glazsiou et Chalmers, étant donné la croissance du nombre d'essais, la complexité des méthodes de réalisation d'une revue systématique et les contraintes en ressources (temps et fonds), la vision d'Archie Cochrane, à savoir la nécessité de synthèses exhaustives à jour, ne pourra pas être atteinte sans un changement profond de paradigme (4).

1.3. Application à l'évaluation des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules

1.3.1. Généralités

La fréquence et la gravité du cancer bronchique non à petites cellules en font un problème majeur de santé publique. Plus de 80% des cas de cancers bronchiques sont des cancers bronchiques non à petites cellules. A l'échelle mondiale, ce dernier est le cancer le plus fréquent à la fois en termes d'incidence que de mortalité (1.35 millions de nouveaux cas par an et 1.18 millions de décès) (114). En France, 39 495 cas ont été diagnostiqués en 2012 avec 29 949 décès. En termes d'incidence, le cancer bronchique est actuellement au 2ème rang après les cancers de la prostate chez l'homme et au 3ème rang chez la femme après les cancers du sein et colorectaux. En termes de mortalité, le cancer bronchique est la 1ère cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 2ème chez la femme. Depuis une dizaine d'années, l'incidence régresse chez l'homme et ne cesse d'augmenter chez la femme.

Les cancers bronchiques non à petites cellules se répartissent principalement en 3 types histologiques: carcinome épidermoïde, adénocarcinome, et carcinome à grandes cellules. Il y

a 10 ans, le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquemment rencontré. Actuellement, la répartition est différente avec environ 53% d'adénocarcinomes, 30% d'épidermoïdes, et 11% de carcinome à grandes cellules.

La majorité des patients sont diagnostiquée à un stade avancé (IIIB non accessible à un traitement par radiothérapie ou chirurgie et IV). En population caucasienne, la majorité des patients sont non mutés ou de statut inconnu pour le gène de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) et ne sont pas transloqués pour Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). En effet, il y a seulement 11% de patients mutés EGFR et 5% avec une translocation de ALK (115). Pour l'ensemble des patients avec une maladie avancé ou métastatique, le traitement repose sur des traitements systémiques. Après une première ligne de traitement reposant sur un doublet à base de sels de platine, environ 50 % patients reçoivent une deuxième ligne.

1.3.2. Recommandations concernant les traitements de deuxième ligne

En 2009, les recommandations pour la pratique clinique établies par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour le traitement de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou disséminés approuvaient deux drogues cytotoxiques (docetaxel Taxotere® et pemetrexed Alimta®) et deux inhibiteurs des tyrosines kinase de l'EGFR (erlotinib Tarceva® et gefitinib Iressa®) (116). Ces recommandations ont été établies à partir d'une revue de la littérature non systématique de 01/2002 à 07/2008 incluant pour la deuxième ligne : 11 essais contrôlés randomisés (9 de phase III et 2 de phase II), une revue systématique et une méta-analyse sur données individuelles sur un total de 52 essais contrôlés randomisés et de 29 revues systématiques pour l'ensemble des recommandations.

La mise à jour des ces recommandations en 2015 confirme pour le traitement de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou disséminés non mutés pour EGFR ou de statut inconnu et non transloqués pour ALK l'approbation de ces quatre traitements en restreignant le pemetrexed uniquement au sous type histologique non épidermoïde (117). Ces recommandations ont été basées sur une revue de la littérature de 01/2007 à 02/2014 ne considérant que les essais de phase III publiés en anglais dans des journaux avec peer-review. Parmi les 73 essais contrôlés randomisés de phase III sur lesquels sont basées les recommandations, 22 concernaient spécifiquement la deuxième ligne.

1.3.3. Traitements de deuxième ligne: une question d'actualité

La comparaison des données analysées en 2009 et en 2015 pour l'élaboration des recommandations ASCO concernant la deuxième ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou disséminés de statut EGFR non mutés ou inconnu et non transloqués pour ALK montrent au minimum un doublement du nombre des essais avec 11 essais de phases II-III de 2002 à 2008 et 22 essais de phase III uniquement de 2007 à 2014. Pour la première période, les essais menés sur la deuxième ligne ne représentaient que 16% de la totalité des essais sélectionnés pour établir les recommandations. En 2015, leur proportion a au minimum doublé (30%) en ne considérant toujours que les essais de phase III ; et plus de dix nouveaux traitements ont été évalués dans cette indication.

Les traitements du cancer bronchique non à petites cellules suscitent actuellement un certain engouement. En 2015, la FDA a approuvé six nouveaux traitements pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, c'est-à-dire plus que pour tout autre indication en une année (118). Une nouvelle classe thérapeutique, l'immunothérapie, se fait particulièrement remarquée avec l'approbation par la FDA en 2015 du nivolumab et du pembrolizumab (deux anticorps anti-Programmed Death receptor-1 (anti-PD-1) en deuxième ligne de traitement. L'attrait pour cette nouvelle classe thérapeutique se traduit par le lancement de sept et quatre essais contrôlés randomisés de phase III évaluant l'atezolizumab et le durvalumab respectivement, deux nouveaux anti-protein Programmed cell Death-Ligand 1 (anti-PD-L1). Le marché mondial des traitements du cancer bronchique non à petites cellules représentait en 2014 5.4 milliards de dollars dominé par le pemetrexed, l'erlotinib et le bevacizumab (70% des parts du marché) (118). Il s'élèvera à 14.3 milliards de dollars en 2024, et sera réparti en six parts avec majoritairement les inhibiteurs des checkpoint immunitaires (68%), les inhibiteurs de l'EGFR (10%), les agents cytotoxiques (9%), les inhibiteurs de ALK (8%), les anti-angiogéniques (4%), et les inhibiteurs de BRAF et de MEK (1%).

La question du choix des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu et non transloqués pour ALK est donc d'actualité. La multiplication des essais dans cette indication nécessitera des synthèses des données exhaustives et à jour pour aider les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques.

1.4. Justification de la démarche de la thèse

Les revues systématiques, les revues systématiques dynamiques et les méta-analyses conventionnelles font partie de l'écosystème actuel de synthèse des données. Elles permettent de synthétiser les comparaisons entre deux interventions. Les méta-analyses en réseau offrent la possibilité de comparaisons entre plusieurs interventions, y compris pour celles n'ayant pas été comparées dans un essai randomisé. Cette approche est particulièrement attrayante pour les cliniciens et les patients qui souhaitent identifier les meilleures interventions parmi l'ensemble des interventions disponibles dans une maladie donnée. Le nombre de revues systématiques et méta-analyses ne cesse d'augmenter ces dernières années. Néanmoins, permettent-elles de couvrir l'ensemble des données disponibles pour une maladie donnée ?

La première partie de ce travail de thèse, présentée dans le chapitre 2, porte sur l'évaluation de la capacité des revues systématiques et des méta-analyses à fournir une synthèse exhaustive et à jour des données disponibles au cours du temps pour une question clinique donnée. Nous avons quantifié l'information non prise en compte par l'ensemble des revues systématiques considérées collectivement en prenant l'exemple des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules non mutés pour EGFR ou de statut inconnu. A cette fin, nous avons construit une série de réseaux cumulatifs d'essais illustrant l'échec des revues systématiques et des méta-analyses à synthétiser toute la preuve disponible au cours du temps.

Pour cette première partie, nous résumerons les méthodes ainsi que les principaux résultats avant de présenter le tiré-à-part de la publication.

Le constat de l'échec du système actuel de synthèse des données à fournir un panorama exhaustif et à jour de la preuve disponible au cours du temps nous a conduit à développer une nouvelle forme de synthèse de la preuve disponible. Cette seconde partie de notre travail est présentée dans le chapitre 3. Nous avons appelé ce nouveau concept la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique (en anglais, live cumulative network meta-analysis). Elle consiste à passer d'une série de méta-analyses fragmentées et fréquemment non à jour à une méta-analyse en réseau unique incluant l'ensemble des traitements disponibles pour une indication donnée, et régulièrement mise à jour dès que les résultats d'un nouvel essai deviennent disponibles. Nous avons conçu cette nouvelle approche, démontré sa faisabilité et débuté une

étude de preuve de concept appliquée à la question des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules non mutés pour EGFR ou de statut inconnu.

A la fin de cette deuxième partie, le tiré-à-part de la publication du protocole de la première méta-analyse en réseau cumulative et dynamique sera présenté.

La troisième partie, présentée dans le chapitre 4, est dédiée à la première étape de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique à savoir la méta-analyse en réseau initiale. Nous avons comparé l'efficacité et la tolérance de l'ensemble des traitements évalués dans des essais randomisés en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules non mutés pour EGFR ou de statut inconnu grâce à une méta-analyse en réseau. Nous résumerons les méthodes et détaillerons les principaux résultats avant de présenter une version préliminaire de l'article.

Le chapitre 5 de cette thèse est consacré à la discussion de nos résultats à savoir la possibilité pour la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique de permettre un changement de paradigme dans la synthèse des données (119). Nous présenterons les différentes applications de ce nouveau concept, à savoir : 1) un outil de synthèse et de diffusion de la preuve disponible; 2) un outil facilitant la planification de la recherche ; et enfin 3) un outil de promotion du partage de données. Pour conclure, nous présenterons les perspectives de cette thèse en détaillant les projets de recherche spécifiques à chaque application.

2. Évaluation de la capacité des revues systématiques et des méta-analyses à synthétiser les données disponibles au cours du temps : l'exemple du cancer bronchique non à petites cellules

2.1. Justification de l'étude

Plusieurs traitements sont désormais disponibles pour traiter une maladie donnée, les cliniciens doivent donc choisir le traitement le plus adapté à chacun de leur patient. Pour guider ce choix, l'idéal serait de disposer d'une large synthèse comparative et à jour de l'ensemble des différents traitements existants pour chaque situation clinique. Ce besoin de synthèse est encore plus important en oncologie du fait de la croissance exponentielle du nombre de publication d'essais contrôlés randomisés, notamment pour les traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques.

2.2. Objectif

Notre objectif était de quantifier l'information non prise en compte par l'ensemble des revues systématiques considérées collectivement en s'intéressant aux traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques EGFR non mutés ou de statut inconnu.

2.3. Méthodes

Identification des essais contrôlés randomisés et des revues systématiques

Nous avons réalisé une revue systématique exhaustive pour identifier:

1) l'ensemble des essais contrôlés randomisés avec des résultats publiés ou non publiés, et 2) l'ensemble des revues systématiques s'intéressant aux traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu.

Nous avons effectué une recherche dans MEDLINE, EMBASE, et Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL) sans restriction sur la date, la langue ou l'année de publication. Nous avons aussi recherché les revues systématiques repertoriées dans le Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), la Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) et la base PROSPERO. Nous avons complété notre recherche par (120): 1) les résumés des trois principaux congrès international en oncologie thoracique (American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), et World Lung Cancer Conference (WLCC)); 2) les registres d'essais non industriels (ClinicalTrials.gov et EU Clinical Trials Register); 3) les bases de données des agences de régulation (US Food and Drug Administration and European Medicines Agency); 4) les

registres d'essais industriels ; 5) la liste de références des essais et des revues systématiques ; et 5) le contact aux auteurs pour les essais identifiés uniquement par un résumé de congrès ou identifiés comme complétés sur ClinicalTrials.gov mais non publiés. La date de dernière recherche était le 2 Mars 2015.

L'ensemble des étapes de la revue systématique a été effectué en double par deux auteurs de façon indépendante avec consensus en cas de désaccord.

La qualité méthodologique des revues systématiques a été évaluée grâce à quatre items de la grille AMSTAR : 1) la sélection des articles et l'extraction des données en double de façon indépendante avec consensus ; 2) une recherche de la littérature exhaustive à savoir au moins deux bases bibliographiques et une autre source supplémentaire parmi les revues systématiques antérieures, les avis d'experts ou la recherche des références dans les articles inclus ; 3) une recherche de la littérature « grise » et l'absence de restriction de langue ; et 4) une liste mentionnant les essais inclus ainsi que les essais exclus.

Définition de la preuve disponible (en anglais, available evidence) pouvant être incluse dans les revues systématiques

Pour chaque année de 2009 à 2015, nous avons compilé la liste des essais contrôlés randomisés disponibles. Nous avons combiné pour l'année 2009 les essais identifiés avant cette date à ceux de l'année 2009. Nous avons vérifié que chacun des essais contrôlés randomisés inclus était éligible à au moins une des revues systématiques en terme des critères d'éligibilité des patients, des interventions et des comparateurs. Pour chaque essai, nous avons identifié la date du premier rapport se référant à cette étude, et nous avons considéré cette date comme la date à laquelle cet essai était disponible. Toutefois, nous avons considéré qu'un essai ne pouvait être inclus dans une revue systématique que six mois après cette date. Nous avons ensuite créé la liste cumulée par année des traitements et des comparaisons de traitements évaluées dans les essais éligibles, puis nous avons calculé le nombre de patients inclus dans ces essais.

Définition de la preuve disponible couverte par les revues systématiques

Nous avons listé toutes les revues systématiques publiées par année en considérant leur date de publication papier ou online. Nous avons comme précédemment listé par année de 2009 à 2015 : 1) l'ensemble des essais éligibles inclus dans les revues systématiques identifiées ; 2) l'ensemble des traitements et comparaisons de traitements évalués dans les essais inclus dans

ces revues systématiques, puis 3) nous avons calculé le nombre de patients inclus dans ces essais.

Evaluation de la preuve disponible non couverte par les revues systématiques

Nous avons séquentiellement évalué la quantité de preuve disponible prise en compte dans l'ensemble des revues systématiques considérées collectivement par rapport à celle disponible dans les essais contrôlés randomisés. Pour chaque année de 2009 à 2015, nous avons mesuré la proportion d'essais contrôlés randomisés, de traitements, de comparaisons de traitement et de patients pouvant être inclus dans une revue systématique mais non pris en compte.

Nous avons ensuite construit une série de réseaux cumulatifs d'essais illustrant le défaut des revues systématiques à synthétiser toute la preuve disponible au cours du temps.

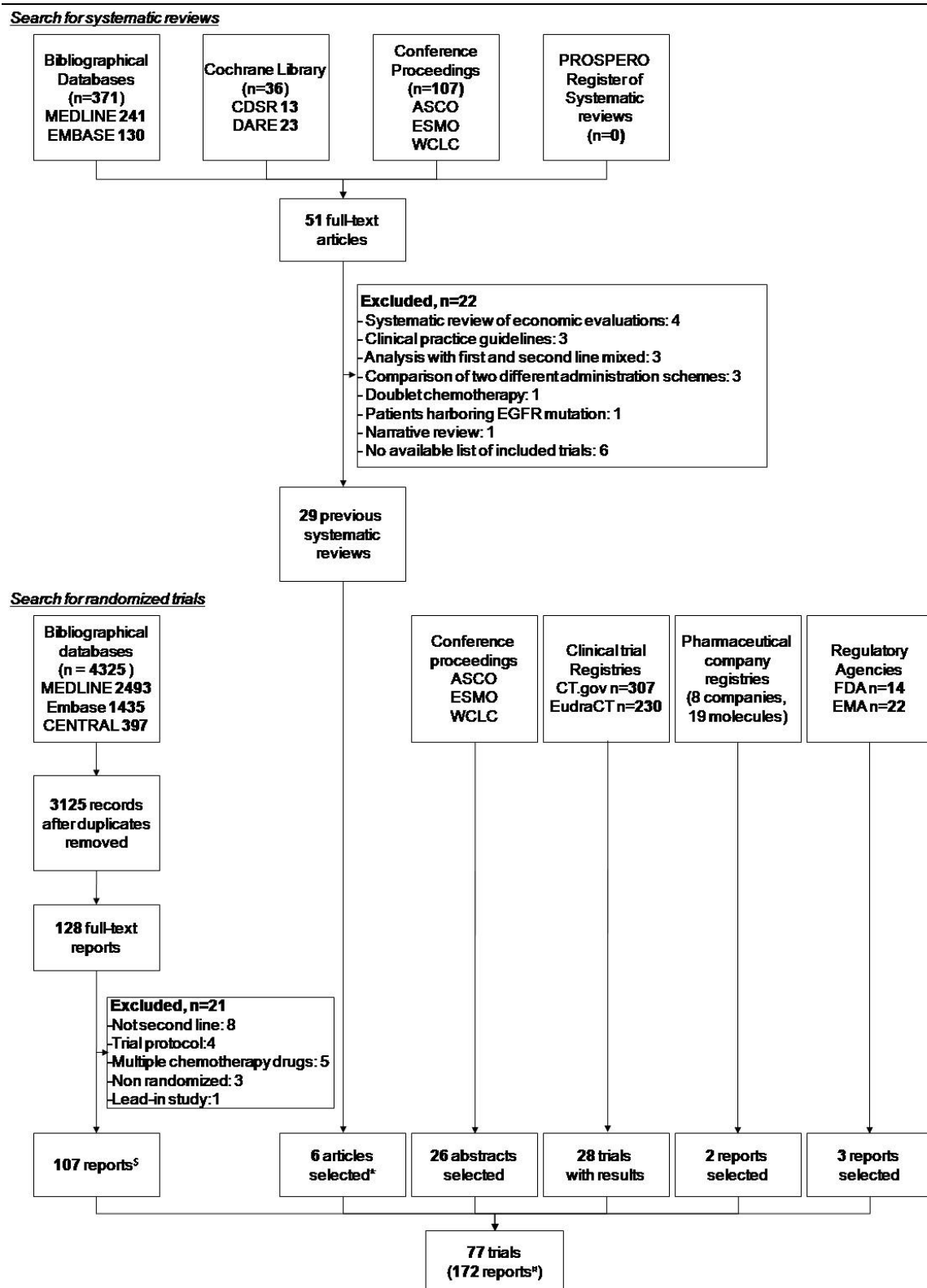
Nous avons réalisé des analyses de sensibilité afin d'écarter les essais potentiellement inéligibles à toute revue systématique : 1) en considérant uniquement les essais de phase III, 2) en excluant les essais ne rapportant pas les effets traitements sur la survie globale ou la survie sans progression, 3) en excluant les essais identifiés uniquement par un résumé de conférence, et 4) en ajustant la période de latence à la date de dernière recherche de la dernière revue systématique incluse sur chaque période de un an.

2.4. Résultats

Nous avons identifié 77 essais contrôlés randomisés (28 636 patients) évaluant 45 traitements avec 54 comparaisons de traitements. Ces essais ont été publiés entre Mai 2000 et Novembre 2014. La Figure 7 montre le diagramme de flux de la sélection des essais randomisés et des revues systématiques. Nous avons identifié 29 revues systématiques publiées d'Avril 2001 à Février 2015. Le délai médian entre la date de dernière recherche et celle de la publication était de 9 mois [Q1-Q3 5-13 mois].

Concernant la qualité méthodologique des 29 revues systématiques, le caractère indépendant de la sélection et de l'extraction n'était pas détaillé dans 45% des études, la stratégie de recherche dans 31% des études et 45% d'entre elles restreignaient leur recherche à un certain type de publication. De plus, les résumés de congrès n'avaient pas été recherchés dans 17% des études, les registres et bases de données non industriels dans 86% des cas, les registres et bases de données industriels dans 97% des cas et les bases de données des agences de régulations dans 97% des cas.

Figure 7: Diagramme de flux de la sélection des revues systématiques et des essais randomisés concernant les traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques



*Additional full-text articles not identified by searching bibliographical databases; §63 full-text articles and 44 conference abstracts; ¶69 full-text articles, 70 conference abstracts, 28 posted results, and 5 industry/FDA reports

De 2009 à 2015, la quantité de preuve contenue dans les 29 revues systématiques était incomplète avec 45 à 70% des essais contrôlés randomisés manquants selon les années. L'ensemble des 29 revues systématiques ne prenait pas en compte 30 à 58% des patients inclus, 40 à 66% des traitements évalués et 38 à 71% des comparaisons de traitement réalisées dans les essais contrôlés randomisés (Figure 8). Dans les réseaux cumulatifs d'essais (Figure 9), 55 à 85% des comparaisons de traitement étaient partiellement ou non prises en compte par les revues systématiques. Les résultats des analyses de sensibilité montraient des résultats similaires.

Figure 8: Quantité de traitements, de comparaisons de traitements, d'essais et de patients non pris en compte par l'ensemble des revues systématiques de 2009 à 2015

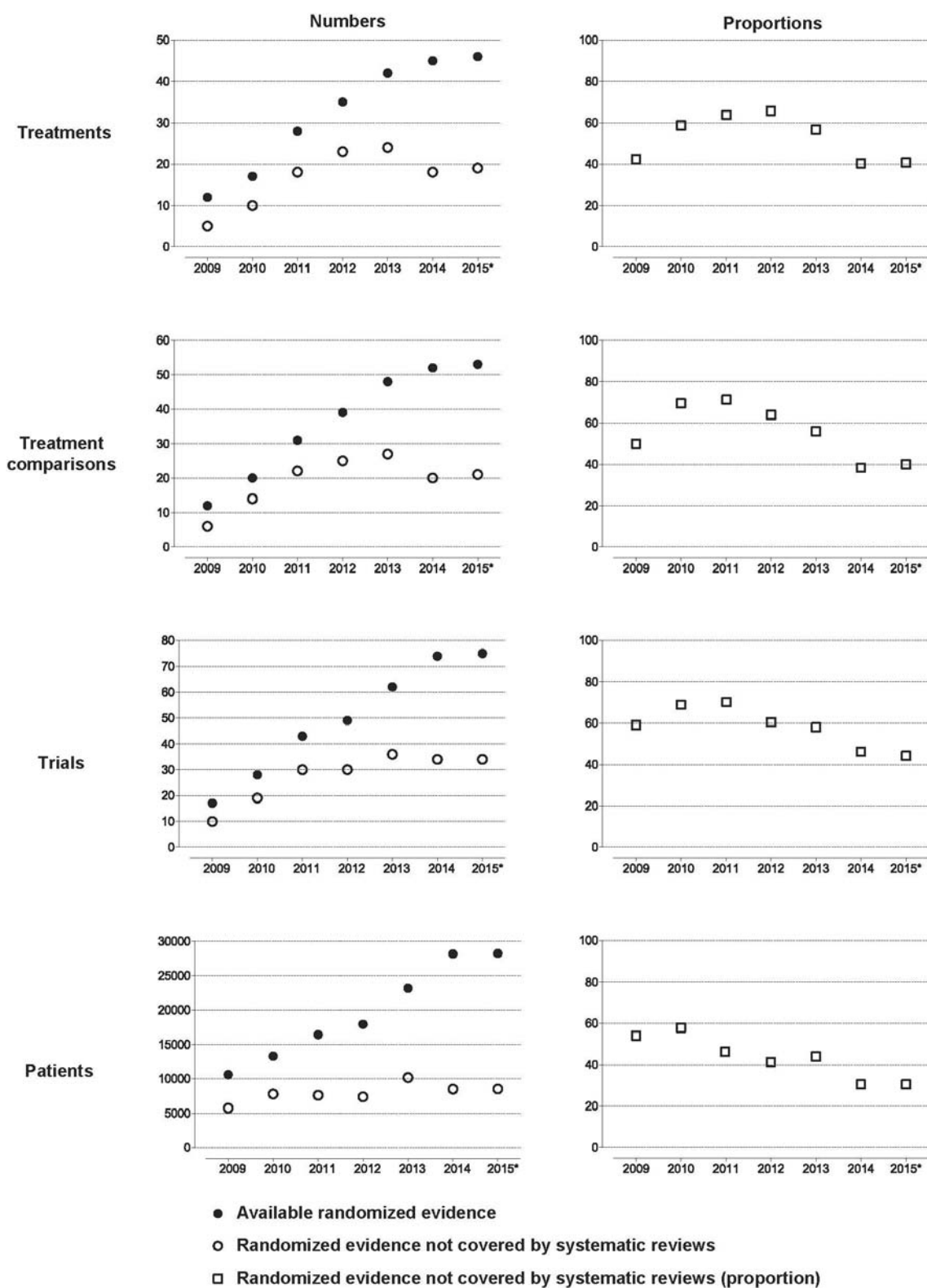
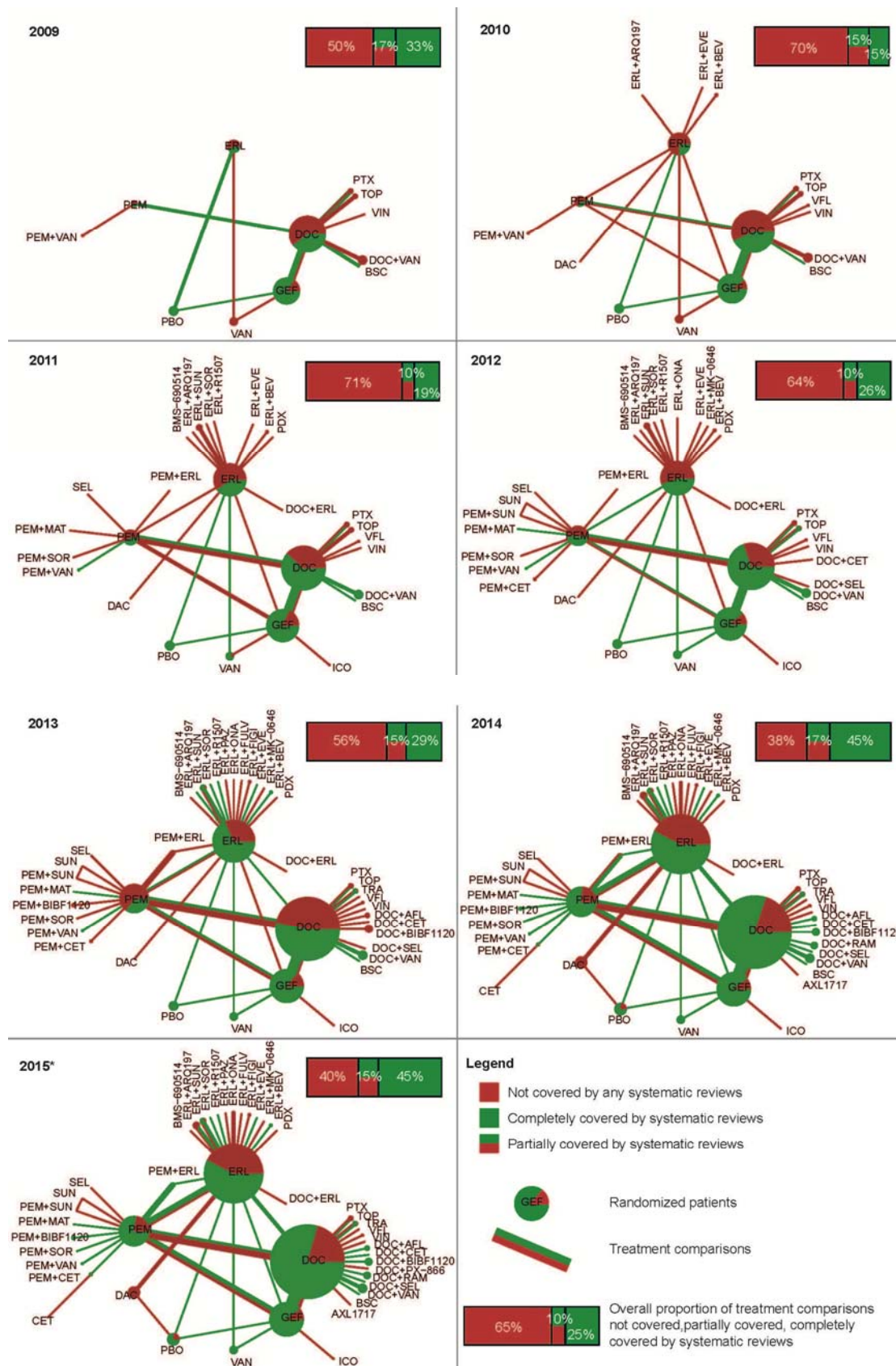


Figure 9: Réseaux cumulatifs de la preuve disponible au cours du temps montrant l'écart entre la preuve disponible et celle prise en compte par l'ensemble des revues systématiques de 2009 à 2015



*Légende : *la date de dernière recherche était le 2 Mars 2015. De 2009 à 2015, nous avons comparé les essais contrôlés randomisés sélectionnés par les revues systématiques publiés jusqu'au 31 Décembre de chaque année (jusqu'au 2 Mars pour 2015) à tous les essais éligibles à l'inclusion (à savoir, tous les résultats des essais publiés jusqu'au 1^{er} Juillet de chaque année (31 Août 2014 pour 2015). Chaque taille de nœud est proportionnelle au nombre total de patients randomisés dans le traitement correspondant parmi tous les essais randomisés disponibles pour inclusion. Nous avons représenté la proportion de patients randomisés effectivement pris en compte par l'ensemble des revues systématiques sous forme de diagramme en secteur dans les nœuds du réseau. L'épaisseur des liens est proportionnelle au nombre total d'essais contrôlés randomisés entre les traitements correspondant disponibles pour l'inclusion ; nous avons représenté la proportion des essais effectivement sélectionnés par les revues systématiques sous forme de pourcentage de l'épaisseur des liens sur le réseau.*

2.5. Discussion

Nous avons montré que l'ensemble des revues systématiques considérées collectivement fournissaient une synthèse fragmentée et non à jour de la preuve disponible au cours du temps pour tous les traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques. En effet, il y a toujours au moins 40% des traitements, des comparaisons de traitements et des patients qui ne sont pas pris en compte par les revues systématiques. Il est possible que des résultats similaires puissent être retrouvés en dehors du cancer bronchique non à petites cellules. En effet, sur un échantillon de 499 méta-analyses d'essais contrôlés randomisés publiées en 2010, Haidich a montré que plus de 80 % des méta-analyses n'avaient pas inclus la totalité des comparaisons de traitements disponibles, que presque la moitié se restreignait à un seul traitement et que 15% ne considérait qu'une seule comparaison de traitements alors que d'autres traitements étaient disponibles (121). De même, Mills a montré que sur 18 réseaux d'essais de méta-analyses en réseau 11 avaient d'emblée décidé de ne pas inclure tous les comparateurs et seulement 10 incluaient un nœud placebo/pas de traitement (122).

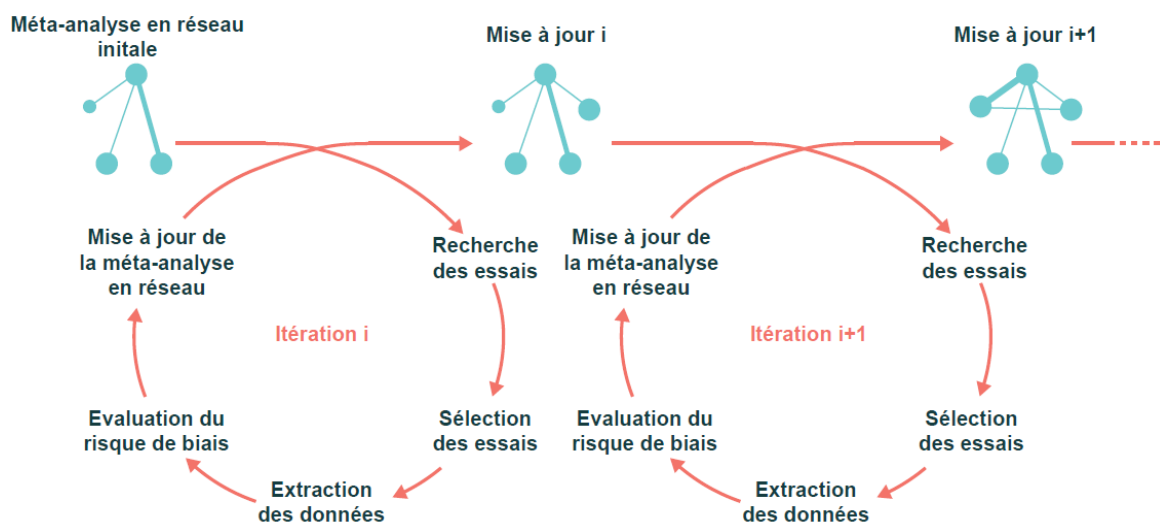
Dans notre exemple, le manque d'exhaustivité était essentiellement dû à des méthodes de recherche inadéquates. Parmi les 15 essais non publiés que nous avons identifiés, seulement 3 étaient inclus dans les revues systématiques.

Ce manque de synthèse couvrant l'ensemble des traitements disponibles pour une maladie donnée a des conséquences néfastes pour la prise en charge des patients et la planification de

la recherche. Le constat de l'absence de mises à jour des méta-analyses témoignent aussi de leur charge de travail et de leur coût considérables.

Afin de réduire cette perte d'information, nous avons proposé de changer de paradigme : 1) de ne plus considérer une série de revues systématiques et méta-analyses focalisée sur certains traitements (en en excluant de fait un certain nombre) à une méta-analyse en réseau unique couvrant tous les traitements ; et 2) de méta-analyses réalisées à un temps donné et fréquemment non à jour à une méta-analyse en réseau cumulative unique mise à jour dès que les résultats d'un nouvel essai deviennent disponibles. Nous avons appelé cette nouvelle forme de synthèse des données disponibles « la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique » (Figure 10).

Figure 10: Une nouvelle approche pour synthétiser les données : la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique



Cette nouvelle approche débute par une méta-analyse en réseau initiale, suivie par une succession de mise à jour composée de plusieurs étapes : recherche et sélection des essais, et en cas d'identification de nouveaux essais, extraction des données, évaluation du risque de biais et mise à jour de l'analyse.

Article

Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, Ravaud P.

Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer.

BMC Med. 2016 Jan 20;14:8. doi: 10.1186/s12916-016-0555-0.

Ce travail a fait l'objet d'un commentaire dans la Revue *BMC Medicine* (119).

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer

Perrine Créquit^{1,2†}, Ludovic Trinquart^{1,2,3,4*†}, Amélie Yavchitz^{1,2,3} and Philippe Ravaud^{1,2,3,4,5}

Abstract

Background: Multiple treatments are frequently available for a given condition, and clinicians and patients need a comprehensive, up-to-date synthesis of evidence for all competing treatments. We aimed to quantify the waste of research related to the failure of systematic reviews to provide a complete and up-to-date evidence synthesis over time.

Methods: We performed a series of systematic overviews and networks of randomized trials assessing the gap between evidence covered by systematic reviews and available trials of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer. We searched the Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, MEDLINE, EMBASE, and other resources sequentially by year from 2009 to March 2, 2015. We sequentially compared the amount of evidence missing from systematic reviews to the randomized evidence available for inclusion each year. We constructed cumulative networks of randomized evidence over time and evaluated the proportion of trials, patients, treatments, and treatment comparisons not covered by systematic reviews on December 31 each year from 2009 to 2015.

Results: We identified 77 trials (28,636 patients) assessing 47 treatments with 54 comparisons and 29 systematic reviews (13 published after 2013). From 2009 to 2015, the evidence covered by existing systematic reviews was consistently incomplete: 45 % to 70 % of trials; 30 % to 58 % of patients; 40 % to 66 % of treatments; and 38 % to 71 % of comparisons were missing. In the cumulative networks of randomized evidence, 10 % to 17 % of treatment comparisons were partially covered by systematic reviews and 55 % to 85 % were partially or not covered.

Conclusions: We illustrate how systematic reviews of a given condition provide a fragmented, out-of-date panorama of the evidence for all treatments. This waste of research might be reduced by the development of live cumulative network meta-analyses.

Keywords: Meta-analysis as topic, Systematic reviews, Randomized controlled trials, Network meta-analysis, Non-small cell lung cancer

* Correspondence: ludovic.trinquart@aphp.fr

†Equal contributors

¹Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, INSERM U1153, Paris, France

²Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

For many conditions, multiple competing treatments are available, many of which have been assessed in randomized trials [1]. Clinicians and patients who are making medical decisions need to know which treatment works best among all treatments for the condition of interest. They increasingly turn to systematic reviews and meta-analyses for current evidence-based assessments of the relative benefits and harms of treatments.

To decide the best treatment for a patient, clinicians and patients need a comprehensive, up-to-date synthesis of evidence for all treatments available for a given condition [2–4]. This synthesis could be provided by considering the whole set of conventional meta-analyses on all treatment comparisons or a network meta-analysis [5].

However, systematic reviews as currently performed may fail to meet clinicians' and patients' needs [6]. Systematic reviews and meta-analyses are insufficiently informative if they do not cover all alternative treatments or do not include all available current evidence. In fact, most meta-analyses have a narrow scope and focus on specific treatments [7]. Moreover, many meta-analyses become quickly out-of-date because clinically important evidence can accumulate rapidly, but updating a systematic review can be as costly and time-consuming as the original review [8, 9]. This failure to rigorously synthesize the totality of relevant evidence may have a detrimental effect on treatment decisions and future research planning.

The exponential growth in publications of randomized trials, especially in oncology, increases clinicians' and patients' need for broad meta-analyses encompassing all the evidence for all competing treatments [10]. Lung cancer, in particular, remains the fifth leading cause of disability-adjusted life years in developed countries and represents a key area of current therapeutic innovation [11]. With recent progresses in therapeutics, the number of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive second-line treatments is increasing, but which second-line treatment to recommend is unclear.

We used the example of NSCLC to quantify the waste of research related to systematic reviews failing to provide a complete and up-to-date synthesis of evidence over time.

Methods

We first used a comprehensive strategy to repeatedly identify all randomized trials, with published and unpublished results, and all systematic reviews of second-line treatments for advanced NSCLC available up to the end of each year from 2009 to 2015. Second, we sequentially assessed the amount of randomized evidence that was covered by systematic reviews collectively: for the years 2009 to 2015, we assessed the articles published up to

December 31 of each of those years for proportion of treatments, treatment comparisons, trials, and patients covered by systematic reviews on this topic, with comparison to the total randomized evidence available at each time.

Identification of randomized trials

Eligibility criteria

We considered randomized trials of second-line treatments compared to each other or against a placebo or best supportive care in patients with advanced (stage IIIB–IV) NSCLC. We considered any cytotoxic monotherapy, any targeted treatment, any combination of a cytotoxic monotherapy and targeted treatment, and any combination of two targeted treatments (complete list in Additional file 1: Appendix 1). We excluded trials assessing doublet chemotherapy and comparing two different administration schemes. We excluded trials focusing exclusively on patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-activating mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement, because it represented a specific minority sub-group of all advanced NSCLC.

Search strategy

We searched for reports of randomized trials in the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and EMBASE (search equations in Additional file 1: Appendix 2) with no restriction on language, status, or year of publication, and searched other resources [12]: 1) previous systematic reviews (see below); 2) reference lists of all selected trials; 3) conference abstracts (from the American Society of Clinical Oncology Meeting, European Society of Medical Oncology Congress, and World Lung Cancer Conference); 4) non-industry trial registries and results databases (ClinicalTrials.gov and EudraCT); 5) industry trial registries and results databases; and 6) regulatory agency online databases (US Food and Drug Administration and European Medicines Agency); details in Additional file 1: Appendix 3. We contacted trialists to request complete results for all trials identified as “completed” on ClinicalTrials.gov but without published results and for all trials with conference abstracts but no full-text articles. The last search was conducted on March 2, 2015.

Identification of systematic reviews

Eligibility criteria

Systematic reviews of randomized trials of second-line treatments for advanced NSCLC were eligible. We selected reviews that addressed at least one comparison between the treatments considered previously, whether they included a meta-analysis or not. We excluded reviews that did not report clearly stated objectives, eligibility criteria for trials, or a systematic search strategy;

reviews combining first- and second-line data were ineligible; reviews focusing exclusively on patients with EGFR mutation or ALK rearrangement or on doublet chemotherapy, or comparing two different administration schemes; and reviews that did not provide the list of included trials.

Search strategy

We searched the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, MEDLINE, EMBASE (search equations in Additional file 1: Appendix 4), and other resources: conference abstracts from the American Society of Clinical Oncology Meeting, European Society of Medical Oncology Congress, and World Lung Cancer Conference; and the PROSPERO international prospective register of systematic reviews for completed or published systematic reviews (details in Additional file 1: Appendix 5). There was no restriction on language, status, or year of publication. The last search was conducted on March 2, 2015.

Selection of studies and extraction of data

Two authors independently and in duplicate examined titles, abstracts, and full-text articles to determine the eligibility of randomized trials and systematic reviews. We pilot-tested the eligibility criteria on a sample of 100 records (for the selection on titles and abstracts) and 10 reports (for the selection on full-text articles) to ensure that the selection criteria were applied consistently by the two authors. Disagreements were discussed with a third author. All data were independently extracted by two authors who used a standardized form.

For each trial, we extracted the dates of publication of the full-text article(s) (online publication, if any) and conference abstract(s), date of results posting on non-industry and industry trial registries, and date of publication of reports by regulatory agencies. We also extracted the treatments assessed, number of randomized patients in each arm, study phase (II or III), and reported outcomes (overall survival and progression-free survival).

For each systematic review, we extracted the list of relevant trials selected, the publication date (online publication, if any), date of last search of trials, number of trials included, and type of treatment compared. We assessed the funding source (industry, non-industry, no funding, or not reported), whether the review was an update of a previously published review, and whether a network meta-analysis was performed. Finally, we assessed the scope of each systematic review (i.e., interventions and comparators assessed). We identified whether the review focused on one specific treatment explicitly (alone or combined with other treatments), lumped different treatments of the same type together (e.g., monotherapy or targeted therapy), and lumped different types of treatments together

(e.g., monotherapy and EGFR tyrosine kinase inhibitors considered the same intervention).

Two reviewers independently assessed the methodological quality of the systematic reviews, with a formal consensus process in case of disagreement. We used AMSTAR, a measurement tool created to assess the methodological quality of systematic reviews [13], which has been validated [14, 15]. We assessed the four items pertaining to duplicate study selection and data extraction, comprehensive literature search (at least two electronic sources and one supplementary strategy among reviews, experts, or reviewing the references), searching for reports regardless of their publication type, and providing a list of included and excluded trials. Searching for trials regardless of their publication type was judged inadequate when authors did not report searching the grey literature (conference abstracts, non-industry trial registries and results databases, industry trial registries and results databases, regulatory agency online databases) or excluding reports based on language. We focused on these four specific items because the methods used for the identification and selection of studies are directly related to a potential gap between the amount of randomized evidence covered by systematic reviews and the amount of randomized evidence available for inclusion, and other domains are unrelated.

Definition of randomized evidence available for inclusion in systematic reviews

We pre-specified the year 2009 as a starting point for our analyses in order to allow for a sufficient amount of evidence (in terms of both randomized trials and available systematic reviews) regarding the comparison between competing second-line treatments for advanced NSCLC to initiate a comparison between the available randomized evidence and that covered by systematic reviews. From 2009 to 2015, we identified the cumulative list of trials eligible for inclusion in systematic reviews; we checked that each trial identified would have been eligible for inclusion in at least one systematic review (i.e., corresponded to the selection criteria in terms of patients, interventions, and comparators). For each trial, we identified the earliest report of results and considered the corresponding publication date as when the trial became eligible for inclusion in systematic reviews. Considering the inevitable time lag between completion and publication, most recently published trials could not be selected by any systematic review, so we considered a 6-month lag period as recommended by the Cochrane Collaboration (i.e., we listed all trial results published up to July 1 each year, and up to August 31, 2014 for 2015) [16]. We also compiled the cumulative list of treatments and treatment comparisons assessed in eligible trials; finally, we calculated the cumulative number of patients

included in trials as a measure of the available amount of randomized evidence.

Definition of randomized evidence covered by systematic reviews

We considered all systematic reviews published up to December 31 each year from 2009 to 2015 (up to March 2 for 2015). The reference date for a systematic review was the publication date of the full-text article or online publication date, if any. We compiled the cumulative list of all relevant trials selected by these systematic reviews and the cumulative list of treatments and treatment comparisons and cumulative number of included patients in the trials selected by the systematic reviews.

Assessment of randomized evidence not covered by systematic reviews

We evaluated the overall number and proportion of treatments, treatment comparisons, trials, and patients not covered by systematic reviews from 2009 to 2015.

We constructed cumulative networks of randomized evidence. Each node was a treatment and each edge was a treatment comparison (i.e., an edge connected two nodes when at least one randomized trial compared the two corresponding treatments). In multi-arm trials, doses of the same drug were lumped under a common node. The node size was proportional to the total number of patients randomly allocated to the corresponding treatment across all randomized trials available for inclusion; we represented the proportions of randomized patients not actually covered by systematic reviews by pie charts overlaid on nodes in the network. The edge width was proportional to the total number of randomized trials between the corresponding treatments available for inclusion; we represented the proportions of trials not selected by systematic reviews by a percentage bar chart overlaid on edges in the network. The evidence for a treatment comparison was considered partially covered when systematic reviews did not cover all the evidence available for this treatment comparison.

In sensitivity analyses, we discarded trials potentially ineligible for inclusion in any systematic review: trials of drugs that did not successfully pass phase II; trials that did not report treatment effects on overall survival or progression-free survival; and trials with results reported in conference abstracts only. In a last sensitivity analysis, the lag period to define randomized evidence available for inclusion in systematic reviews was defined by the last date of search for the last published systematic review.

Analyses involved use of R version 3.2.1 (R Development Core Team, Vienna, Austria).

Results

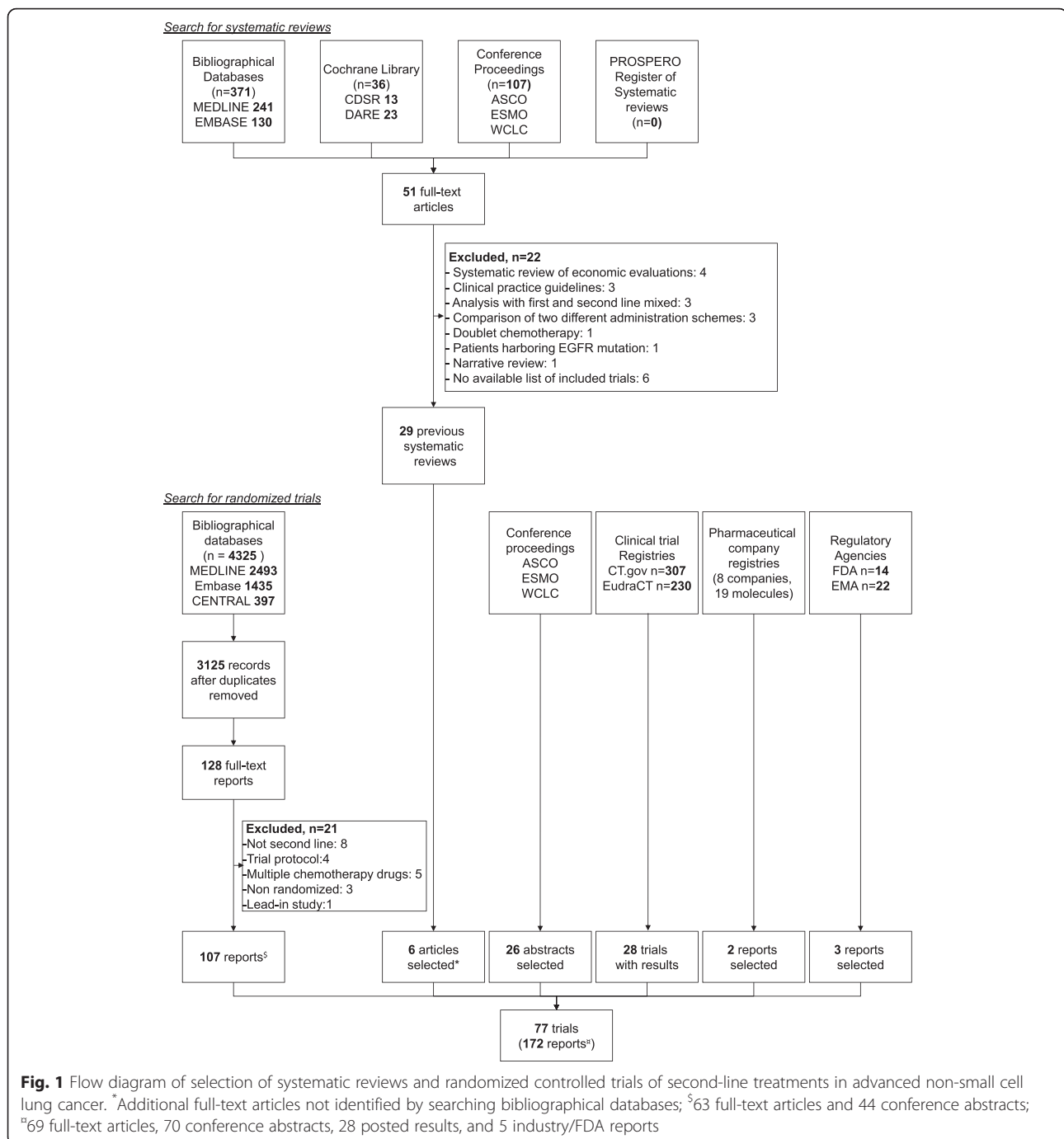
Randomized trials of second-line treatments for NSCLC

We identified 77 eligible trials with results available between May 2000 and November 2014 (Fig. 1). The results of 62 trials were published in 69 articles; among these 62 trials, 43 had results reported in other sources (16 in conference abstracts, 10 in non-industry trial registries and results databases or regulatory agency online databases, and 17 in both). The remaining 15 trials (20 %) had unpublished results (12 conference abstracts, 2 non-industry trial registries and results databases or regulatory agency online databases, and 1 both). In all, 61 trials (79 %) were registered at ClinicalTrials.gov. The 77 trials included 28,636 patients (median [Q1–Q3] 168 [100–559] patients); 72 included two arms, two compared three different treatments, and three compared one drug to two different doses of another drug, which were lumped together. Fig. 2 shows the complete network of evidence, with 45 different treatments and 54 treatment comparisons against each other or best supportive care or placebo. With 47 nodes in the network, there were $47 \times 46/2 = 1,081$ possible pairwise comparisons. The available direct evidence informs 54 comparisons (5 %).

Systematic reviews of second-line treatments for NSCLC

We identified 29 systematic reviews published from April 2001 to February 2015 (Table 1) [17–45]. The first published review was a Cochrane review and all subsequent reviews were published in journal venues. The number of reviews doubled in 2014, from 16 to 27 (Additional file 1: Appendix 6). The median time between the last review search and publication was 9 months [Q1–Q3 5–13 months]. The industry was involved in 10 % of the reviews and not involved in 41 %, and the funding source was unclear in 41 %. The reviews addressed 19 comparisons, with 26 reviews lumping different treatments or different types of treatments together, considering them as the same intervention or comparator. Six reviews focused on one specific treatment of main interest. Two reviews performed network meta-analyses but did not cover all available treatments. Only one of the 29 reviews was an update of a previously published review.

Regarding the methodological quality of the 29 systematic reviews, 45 % of reviews lacked information on independent study selection and data extraction, 31 % a comprehensive literature search, and 45 % a search for reports regardless of their publication type. Of note, 17 % of reviews lacked information on a search for conference abstracts, 86 % a search for non-industry trial registries and results databases, 97 % a search for industry trial registries and results databases, and 97 % a search of regulatory agency online databases. In all, 79 % of systematic reviews did not report duplicate study selection and data extraction, comprehensive literature search, and searching



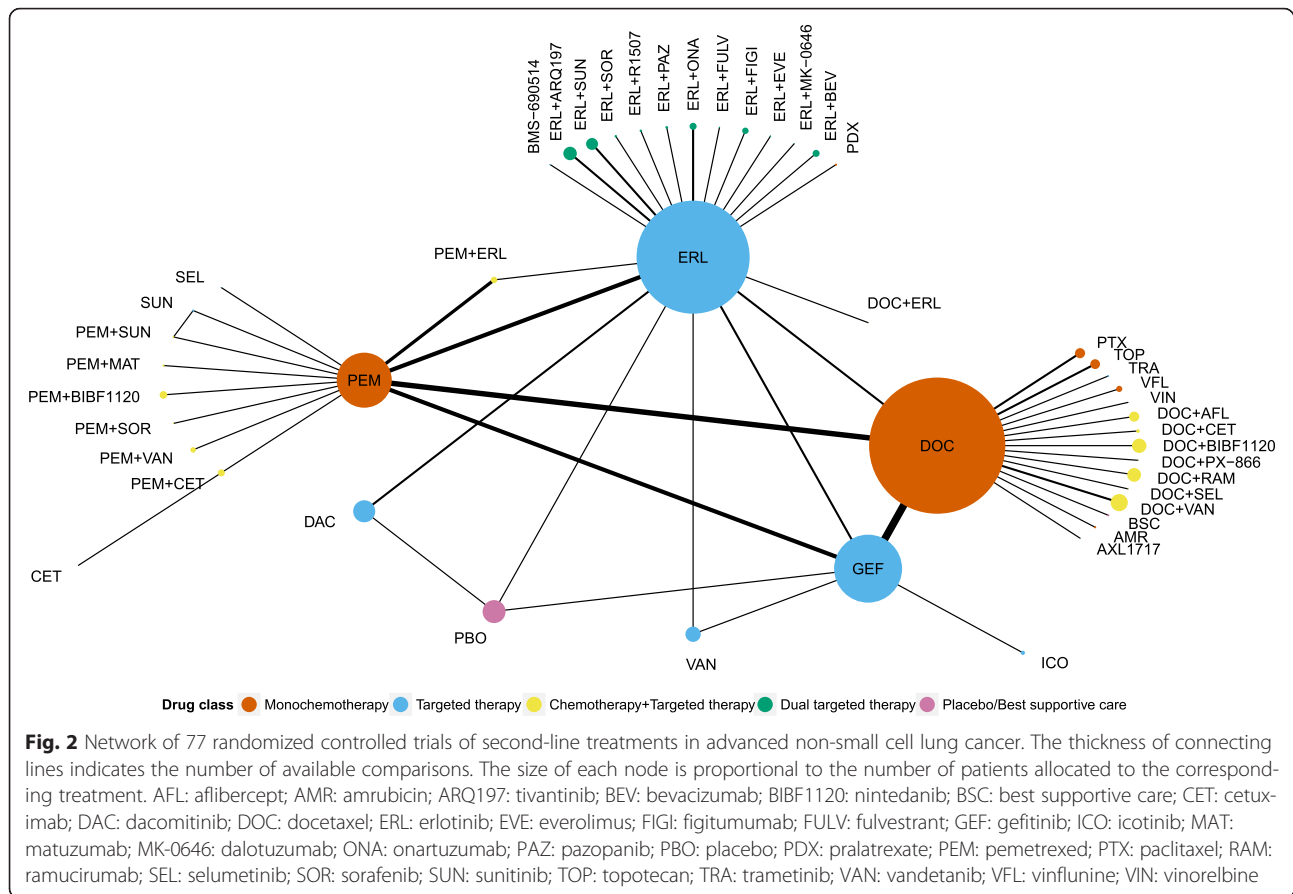
for reports regardless of their publication type. Finally, 7 % of reviews provided a list of included and excluded trials.

Randomized evidence not covered or partially covered by systematic reviews

From 2009 to 2015, the amount of randomized evidence covered by existing systematic reviews was consistently incomplete: 40 % to 66 % of treatments; 38 % to 71 % of treatment comparisons; 45 % to 70 % of trials; and 30 %

to 58 % of patients were missing (Fig. 3). In 2014, 27 reviews still did not cover 18 treatments (40 %), 20 treatment comparisons (38 %), 34 trials (46 %), and 8,486 patients (30 %).

The cumulative networks of evidence show how the mismatch between available data and syntheses persisted from 2009 to 2015 (Fig. 4). Across all years, 10 % to 17 % of treatment comparisons were partially covered by systematic reviews and 55 % and 85 % were partially or not



covered by systematic reviews. Moreover, the proportion of evidence covered by systematic reviews was unequally distributed across treatments.

Sensitivity analyses gave consistent findings. When removing trials of drugs that did not pass phase II, 27 % to 64 % of trials, 27 % to 58 % of patients, 22 % to 53 % of treatments, and 21 % to 67 % of treatment comparisons were missing. When removing trials that did not report overall survival or progression-free survival, 41 % to 68 % of trials, 29 % to 58 % of patients, 36 % to 63 % of treatments, and 36 % to 69 % of treatment comparisons were missing. When discarding trials reported in conference abstracts only, 37 % to 68 % of trials, 24 % to 58 % of patients, 33 % to 63 % of treatments, and 33 % to 68 % of treatment comparisons were missing. When the lag period was the last date of search of the last systematic review, 42 % to 70 % of trials, 11 % to 53 % of patients, 36 % to 66 % of treatments, and 37 % to 72 % of treatment comparisons were missing.

Discussion

In this study, we assessed whether the whole set of conventional meta-analyses on pairwise treatment comparisons would allow for meeting clinicians' and patients' needs, to provide a comprehensive, up-to-date synthesis

of evidence for all treatments. Our comparison of the amount of randomized evidence covered by systematic reviews and all randomized trials available for inclusion revealed a substantial waste related to the failure of systematic reviews to accumulate evidence scientifically: the evidence covered by existing systematic reviews on the topic was always substantially incomplete, with 40 % or more of treatments, treatment comparisons, and trials missing.

All meta-analyses on the same topic evaluating only a small fragment of the evidence has consequences for patient care and research planning. We need to identify the treatments with harmful effects and also treatments with side effects that have no advantage as compared with alternative treatments. As well, we need to be able to identify the treatment or group of treatments that works best. The relative beneficial effect of a treatment may be missed if some treatment comparisons of interest are not covered by systematic reviews. In our example, no systematic review encompassed all available treatments. Moreover, encompassing all the evidence for all treatments may have important implications for planning subsequent trials and helping prioritize future research to improve the evidence base [46]. In fact, based on the synthesis results and the geometry of the

Table 1 Characteristics of 29 selected systematic reviews

Systematic review	Last search	Publication date	Number of trials	Funding source	Intervention	Comparator	Specific treatment	Different treatments lumped together	Different types of treatments lumped together
Bonfill 2002	Jul 2001	Apr 2001	1	Non-industry	CTx	PBO or BSC	No	Yes	No
Tassinari 2009	Jul 2008	Feb 2009	3	NR	CTx or EGFR TKI	BSC	No	Yes	Yes
Yang 2014	Dec 2013	May 2014	2	NR	EGFR TKI	PBO	No	Yes	No
Wong 2013 [‡]	SMay 2012	Oct 2013	4	NR	EGFR TKI	CTx or PBO	No	Yes	Yes
Barlesi 2006	Feb 2005	Dec 2005	4	NR	DOC	CTx or BSC	No	Yes	Yes
Al-Saleh 2012	Jan 2010	Feb 2012	1	Industry	PEM	CTx	Yes	Yes	No
Perez-Moreno 2014	Apr 2012	Mar 2014	1	Non-industry	PEM	CTx	Yes	Yes	No
Jiang 2011	Feb 2010	Dec 2010	4	Non-industry	GEF	DOC	Yes	No	No
Qi 2012c	Mar 2012	Oct 2012	8	Non-industry	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Gao 2013 [‡]	NR	Jun 2013	3	NR	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Lee 2014	Dec 2013	Apr 2014	7	Non-industry	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Zhao 2014	Jul 2013	Apr 2014	6	Non-industry	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Li 2014b	Jul 2013	Jul 2014	10	None	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Vale 2014	Jan 2014	Nov 2014	14	Non-industry	EGFR TKI	CTx	No	Yes	No
Qi 2012a	Mar 2011	May 2011	8	NR	DOC + (CTx or TT)	DOC	No	Yes	Yes
Jin 2014 [*]	Dec 2013	Sep 2014	12	Non-industry	DOC + (CTx or TT)	DOC	No	Yes	Yes
Qi 2012b	May 2011	Jan 2012	5	NR	PEM + (CTx or TT)	PEM	No	Yes	Yes
Sun 2014	Feb 2012	Apr 2014	4	NR	PEM + (CTx or TT)	PEM	No	Yes	Yes
Qi 2011	Jul 2011	Oct 2011	4	NR	CTx + VAN or VAN	CTx or EGFR TKI	Yes	Yes	Yes
Tao 2012	Sep 2011	Mar 2012	5	NR	CTx + VAN or VAN	CTx or EGFR TKI	Yes	Yes	Yes
Tassinari 2012	Jun 2010	Dec 2012	4	NR	DOC	CTx or EGFR TKI	No	Yes	Yes
Qi 2013	May 2012	Feb 2013	8	Non-industry	ERL + TT	ERL	No	Yes	No
Cui 2013	Dec 2011	Apr 2013	8	Non-industry	BEV + (CTx or EGFR TKI)	CTx or EGFR TKI	Yes	Yes	Yes
					EGFR TKI	CTx or PBO	No	Yes	Yes
Li 2014a	Dec 2013	Apr 2014	14	None	CTx + TT	CTx	No	Yes	No
Liang 2014	Jan 2014	Oct 2014	10	Non-industry	MATKI + (CTx or EGFR TKI) or MATKI	CTx or EGFR TKI or PBO	No	Yes	Yes
Sun 2015	Oct 2014	Jan 2015	2	NR	BEV + EGFR TKI	EGFR TKI	No	Yes	No
Xiao 2015	Sep 2014	Feb 2015	5	Non-industry	CTx + EGFR TKI	CTx or EGFR TKI	No	Yes	Yes
Hawkins 2009 [‡]	Oct 2007	Apr 2009	6	Industry	DOC vs PEM vs ERL vs GEF		No	No	No
Popat 2015 [†]	Mar 2014	Dec 2014	9	Industry	CTx vs TT vs CTx + TT vs (PBO or BSC)		No	No	No

^{*}Update of Qi 2012a; [†]network meta-analysis; [‡]conference abstracts. BEV: bevacizumab; BSC: best supportive care; CTx: monochemotherapy; DOC: docetaxel; EGFR TKI: EGFR tyrosine kinase inhibitors; ERL: erlotinib; GEF: gefitinib; MATKI: multi-targeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors; NR: not reported; PBO: placebo; PEM: pemetrexed; TT: targeted therapy; VAN: vandetanib

network of evidence, one could design a trial of treatments infrequently compared or a trial of the best potential treatment [47, 48].

Several reasons explain why the 29 systematic reviews did not cover all the randomized evidence. First, the trials may have addressed narrow and focused questions as compared to each review's selection criteria (patients, interventions, and comparators). However, all trials we identified would have been eligible for inclusion in at least one systematic review; missing trials were not

excluded from systematic reviews because they were not eligible.

Second, many meta-analyses become quickly out-of-date, sometimes by the time they are published. In fact, the systematic identification of trials is complex and time-consuming. In our case study, only one of 29 reviews was an update of a previous review and a large proportion of treatment comparisons covered by systematic reviews was out-of-date. This updating issue may be improved by the automation, as much as possible, of the whole trial search

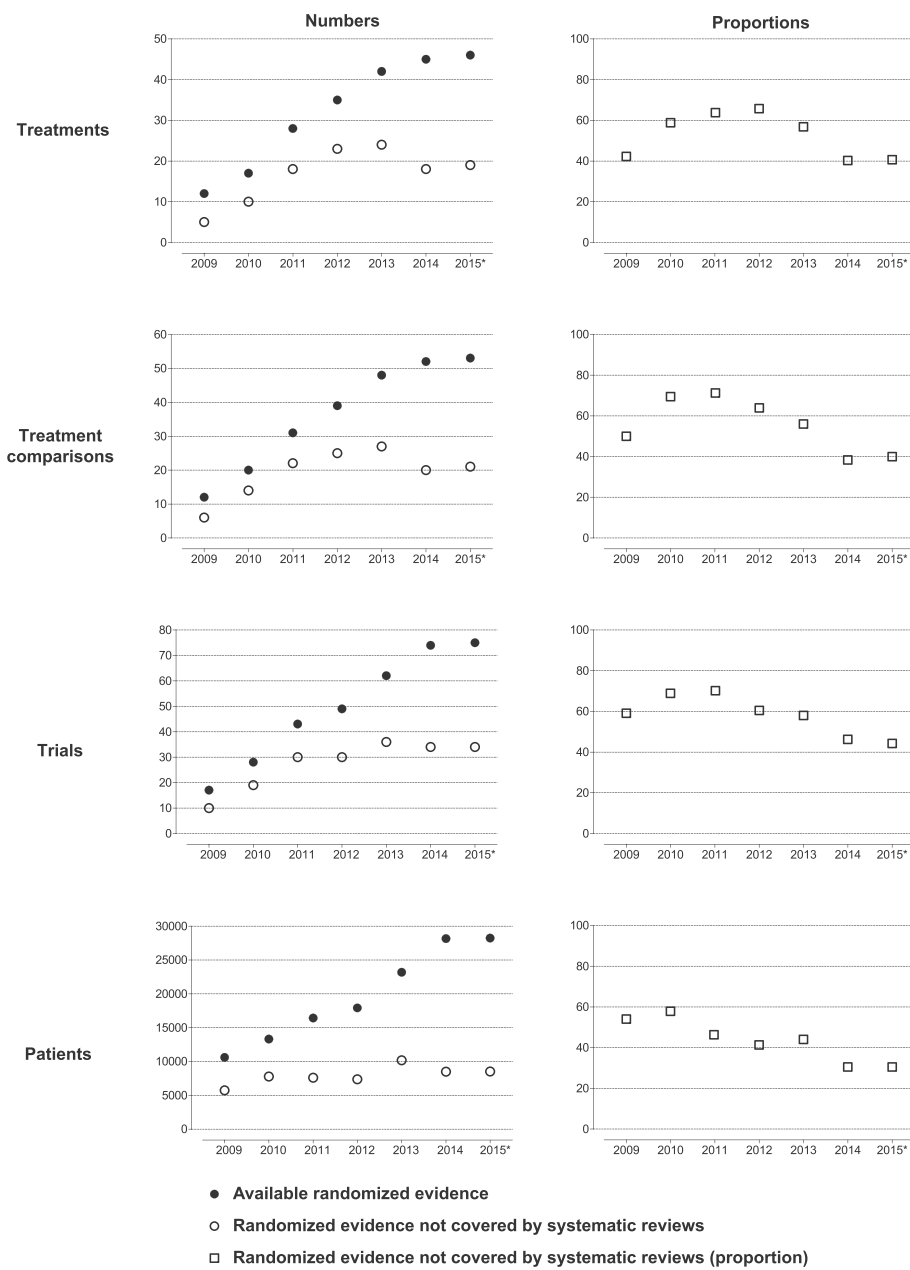


Fig. 3 Amount of treatments, treatment comparisons, trials, and patients not covered by systematic reviews from 2009 to 2015. *The last search for randomized trials and systematic reviews was conducted on March 2, 2015

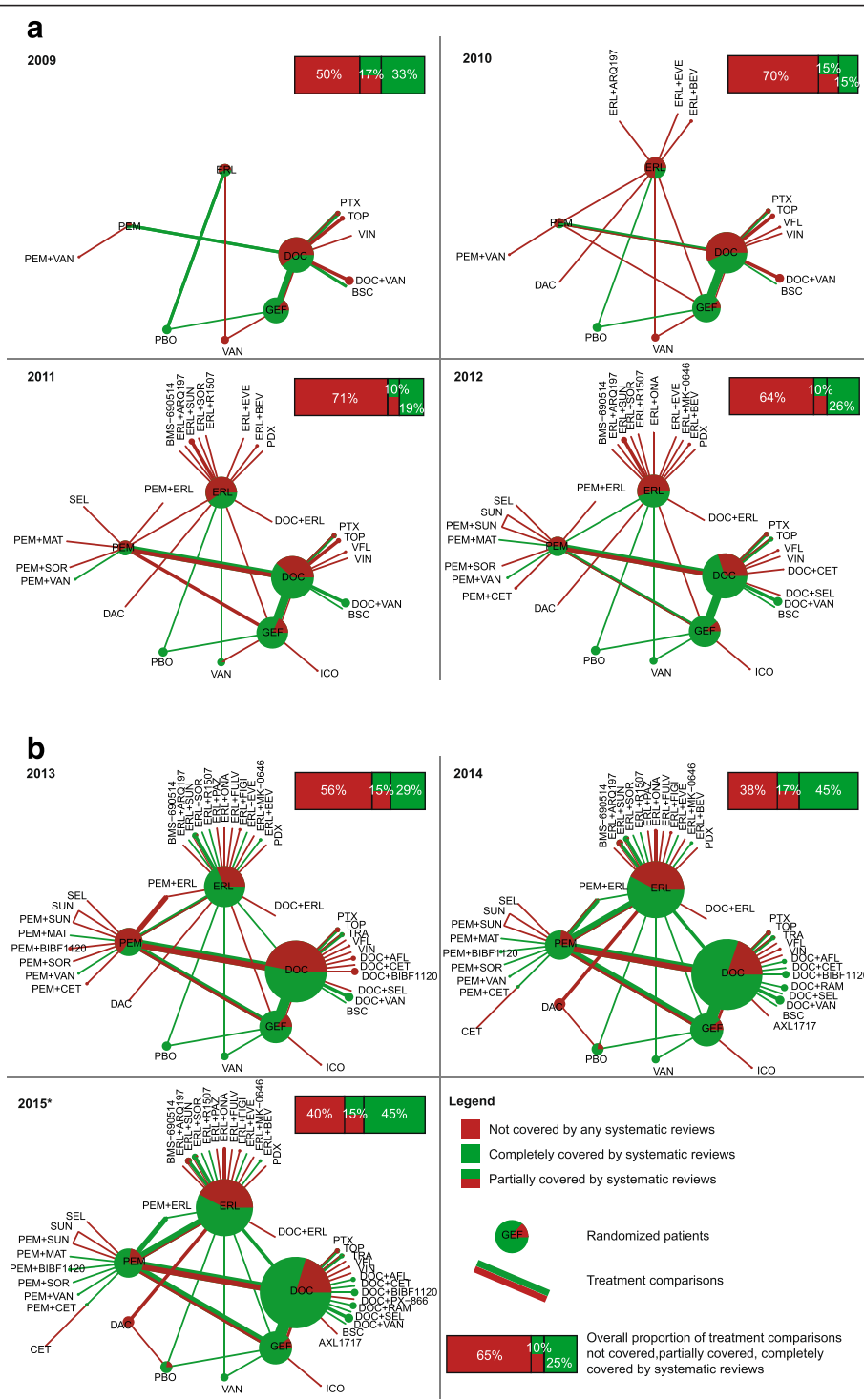


Fig. 4 Cumulative networks of evidence showing the gap between the amount of randomized evidence covered by systematic reviews and the amount of randomized evidence available for inclusion. **(a)** 2009–2012 and **(b)** 2013–2015. *The last search for randomized trials and systematic reviews was conducted on March 2, 2015. From 2009 to 2015, we compared randomized controlled trials selected by systematic reviews published up to December 31 each year (up to March 2 for 2015) to all trials eligible for inclusion (i.e., all trial results published up to July 1 each year [up to August 31, 2014 for 2015]). Each node size is proportional to the total number of patients randomly allocated to the corresponding treatment across all randomized trials available for inclusion; we represented the proportion of randomized patients actually covered by systematic reviews by pie charts overlaid on nodes in the network. The thickness of each edge is proportional to the total number of randomized controlled trials between the corresponding treatments available for inclusion; we represented the proportion of trials actually selected by systematic reviews by a percentage bar chart overlaid on edges in the network

and selection process. These automated technologies would alleviate the burden on systematic reviewers. Third, another reason for the failure of systematic reviews to accumulate all available evidence is inadequate search methods for unpublished trials. In our case study, among the 15 trials (20 %) with unpublished results, only three (20 %) were included in systematic reviews. Among the 29 systematic reviews, 79 % could be considered at high risk of missing trials that would have met the inclusion criteria because they did not report duplicate study selection and data extraction, comprehensive literature search, or searching for reports regardless of publication type. Automated processes, such as meta-search engines, could systematically cover sources such as industry and non-industry trial registries and results databases to identify posted results and improve the evidence synthesis [49, 50]. Beyond the example at hand, the current way of conducting systematic reviews explains why they are inherently at risk of providing a fragmented, out-of-date panorama of the evidence for all treatments.

A broader scope on all evidence available for all treatments of a given condition is naturally provided by a systematic review with network meta-analysis, which allows for examining the totality of the randomized evidence using trial networks [51, 52]. Although the production of network meta-analyses follows an exponential growth, their number is still relatively limited [53]. With the increasing development of new treatments, examining networks of randomized trials is essential, and multiple treatment comparisons cannot be avoided [54]. Conventional meta-analysis focuses on comparisons of two treatments only. However, network meta-analysis allows for comparing all treatments to each other with direct and indirect comparisons, even if randomized trials are not available for some treatment comparisons. In our example, the available direct evidence informed 5 % of all possible comparisons between the 47 treatments. Ideally, the scoping exercise to define the criteria for considering trials in the systematic review should include all alternative treatments for the target condition [55]. It is still possible that a network meta-analysis will selectively choose treatments to include in the network, and excluding treatments may affect estimated treatment effects [56]. In our study, we identified two network meta-analyses; neither covered the whole evidence available at their time of analysis and considered a very restrictive network instead. Finally, network meta-analysis offers more flexibility to assess individual treatments. It offers the opportunity to overcome a common issue in standard meta-analysis whereby different treatments and sometimes different types of treatments are lumped together. In our example, erlotinib and gefitinib were frequently lumped together in EGFR tyrosine kinase inhibitors and docetaxel and pemetrexed were lumped together in

monochemotherapy. This type of evidence lumping does not provide the relevant information for clinicians and patients who want to know which specific treatments work the best.

The paradox is that the set of systematic reviews fail to cover all the evidence, diminishing the value of research to clinicians by missing important comparisons. In fact, the production of meta-analyses has been substantially and rapidly increasing worldwide [57, 58]. In parallel, the evidence covered by systematic reviews features many gaps, and multiple overlapping meta-analyses on the same topic are common [59, 60].

As an alternative to classical systematic reviews performed at one point in time, a new theoretical framework is “living systematic reviews”, defined as high-quality online summaries of health research updated as new research becomes available [61]. We propose to push further the shift towards a new paradigm by switching: 1) from a series of standard meta-analyses focused on specific treatments (many treatments being not considered) to a single network meta-analysis covering all treatments; and 2) from meta-analyses performed at a given time and frequently out-of-date to a cumulative network meta-analysis systematically updated as soon as the results of a new trial become available, an approach to synthesis we call “live cumulative network meta-analysis”. In Fig. 5, we show the methodological steps we propose for live cumulative network meta-analysis.

We acknowledge that developing such methodology is challenging. In Table 2, we present some key challenges and potential solutions. The rigorous methodology of systematic reviews (exhaustive search of trials, minimizing subjectivity by independent duplicate assessments, assessing risk of bias within trials) is inherently demanding of resources and time, especially for a systematic review incorporating network meta-analysis. Moreover, keeping a systematic review up-to-date requires processes closer to those of rapid reviews (i.e., using accelerated and streamlined methods). Therefore, there is necessarily a trade-off between high-standard synthesis methods and real-time updating processes. Automated technologies may help define this trade-off by alleviating the burden of manual tasks for systematic reviewers. Several tools have been proposed to improve, hasten, and ease the search for trials, trial selection, extraction of data, and assessment of risk of bias [49, 50, 62, 63]. Live cumulative network meta-analysis may also raise issues regarding the current authoring and publishing system. Online posting may be more adequate to report periodically the findings of such “real-time” syntheses. Since Elliott et al. presented the theoretical framework of living systematic reviews, some examples have been published and have only partly addressed the aforementioned challenges [64–68]; for instance, by using accompanying

open-access websites to disseminate the updates of the systematic review.

Another challenge would be to consider all outcomes that are important or critical to patients for decision making in these live cumulative network meta-analyses [69, 70]. In our case study, we included trials regardless of reported outcomes; in a sensitivity analysis, we excluded trials that did not report treatment effects on overall survival or progression-free survival. However, there are other patient-important outcomes, in particular to measure the symptom burden of the disease and the quality of life of patients. More generally, it will be crucial to consider networks of trials according to the reporting of the different patient-important outcomes. In fact, the geometry of the network of trials could vary across outcomes because of differential reporting of outcomes (e.g., efficacy and safety outcomes) across drugs and trials.

Nonetheless, embracing the perspective of networks of trials of all alternative treatments for each condition, and in particular developing live cumulative network meta-analyses, could greatly benefit various stakeholders, including physicians, patients, and also guideline developers, funders, and decision-makers [71]. Networks of trials and their synthesis through network meta-analysis could increase the value of research when treatment recommendations are based on an exhaustive up-to-date network of randomized evidence [72]. Guideline developers and other decision-makers may further benefit from network meta-analyses if these implement recent developments to rate the quality of the body of evidence supporting treatment effect estimates for all patient-important outcomes (e.g. GRADE Summary of Findings tables) and rankings from network meta-analysis. For

instance, in the field of medical therapies for open angle glaucoma, Li et al. recently showed that if a network meta-analysis had been conducted earlier, prostaglandins could have been shown as the most effective class in lowering intraocular pressure 7 years ahead of the guideline recommendation [73]. Moreover, biomedical research funding agencies could improve the prioritization of research proposals if they had access to a mapping of existing (and ongoing) trials evaluating all available treatments for a specific condition at the time a new trial is planned. Visualizing the network of trials and identifying which new trial maximizes the information can help stakeholders assess gaps in evidence and choose the next treatment comparison or trial that needs to be prioritized.

To our best knowledge, our study is the first to highlight the substantial waste associated with the failure of systematic reviews to accumulate evidence across all treatments (for the same disease). Moreover, our methodology based on a series of systematic overviews and networks of randomized evidence is novel and could be replicated in other fields. Our study has several limitations. First, we examined only one topic, second-line treatments for advanced NSCLC. However, our results should be generalizable, because the scope of meta-analyses is frequently narrow, with 81 % of standard meta-analyses that do not include all treatments and 43 % that cover only specific treatments [7]. Contrary to Haidich and colleagues, who assessed the evidence at the level of each systematic review, we assessed the cumulative evidence covered by all systematic reviews on a topic with a “bird’s-eye view”. Second, our gold standard included trials that meta-analysts may have considered ineligible for inclusion in their systematic reviews. However, we performed several sensitivity analyses and results were consistent. Third, we excluded trials in which the

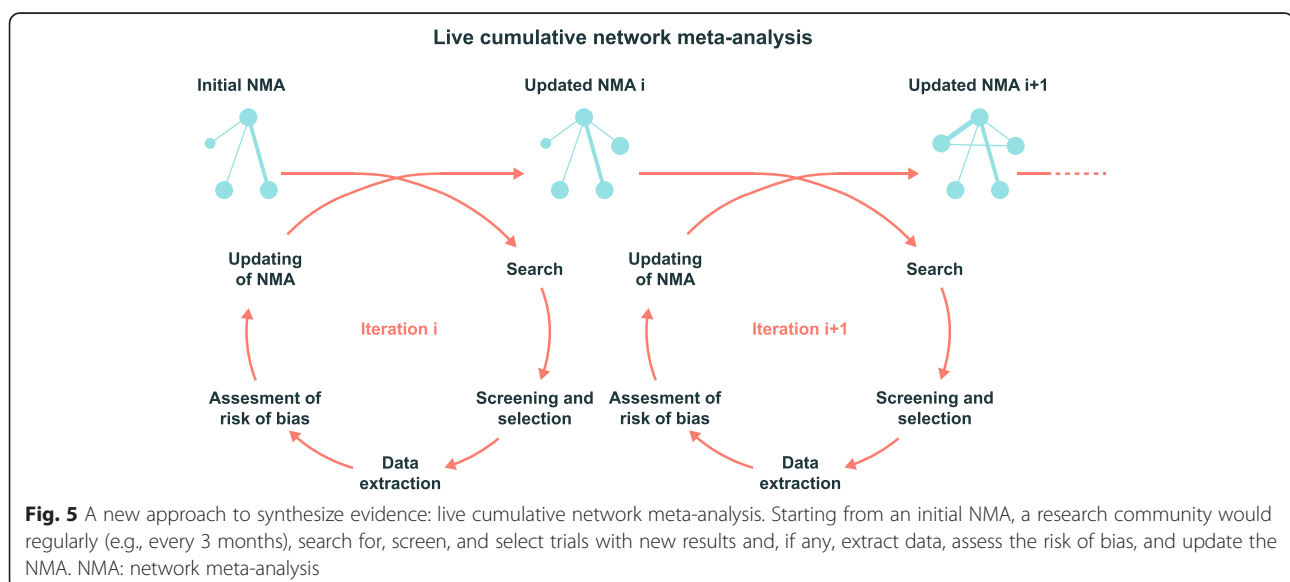


Table 2 Methodological steps of live cumulative network meta-analysis, key challenges, and potential solutions

Methodological steps	Key challenges	Potential solutions
0. Initial network meta-analysis	Resource intensive but commonly one-shot investment Redundant meta-analyses frequently commissioned by different groups Need to consider all patient-important outcomes	Setting-up of a research community (preferentially international) in charge of designing a high-quality and clinically relevant network meta-analysis and keeping it up-to-date for a given mandate (e.g., a 5- or 10-year period)
Perform iterations at regular intervals (e.g., every 3 months) through steps 1–5		
1. Search for trials	Need to identify trials of novel drugs. For instance, six to nine new second-line therapies per year in advanced NSCLC Querying repeatedly a wide range of sources to identify trials with published and unpublished results is time consuming and labor intensive Need to identify multiple reports of the same trial. For instance, there were on average two reports per trial of second-line treatments in advanced NSCLC Need to update the list of treatments, of trials, and multiple reports for the same trial	Community expert monitoring would identify pipeline therapies assessed in clinical trials and allow adapting the search equations Metasearch engine script designed for the question at hand would allow querying automatically and simultaneously the multiple sources [75] The OpenTrials database would contain all openly available data and documents on all clinical trials threaded together by trial ID [76]
2. Screening of reports and selection of trials	Screening repeatedly may be resource intensive depending on the clinical question. In second-line therapies of advanced NSCLC we estimated that the workload would be manageable (about 50 new records to screen each month for CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and around 600 conference abstracts per year)	Using crowdsourcing for screening would allow distributing microtasks to community experts and dealing with increasing amounts of evidence [77, 78] Future automated technologies would help community experts in the screening process; for instance, natural language processing methods using the semantic features of the reports and could help identify potentially relevant trial reports [49, 50, 79–82]
If required only (at least one trial with new results), continue with steps 3–5		
3. Data extraction	Extracting data and assessing the risk of bias repeatedly may be resource intensive depending on the number of trials with new results. In second-line therapies of advanced NSCLC we estimated that the workload would be manageable (about 10 to 15 new trials per year)	Using crowdsourcing for data extraction would allow distributing microtasks to experts and dealing with increasing amounts of evidence [77, 83]
4. Assessment of risk of bias	Need to check for consistency in extracted data between multiple reports for the same trial; in cases of inconsistency, need to justify the choice of a specific source	Automatic data extraction is possible depending on the source. For instance, it is possible to abstract automatically posted results from ClinicalTrials.gov [84–86] Future automated technologies could help experts to extract data or to assess the risk of bias within trials [49, 50, 62, 63]
5. Updating of network meta-analysis	Need to develop online software for updating the network meta-analysis ^a	Online solutions in development for conventional meta-analysis could be extended to network meta-analysis [87, 88]
6. Dissemination	Need to make the results publicly available after each iteration Need for transparent reporting of the whole process Need for peer-review	A freely accessible website would allow reporting the live cumulative network meta-analysis, including all details regarding methods and processes, graphs, and data Alternative forms of peer-review (e.g., post-publication peer-review) could be implemented

^aEventually incorporating adjustment for multiple testing in live cumulative network meta-analysis to account for the inflated type I error, depending on ongoing discussion [89]. NSCLC: non-small cell lung cancer

control group received different chemotherapy drugs at the discretion of the investigators. Such trials could also contribute to the synthesis in a network meta-analysis with a class effect model [74]; however, they do not allow for assessing the relative merits of the specific drugs. Similarly, we excluded randomized trials and systematic reviews comparing two different administration schemes because our focus was the comparison of alternative treatments against each other. Nonetheless, our analysis could be extended to such randomized trials and systematic reviews.

In such cases, each relevant node would have several sub-nodes that relate to different administration schemes. Fourth, we may have missed some systematic reviews and randomized trials because of reporting bias, but we tried to minimize this possibility by an exhaustive search covering conference abstracts and registries. Fifth, we started our analysis for the year 2009; this pre-specified year was somehow arbitrary and we acknowledge that this starting point could have been earlier, considering that the first systematic review was published in April 2001; the second

one was published in December 2005. However, there was no or little randomized evidence available between competing treatments at that time. Finally, we did not perform any outcome data synthesis at this stage. One may ask if covering all the randomized evidence available would have led to clinically important differences for the 10 % to 17 % of treatment comparisons partially covered by systematic reviews. In the framework we are promoting, a network meta-analysis would allow for estimating all treatment comparisons. Adding up to 40 % of missing evidence (about 8,000 patients) to the network would likely lead to clinically important differences, in particular for treatment comparisons partially covered by systematic reviews.

Conclusions

We illustrated that systematic reviews of a given condition provide a fragmented, out-of-date panorama of the evidence for all treatments. Embracing the perspective of networks of trials of all alternative treatments for each condition can have important consequences and should be adopted more generally. The waste of research associated with the failure to accumulate evidence could be reduced by the development of live cumulative network meta-analyses.

Additional file

Additional file 1: Details regarding the methods and results.

Appendix 1. List of eligible treatments. Appendix 2. Search equations for randomized controlled trials. Appendix 3. Other sources searched to identify randomized controlled trials. Appendix 4. Search equations for systematic reviews. Appendix 5. Other sources searched to identify systematic reviews. Appendix 6. Cumulative number of systematic reviews of second-line treatments in advanced non-small cell lung cancer from 2009 to March 2015. (DOC 223 kb)

Abbreviations

ALK: anaplastic lymphoma kinase; EGFR: epidermal growth factor receptor; NSCLC: non-small cell lung cancer.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

PC was involved in the study conception, selection of trials, data extraction, data analysis, interpretation of results, and drafting the manuscript. LT was involved in the study conception, selection of trials, data extraction, data analysis, interpretation of results, and drafting the manuscript. AY was involved in the data extraction, interpretation of results, and drafting the manuscript. PR was involved in the study conception, interpretation of results, and drafting the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This study was supported by a grant LEGS POIX 2015 (Chancellerie des Universités de Paris). The funding source had no role in the design of this study, its execution, analyses, interpretation of the data, and decision to submit results. The authors thank Laura Smales (BioMedEditing, Toronto, Canada) for language revision of the manuscript and Elise Diard for the conception of the Figures.

Author details

¹Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, INSERM U1153, Paris, France. ²Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Paris, France. ³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel-Dieu, Centre d'Epidémiologie Clinique, Paris, France. ⁴Cochrane France, Paris, France. ⁵Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, USA.

Received: 3 September 2015 Accepted: 7 January 2016

Published online: 20 January 2016

References

- Institute of Medicine. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
- Gotzsche PC. Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients. *BMJ*. 2000;321(7261):585–6.
- Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ*. 2011;342:c7258.
- Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet*. 2011;378(9805):1777–8.
- Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ*. 2009;181(8):488–93.
- Naci H, Ioannidis JP. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:169–89.
- Haidich AB, Pilalas D, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Most meta-analyses of drug interventions have narrow scopes and many focus on specific agents. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(4):371–8.
- Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC, Eccles M, Grimshaw J, Sampson M, et al. When and how to update systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:MR000023.
- Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*. 2007;147(4):224–33.
- Ioannidis JP, Karassa FB. The need to consider the wider agenda in systematic reviews and meta-analyses: breadth, timing, and depth of the evidence. *BMJ*. 2010;341:c4875.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505–27.
- Chan AW. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ*. 2012;344:d8013.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One*. 2007;2(12):e1350.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013–20.
- Chandler J, Churchill R, Higgins J, Lasserson T, Tovey D. Methodological standards for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews, Methodological expectations of Cochrane intervention reviews (MECIR). London: Cochrane Editorial Unit; 2013.
- Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol*. 2012;19(11):e9–e15.
- Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2006;51(2):159–72.
- Bonfill X, Serra C, Sacristan M, Nogue M, Losa F, Montesinos J. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD002804.
- Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One*. 2013;8(4):e62038.
- Gao G, Ren S, Li A, He Y, Chen X, Li W, et al. A meta-analysis of comparing EGFR-TKI with chemotherapy as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type EGFR. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):suppl 1.

22. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996–1003.
23. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2011;50(4):582–8.
24. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Hong W, et al. Meta-analysis to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Clin Ther*. 2014;36(12):1980–90.
25. Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(14):1430–7.
26. Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(7):e102777.
27. Li X, Wang H, Lin W, Xu Q. Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(11):2295–304.
28. Liang W, Wu X, Hong S, Zhang Y, Kang S, Fang W, et al. Multi-targeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: meta-analyses of 20 randomized controlled trials and subgroup analyses. *PLoS One*. 2014;9(10):e109757.
29. Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):476–87.
30. Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol*. 2015;11(3):409–20.
31. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, et al. Comparison of the efficacy and safety of EGFR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(10):5177–82.
32. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(1):99–106.
33. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. The role of vandetanib in the second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *Lung*. 2011;189(6):437–43.
34. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(5):745–51.
35. Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, et al. Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. *PLoS One*. 2013;8(2):e55637.
36. Sun CT, Xu X, Sheng W, Wang XW, Wen SL, Han JQ. A meta-analysis of pemetrexed-based doublet compared with pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(4):233–7.
37. Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015;32(2):473.
38. Tao L, Zhuo W, Yang F, Zhu B. Vandetanib for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2012;15(3):172–8.
39. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Drudi F, Castellani C, Carloni F, et al. Noninferiority trials in second-line treatments of nonsmall cell lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(6):593–9.
40. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest*. 2009;135(6):1596–609.
41. Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, et al. Should tyrosine kinase inhibitors be considered for advanced non-small-cell lung cancer patients with wild type EGFR? Two systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(3):173–82. e174.
42. Wong KM, Victor C, Eng L, Verma S. The use of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in treatment of advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer: a meta-analysis study. *J Thorac Oncol*. 2013;8(suppl 2):S1184.
43. Xiao BK, Yang JY, Dong JX, Ji ZS, Si HY, Wang WL, et al. Meta-analysis of seven randomized control trials to assess the efficacy and toxicity of combining EGFR-TKI with chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7):2915–21.
44. Yang X, Yang K, Kuang K. The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(6):390.
45. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*. 2014;85(1):66–73.
46. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gulmezoglu AM, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014;383(9912):156–65.
47. DeSantis SM, Zhu H. A Bayesian mixed-treatment comparison meta-analysis of treatments for alcohol dependence and implications for planning future trials. *Med Decis Making*. 2014;34(7):899–910.
48. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. Using conditional power of network meta-analysis (NMA) to inform the design of future clinical trials. *Biom J*. 2014;56(6):973–90.
49. Tsafnat G, Dunn A, Glasziou P, Coiera E. The automation of systematic reviews. *BMJ*. 2013;346:f139.
50. Tsafnat G, Glasziou P, Choong MK, Dunn A, Galgani F, Coiera E. Systematic review automation technologies. *Syst Rev*. 2014;3:74.
51. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):544–53.
52. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777–84.
53. Bafeta A, Trinquart L, Seror R, Ravaud P. Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: methodological systematic review. *BMJ*. 2013;347:f3675.
54. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005;331(7521):897–900.
55. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. *Med Decis Making*. 2013;33(5):597–606.
56. Mills EJ, Kanters S, Thorlund K, Chaimani A, Veroniki AA, Ioannidis JP. The effects of excluding treatments from network meta-analyses: survey. *BMJ*. 2013;347:f5195.
57. Ioannidis JP, Chang CQ, Lam TK, Schully SD, Khoury MJ. The geometric increase in meta-analyses from China in the genomic era. *PLoS One*. 2013;8(6):e65602.
58. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010;7(9):e1000326.
59. Helfer B, Prosser A, Samara MT, Geddes JR, Cipriani A, Davis JM, et al. Recent meta-analyses neglect previous systematic reviews and meta-analyses about the same topic: a systematic examination. *BMC Med*. 2015;13(1):82.
60. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ*. 2013;347:f4501.
61. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JP, Mavergames C, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001603.
62. Jonnalagadda SR, Goyal P, Huffman MD. Automating data extraction in systematic reviews: a systematic review. *Syst Rev*. 2015;4:78.
63. Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC. Automating risk of bias assessment for clinical trials. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19(4):1406–12.
64. Badgett RG, Vindhyal M, Stimaman JT, Gibson CM, Halaby R. A living systematic review of nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis in infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):788–9.
65. Synnot A, Gruen RL, Menon D, Steyerberg EW, Buki A, Peul W, et al. A new approach to evidence synthesis in traumatic brain injury: living systematic reviews. *J Neurotrauma*. 2015. Epub ahead of print. doi:10.1089/neu.2015.4124.

66. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: a living systematic review. *J Neurotrauma*. 2015. Epub ahead of print. doi:10.1089/neu.2015.4126
67. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma H, Synnot A, Tavender E, Gantner D, et al. Adherence to guidelines in adult patients with traumatic brain injury: A living systematic review. *J Neurotrauma*. 2015. Epub ahead of print. doi:10.1089/neu.2015.4121
68. Ters P, Badgett RG. A living meta-analysis of colchicine for pericarditis. *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1398–9.
69. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. Accessed 2 Dec 2015.
70. Gartlehner G, Flamm M. Is the Cochrane Collaboration prepared for the era of patient-centred outcomes research? *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:ED000054.
71. Naci H, O'Connor AB. Assessing comparative effectiveness of new drugs before approval using prospective network meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8):812–6.
72. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
73. Li T, Rouse B, Shi Q, Dickersin K. Working from all angles. The Inaugural REWARD/EQUATOR Conference: increasing value and reducing waste in biomedical research conference, 28–30 September 2015, Edinburgh, UK.
74. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6226.
75. Smalheiser NR, Lin C, Jia L, Jiang Y, Cohen AM, Yu C, et al. Design and implementation of Metta, a metasearch engine for biomedical literature retrieval intended for systematic reviewers. *Health Inf Sci Syst*. 2014;2:1.
76. OpenTrials. All the Data, on All the Trials, Linked. <http://opentrials.net/>. Accessed 2 Dec 2015.
77. Elliott J, Sim I, Thomas J, Owens N, Dooley G, Riis J, et al. #CochraneTech: technology and the future of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:ED000091.
78. Embase Screening. <http://screening.metaxis.com/EMBASE/login.php>. Accessed 2 Dec 2015.
79. Wallace BC, Trikalinos TA, Lau J, Brodley C, Schmid CH. Semi-automated screening of biomedical citations for systematic reviews. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:55.
80. O'Mara-Eves A, Thomas J, McNaught J, Miwa M, Ananiadou S. Using text mining for study identification in systematic reviews: a systematic review of current approaches. *Syst Rev*. 2015;4:5.
81. Miwa M, Thomas J, O'Mara-Eves A, Ananiadou S. Reducing systematic review workload through certainty-based screening. *J Biomed Inform*. 2014;51:242–53.
82. Rathbone J, Hoffmann T, Glasziou P. Faster title and abstract screening? Evaluating Abstrackr, a semi-automated online screening program for systematic reviewers. *Syst Rev*. 2015;4:80.
83. Brown AW, Allison DB. Using crowdsourcing to evaluate published scientific literature: methods and example. *PLoS One*. 2014;9(7):e100647.
84. Cepeda MS, Lobanov V, Berlin JA. From ClinicalTrials.gov trial registry to an analysis-ready database of clinical trial results. *Clin Trials*. 2013;10(2):347–8.
85. Tasneem A, Aberle L, Ananth H, Chakraborty S, Chiswell K, McCourt BJ, et al. The database for aggregate analysis of ClinicalTrials.gov (AACT) and subsequent regrouping by clinical specialty. *PLoS One*. 2012;7(3):e33677.
86. Maruani A, Boutron I, Baron G, Ravaud P. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on ClinicalTrials.gov: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial. *BMJ*. 2014;349:g5579.
87. openMetaAnalysis. <http://openmetaanalysis.github.io/>. Accessed 2 Dec 2015.
88. Rising J, Hsiang S. A tool for distributed meta-analysis. *Social Science Research Network*; 2014. <http://ssrn.com/abstract=2458129>. Accessed 2 Dec 2015
89. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. Prospective use of network metaanalysis using formal statistical monitoring. 36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, 23–27 August 2015, Utrecht, The Netherlands.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



3. Une nouvelle forme de synthèse des données: la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique

3.1. Justification de la démarche

Le processus actuel de réalisation des revues systématiques et des méta-analyses empêche de considérer la totalité des traitements disponibles pour une situation clinique donnée et ne permet pas de répondre à la principale question des médecins, à savoir : quel traitement choisir pour un patient donné ? Répondre à cette simple question est d'autant plus difficile que la vitesse d'apparition des nouveaux traitements est élevée. C'est la raison pour laquelle nous avons proposé une nouvelle forme de synthèse de la preuve disponible au cours du temps appelée « la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique ».

Cette nouvelle approche permet de répondre de la façon la plus adéquate possible au besoin des cliniciens en fournissant premièrement un réseau complet de l'ensemble des essais réalisés évaluant tous les traitements disponibles pour une maladie donnée. Deuxièmement, elle permet une estimation des effets traitements par des méta-analyses conventionnelles et par une méta-analyse en réseau.

Ce nouveau concept est particulièrement utile par exemple pour la question des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules, pour lequel nous avons identifié 45 traitements évalués dans des essais randomisés entre 2000 et 2015 et 21 essais contrôlés randomisés en cours identifiés sur ClinicalTrials.gov.

3.2. Objectif

Notre objectif associe : 1) une approche théorique consistant à concevoir la première méta-analyse en réseau cumulative et dynamique en réalisant une étude de preuve de concept montrant la faisabilité et l'intérêt de cette nouvelle forme de synthèse ; 2) à une approche pragmatique en l'appliquant spécifiquement à la question des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu.

3.3. Méthodes

Premièrement, nous avons décrit les différentes étapes de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique débutant par une méta-analyse en réseau initiale suivie de la succession de six étapes méthodologiques qui seront réitérées à intervalles réguliers afin de permettre une mise à jour de la preuve disponible (en anglais, available evidence) au cours du temps.

Deuxièmement, nous avons présenté la constitution d'une communauté de chercheurs en charge du processus de mise à jour, constituée de différents groupes emboîtés de personnes aux compétences variées mais intéressées par la question clinique d'intérêt. Nous avons ensuite détaillé l'application du principe de production participative (en anglais, crowdsourcing) au sein de cette communauté afin d'assurer la permanence du processus. Troisièmement, nous avons démontré la faisabilité en termes de temps et de moyen de cette nouvelle approche en prenant l'exemple des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules non mutés pour EGFR ou de statut inconnu.

3.4. Résultats

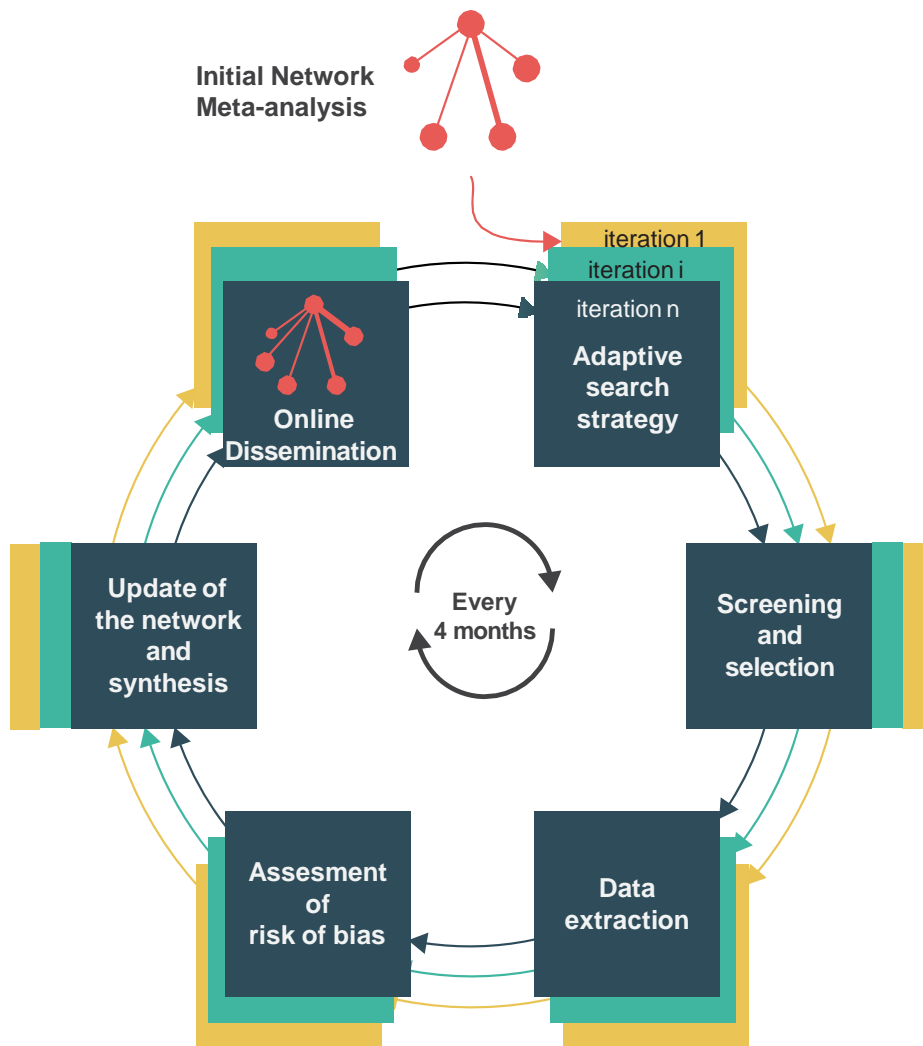
Principes de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique

La figure 11 reprend les principales étapes de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique. La méta-analyse en réseau initiale sera détaillée dans le chapitre 4. Chaque étape de mise à jour est constituée de six étapes : 1) la stratégie de recherche adaptative permettant d'identifier au cours du temps l'ensemble des nouveaux traitements et des nouveaux essais, 2) l'examen et la sélection des références, 3) l'extraction des données, 4) l'évaluation du risque de biais, 5) la mise à jour du réseau et de l'analyse, et 6) la diffusion des résultats sur internet. L'objectif de cette approche est de fournir une cartographie de l'ensemble des données disponibles à la fois au niveau « traitements » (réseau de tous les traitements disponibles pour une maladie donnée) et au niveau « essais » (réseau de tous les essais planifiés, en cours, complétés, publiés ou non pour une maladie donnée). La difficulté est de maintenir l'exhaustivité de ces données au cours du temps. Contrairement à la revue systématique dynamique qui se focalise sur la comparaison de deux traitements, la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique a pour objectif de couvrir toute la preuve disponible au cours du temps pour tous les traitements.

Cela nécessite d'intégrer : 1) les nouveaux essais concernant les traitements déjà inclus dans le réseau d'essais ; et 2) les essais concernant les nouveaux traitements. Un nouveau traitement peut correspondre à une nouvelle molécule, à une combinaison d'une ancienne molécule à une nouvelle ou encore à la combinaison de deux anciennes molécules. A cette fin, nous avons proposé le concept de stratégie de recherche adaptative permettant : 1) d'identifier les nouveaux traitements, 2) de les introduire dans l'équation de recherche, et 3) d'interroger d'éventuelles nouvelles sources. La Figure 12 détaille cette stratégie.

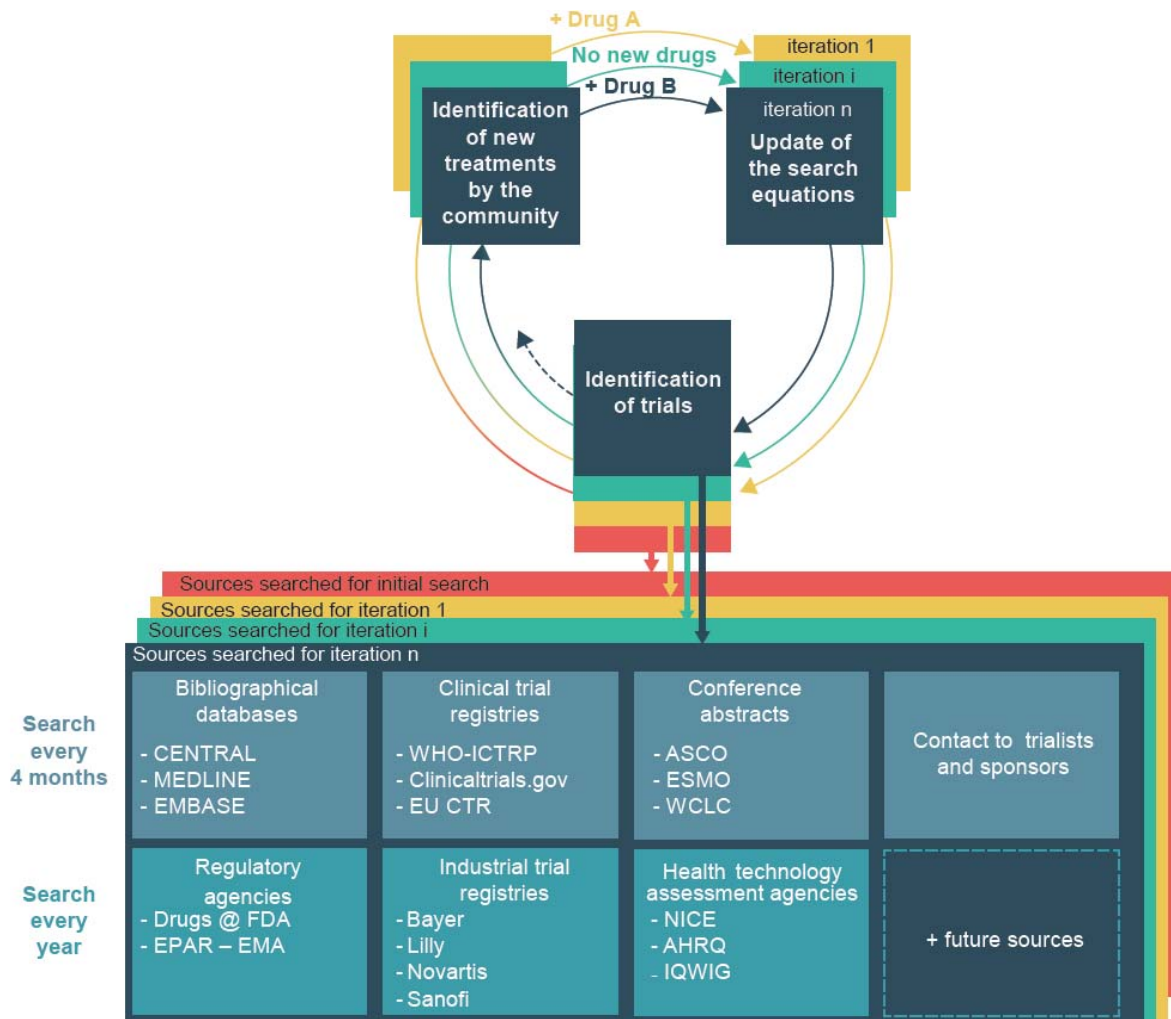
Enfin, le dernier aspect innovant est le partage de l'intégralité des données et des résultats (à savoir la liste des essais inclus et exclus, la liste des traitements, les données extraites, les représentations graphiques des réseaux d'essais par critère de jugement et leur évolution au cours du temps, les résultats des méta-analyses conventionnelles et de la méta-analyse en réseau ; et enfin des mises à jour) accessibles par tous via un site internet dédié en libre accès.

Figure 11: La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique



La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique débute par une méta-analyse en réseau initiale puis par une succession de mise à jour répétée à intervalles réguliers, fixé à 4 mois pour notre exemple. La première étape de l'itération, la stratégie de recherche adaptative, est détaillée dans la Figure 12. Les étapes 3 à 6 (extraction des données, évaluation du risque de biais, mise à jour du réseau et de l'analyse et diffusion des résultats) ne sont réalisées qu'en cas de nouvel essai identifié.

Figure 12: Principe de la stratégie de recherche adaptative



Ces différentes sources seront cherchées pour la méta-analyse en réseau initiale et pour les mises à jour. Une communauté de chercheurs intéressés par le cancer du poumon identifiera les nouveaux traitements de deuxième ligne. La stratégie de recherche (c'est-à-dire les requêtes spécifiques pour interroger les différentes sources) sera mise à jour au cours du temps de façon à identifier les essais évaluant les nouveaux traitements. Nous mettrons aussi à jour la stratégie de recherche en intégrant à la liste des sources cherchées celle qui sont devenus disponibles (par exemple, la base de données Open Trials (123)). Nous considérerons aussi les plateformes de partage de données des essais cliniques (par exemple, Clinical Study Data Request ou Yale University Open Data Access Project) comme potentielles sources d'identification des essais non publiés.

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials, WHO ICTRP: WHO International Clinical Trials Registry Platform, EU CTR: European Union Clinical Trials Register, ASCO: American Society of Clinical Oncology, ESMO: European Society of Medical Oncology, WCLC: World Conference on Lung Cancer, FDA: Food and Drug Administration, EPAR-EMA: European Public Assessment Reports-European Medicines Agency, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality, IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

Description de la communauté de chercheurs

Un des aspects innovants de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique est la création d'une communauté de chercheurs. Cette communauté de chercheurs en oncologie thoracique, composée de membres issus de groupes coopératifs de recherche en cancérologie, de médecins impliqués dans les essais cliniques et de spécialistes des revues systématiques, est au cœur du processus de mise à jour. Ces membres seront répartis en différents groupes avec des niveaux d'implication différents (Figure 13).

Le premier niveau repose sur la participation ponctuelle et volontaire de toute personne intéressée par l'oncologie thoracique en postant sur un site internet dédié (<http://livenetworkmetaanalysis.com/>) tous nouveaux traitements évalués dans des essais contrôlés randomisés en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques EGFR non mutés ou de statut inconnu.

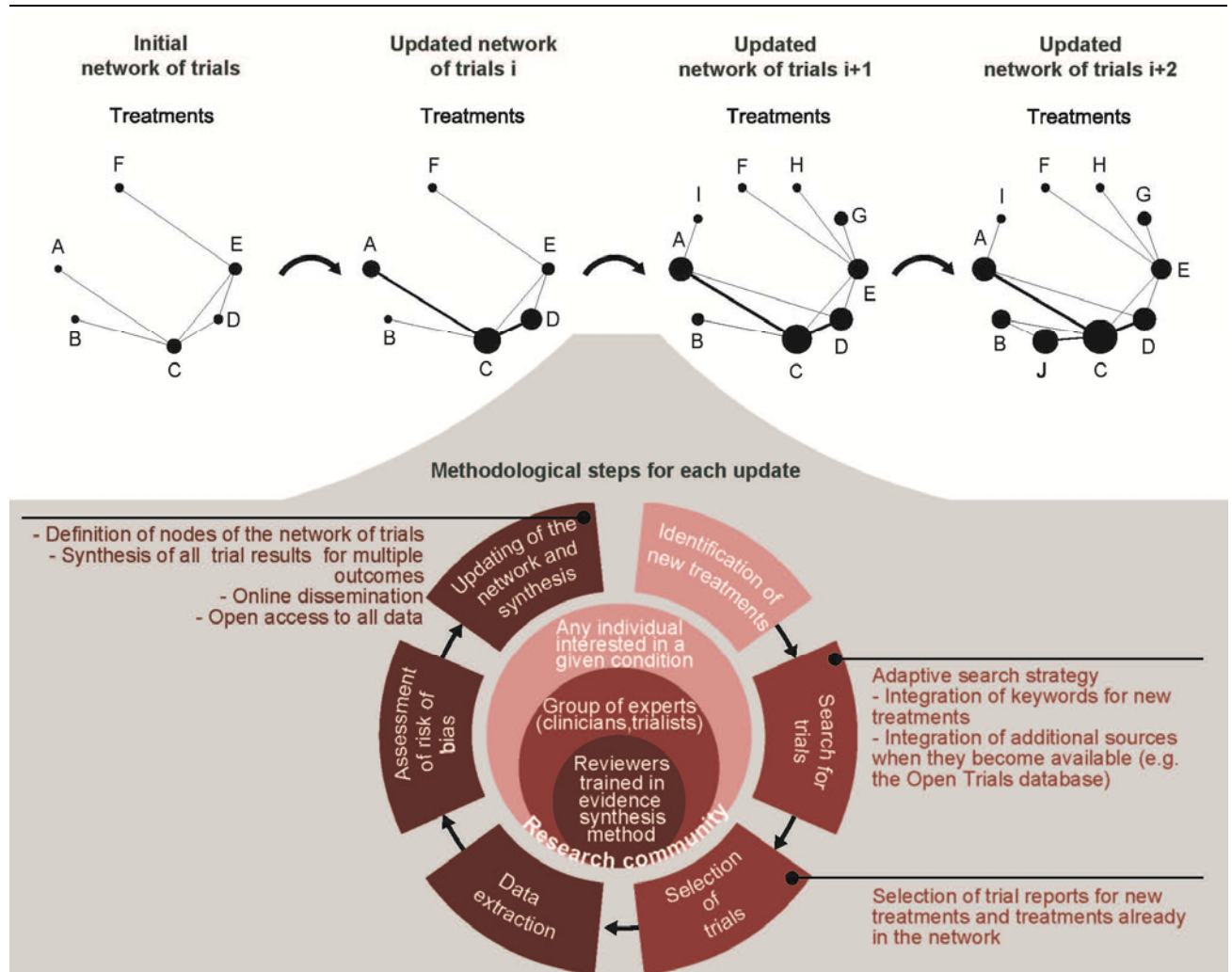
Le deuxième niveau est constitué d'un groupe ouvert d'une dizaine d'experts internationaux en oncologie thoracique, ils seront impliqués dans les décisions méthodologiques et dans la recherche et la sélection des essais. Finalement, le troisième niveau est constitué d'un petit groupe d'experts entraînés aux tâches spécifiques de la revue systématique. Ces derniers réaliseront les étapes d'extraction des données, d'évaluation du risque de biais et d'analyse des données.

Afin de faciliter le processus, nous appliquerons le principe de crowdsourcing au sein de cette communauté afin de répartir les tâches entre les différents membres. En effet, le crowdsourcing est basé sur l'utilisation de la créativité, de l'intelligence et du savoir-faire d'une multitude de personnes pour effectuer certaines tâches habituellement réalisées par une seule personne. Nous avons opté pour une application ciblée du crowdsourcing au sein de la communauté de chercheurs, c'est-à-dire des participants (en anglais, crowd-workers) avec un certain niveau d'expertise. Les références à examiner pour l'étape de sélection seront aléatoirement distribuées entre plusieurs experts afin que chaque référence soit examinée au moins deux fois. En cas de discordance, un expert entraîné (du 3ème groupe) validera la décision. Les experts entraînés regrouperont les différents rapports de la même étude (résumé de congrès, articles publiés, résultats postés). Nous avons identifié une médiane de 2 rapports par étude, variant de 1 à 9 avec un intervalle médian de 12 mois entre ces deux rapports.

Enfin, l'intégralité des données et des résultats (à savoir la liste des essais inclus et exclus, la liste des traitements, les données extraites, les représentations graphiques des réseaux d'essais par critère de jugement et leur évolution au cours du temps, les résultats des méta-analyses

conventionnelles et de la méta-analyse en réseau ; et enfin des mises à jour) seront accessibles par tous via un site internet dédié en libre accès.

Figure 13: La communauté de chercheurs au cœur de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique



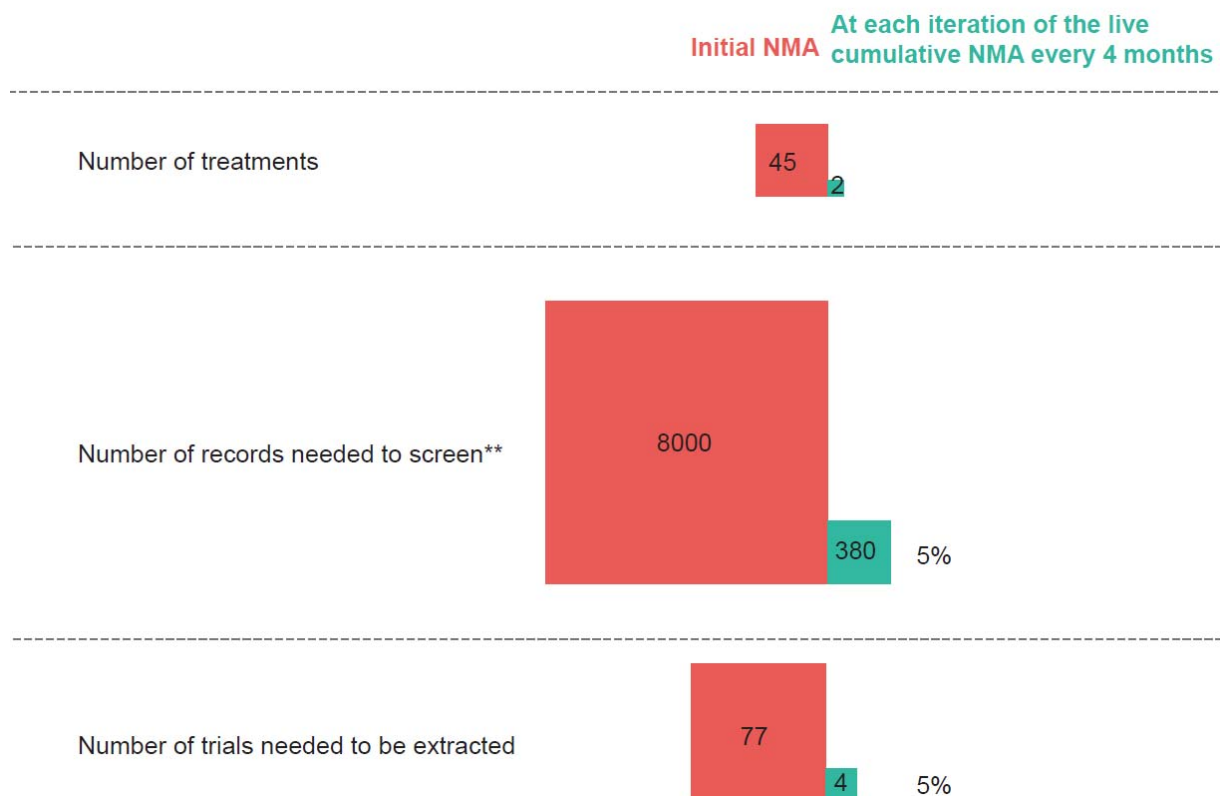
Avec le temps, le réseau se densifie incluant toute la preuve disponible (traitements et essais) pour la question d'intérêt. La communauté de chercheurs, en charge des mises à jour, est composée de 3 groupes de personnes définis par 3 couleurs différentes. Chacun de ces groupes a la responsabilité de certaines tâches qui apparaissent de la même couleur que celle du groupe.

Faisabilité de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique

Afin de juger de la faisabilité de cette approche, la première étape a été d'évaluer le rythme de production de la preuve disponible pour notre question d'intérêt. Nous avons ainsi identifié qu'au cours des 5 dernières années en moyenne deux nouveaux traitements ont été évalué dans des essais contrôlés randomisés en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu tous les 4

mois. En fixant un intervalle de mise à jour à 4 mois, la charge de travail consiste en 400 titres à évaluer et 4 articles à extraire. Comparée à la charge de travail de la méta-analyse en réseau initiale (8000 références à évaluer pour la sélection des essais, 172 rapports à comparer pour 77 études incluses, 77 essais à extraire), la charge de travail pour réaliser une mise à jour ne représente que 5 % de celle initiale (Figure 14).

Figure 14: Quantité de travail pour réaliser une mise à jour comparativement à la méta-analyse en réseau initiale



3.5. Discussion

La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique en fournissant un panorama complet et à jour de la preuve disponible pour une question clinique spécifique est la seule solution pour éviter qu'un certain nombre de traitements ne soient exclus de la synthèse des connaissances. Une fois la méta-analyse en réseau initiale réalisée, la charge de travail des mises à jour semble faisable et raisonnable comparée à l'investissement initial. Les spécificités de cette approche ont été détaillées dans le protocole de la première méta-analyse en réseau cumulative et dynamique que nous avons publié. Il s'agit d'une étude «preuve de concept»

appliquée aux traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu afin de prouver la faisabilité de cette nouvelle approche pour tenter ensuite de la faire accepter dans l'écosystème actuel de synthèse des données.

Article

Créquit P, Trinquart L, Ravaud P.

Live cumulative network meta-analysis: protocol for second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor.

BMJ Open. 2016 Aug 3;6(8):e011841. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011841.

BMJ Open Live cumulative network meta-analysis: protocol for second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor

Perrine Créquit,^{1,2} Ludovic Trinquart,^{1,2,3,4} Philippe Ravaud^{1,2,3,4,5}

To cite: Créquit P, Trinquart L, Ravaud P. Live cumulative network meta-analysis: protocol for second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor. *BMJ Open* 2016;**6**:e011841. doi:10.1136/bmjopen-2016-011841

► Prepublication history and additional material is available. To view please visit the journal (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011841>).

Received 9 March 2016
Revised 16 June 2016
Accepted 14 July 2016



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Perrine Créquit;
perrine.crequit@aphp.fr

ABSTRACT

Introduction: Many second-line treatments for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) have been assessed in randomised controlled trials, but which treatments work the best remains unclear. Novel treatments are being rapidly developed. We need a comprehensive up-to-date evidence synthesis of all these treatments. We present the protocol for a live cumulative network meta-analysis (NMA) to address this need.

Methods and analysis: We will consider trials of second-line treatments in patients with advanced NSCLC with wild-type or unknown epidermal growth factor receptor status. We will consider any single agent of cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, combination of cytotoxic chemotherapy and targeted therapy and any combination of targeted therapies. The primary outcomes will be overall survival and progression-free survival. The live cumulative NMA will be initiated with a NMA and then iterations will be repeated at regular intervals to keep the NMA up-to-date over time. We have defined the update frequency as 4 months, based on an assessment of the pace of evidence production on this topic. Each iteration will consist of six methodological steps: adaptive search for treatments and trials, screening of reports and selection of trials, data extraction, assessment of risk of bias, update of the network of trials and synthesis, and dissemination. We will set up a research community in lung cancer, with different groups of contributors of different skills. We will distribute tasks through online crowdsourcing. This proof-of-concept study in second-line treatments of advanced NSCLC will allow one for assessing the feasibility of live cumulative NMA and opening the path for this new form of synthesis.

Ethics and dissemination: Ethical approval is not required because our study will not include confidential participant data and interventions. The description of all the steps and the results of this live cumulative NMA will be available online.

Trial registration number: CRD42015017592.

Strengths and limitations of this study

- This proof-of-concept study will be the first live cumulative network meta-analysis (NMA) evaluating second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor.
- It will address the current gaps by providing a continuously updated panorama of the randomised evidence for all available second-line treatments in advanced NSCLC.
- This new approach to evidence synthesis will provide physicians and patients with different levels of information to guide clinical decision-making.
- The involvement of a research community in lung cancer will increase the clinical relevance, methodological rigour and practical feasibility of this live cumulative NMA.
- A challenge may be the end-user acceptability of this new approach but open access to all data would allow reanalyses for the whole set or subsets of trials.

INTRODUCTION

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) represents 85% of lung cancer and remains the leading cause of cancer-related deaths worldwide.¹ More than 40 second-line treatments have been evaluated over the past decade and their number is continually increasing. As an example, in 2015, the US Food and Drug Administration approved two new treatments: nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, and ramucirumab, a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, in combination with docetaxel.^{2 3} Clinicians and patients who must take medical decisions need to know which treatments work

best among all available treatments. They increasingly turn to meta-analyses (MAs) but MAs do not provide an exhaustive up-to-date synthesis of all available treatments and thus prevent from answering easily their questions of interest.

In fact, MAs assess direct comparisons between two treatments and thus focus on specific parts of the existing evidence.⁴ We have previously shown that, when considered collectively, 29 systematic reviews of second-line treatments in advanced NSCLC published from 2001 to 2015 did not encompass the whole available randomised evidence, with more than 40% of treatments, treatment comparisons and trials missing.⁵ There are no broad MAs encompassing all available treatments, and which treatments work the best remains unclear.

Moreover, all direct comparisons between available treatments are typically not assessed in randomised controlled trials. A solution could be provided by network meta-analysis (NMA), which allows for comparing all treatments with each other, even if randomised controlled trials are not available for some treatment comparisons.⁶ To the best of our knowledge, such an NMA is not available for second-line treatments of advanced NSCLC. Two previous NMA have focused on small subsets of treatments (four and six treatments, respectively).^{7,8}

Another potential concern is that when MAs exist, only very few are updated. However, according to the clinical area, a MA may become quickly out-of-date. In a sample of 100 MAs indexed in American College of Physicians (ACP) Journal Club, about one-quarter were out-of-date within 2 years of publication.⁹ In second-line treatments of advanced NSCLC, clinically important randomised evidence appears much more rapidly.⁵

Considering the update concern, two types of solutions have been proposed: rapid reviews and living systematic reviews. Rapid reviews streamline traditional systematic review methods in order to synthesise evidence within a shortened timeframe.¹⁰ Living systematic reviews are online summaries of health research updated as new research becomes available.¹¹ Rapid updates are particularly needed in therapeutic fields such as advanced NSCLC, in which new second-line treatments emerge quickly.

To account for the need to cover all available evidence, address the lack of some treatment comparisons and to update constantly, we have proposed a new paradigm called 'live cumulative NMA'. The paradigm consists of a single systematic review and evidence synthesis (including MAs and NMAs) encompassing the whole randomised evidence for all available treatments in a specific condition and continuously updated.^{5,12}

We report the protocol of a live cumulative NMA assessing the relative efficacy and safety of all second-line treatments for advanced NSCLC in patients with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor (EGFR). We present the different methodological steps and describe the crowdsourcing of a research community in lung cancer for the update process.

METHODS AND ANALYSIS

Figure 1 describes the process of a live cumulative NMA of randomised controlled trials. It is initiated with a conventional NMA. Six methodological steps are then repeated at regular intervals to update the NMA over time: adaptive search for treatments and trials, crowd-sourced screening of reports and selection of trials, data extraction, assessment of risk of bias, update of the network of trials and synthesis, and finally dissemination. Here, we present the prespecified methods for the initial NMA and then the methods for iterations. These iterations will be performed by a research community in lung cancer.

Initial NMA

The prespecified methods follow the recommendations of the Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group¹³ and were informed by the PRISMA extension statement for systematic reviews incorporating NMAs.¹⁴ The initial NMA was registered at PROSPERO (CRD42015017592).

Criteria for considering trials for this review

Types of studies and participants

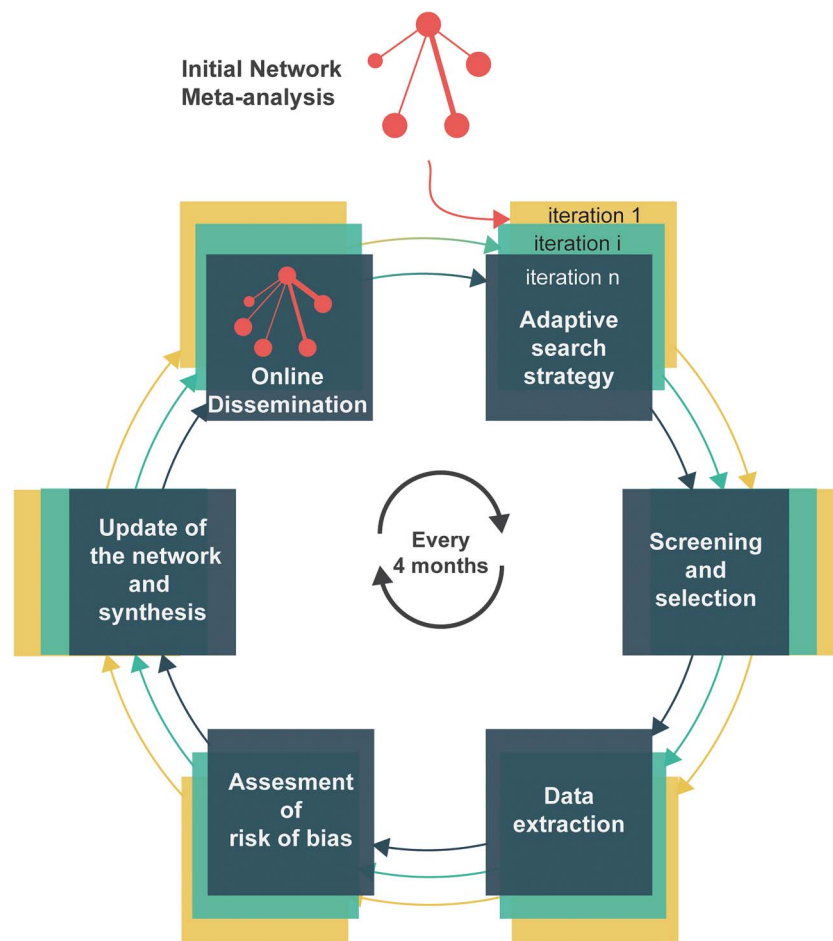
We will consider randomised trials in patients with advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR receiving second-line treatment. We will exclude trials focusing exclusively on patients with EGFR-activating mutation or anaplastic lymphoma kinase rearrangement, because it represents a specific minority subgroup of all advanced NSCLC.¹⁵

Types of interventions

We will consider any treatment for second-line of advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR. We list eligible treatments that we have identified so far in online supplementary appendix 1; we cannot predict future treatments, we will consider them for inclusion. Treatments can be categorised into: monotherapy; targeted therapy (eg, targeting EGFR, VEGF receptor and multitargeted tyrosine kinase inhibitors); combination of a cytotoxic chemotherapy and a targeted therapy and finally combination of two targeted therapies. Of note, targeted therapies include immunotherapies such as treatments targeting programmed death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1. We will exclude trials assessing a combination of two cytotoxic drugs because: (1) monotherapy is currently the standard treatment for second-line treatment by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline;¹⁶ and (2) in Di Maio MA of individual patient data which analysed six trials (847 patients), doublet chemotherapy increased response rate and progression-free survival (PFS) but was more toxic and did not improve overall survival (OS) compared with single agent.¹⁷

Trials assessing second-line treatments versus each other or placebo or best supportive care will be eligible. We will consider trials of second-line therapy and trials

Figure 1 Principles of live cumulative network meta-analysis. Live cumulative network meta-analysis is initiated with an initial network meta-analysis, then six methodological steps are repeated every 4 months. Step 1 is detailed in figure 2. Steps 3–6 are not required if no new trial is available.



including both second-line and third-line therapy, because there is no clinical reason to presume that patients in third-line could not be randomised to any of the treatments (ie, with respect to the transitivity assumption).

Types of outcome measures

The primary outcomes will be OS and PFS.

The secondary outcomes will be:

- ▶ Objective response defined as a complete response or a partial response, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).¹⁸
- ▶ Toxicity evaluated by serious adverse events (SAEs) as defined on ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/serious-adverse-event>).
- ▶ And quality of life (QoL), whatever the scale reported in trials.

Search methods for identification of trials

We have designed an exhaustive search strategy according to high standards to identify published and unpublished trials.¹⁹ We will search a range of bibliographic databases (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE) with no restriction on language, status or year of publication (for search equations see online supplementary appendix 1). We will screen the reference lists of all selected trials and the list of trials selected in previous

systematic reviews. We will also search additional sources (figure 2).

Selection of trials

Two reviewers will independently and in duplicate examine titles and abstracts to exclude obvious irrelevant reports. They will then independently examine full-text articles to determine eligibility. Trial authors will be contacted for clarification when necessary. Disagreements will be discussed with a third reviewer. They will document the primary reasons for exclusion.

Data extraction and management

All data will be independently extracted by two reviewers using a standardised form. Disagreements will be discussed with a third reviewer. In case of several reports pertaining to the same trial, they will extract data from the different sources, compare them and in case of discrepancies, will give priority to the first available source among regulatory agency reports, results posted at ClinicalTrials.gov, full-text articles, pharmaceutical reports and conference abstracts. The authors of the trials will be contacted to provide missing data if needed.

For each trial, they will extract the study phase; single-centre or multicentre status; funding source (private, public, both or unclear); number of randomised

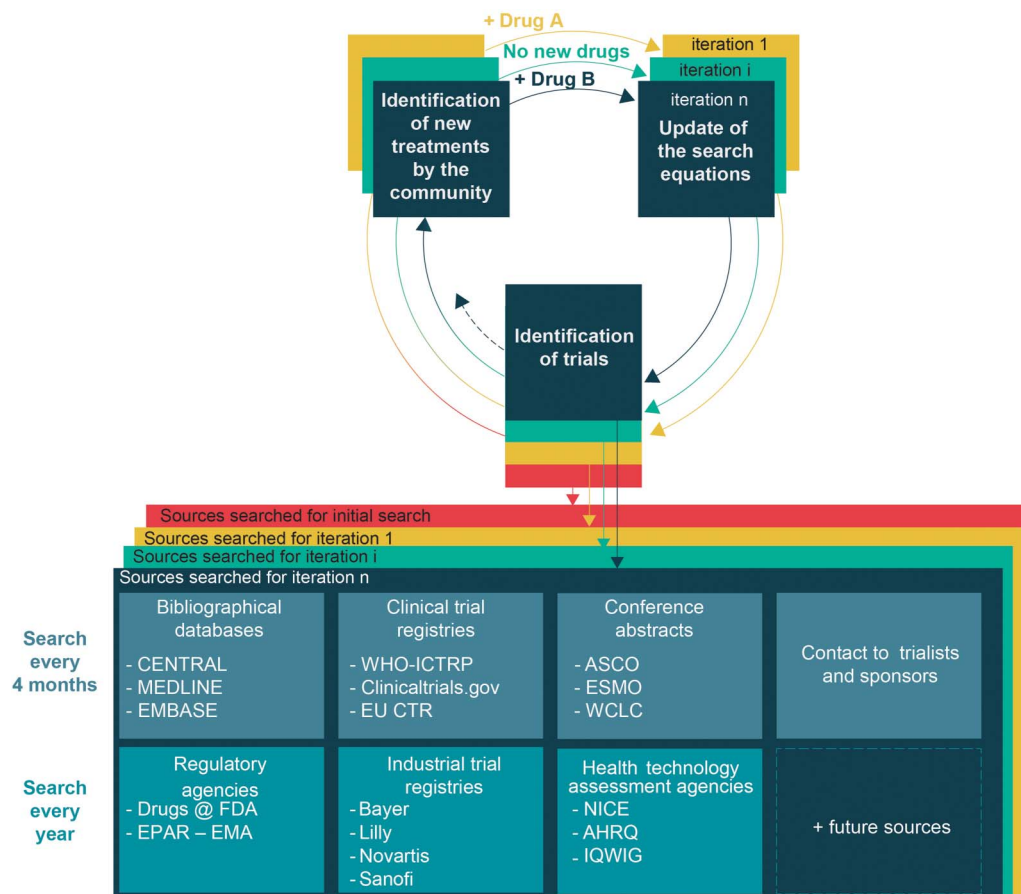


Figure 2 Adaptive search strategy. These different sources will be searched for the initial network meta-analysis and for each iteration. A research community interested in lung cancer will identify new second-line treatments for advanced NSCLC. The search strategy (ie, specific requests for querying the different sources) will be updated over time to identify trials assessing these new treatments. We will also update this adaptive search strategy by querying new sources when they become available (eg, the OpenTrials database⁵⁰). We will also consider clinical trial data sharing repositories (eg, Clinical Study Data Request or Yale University Open Data Access Project) as potential sources to identify some unpublished trials. AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; EU CTR, European Union Clinical Trials Register; EPAR-EMA, European Public Assessment Reports-European Medicines Agency; ESMO, European Society of Medical Oncology; FDA, Food and Drug Administration; IQWIG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NSCLC, non-small-cell lung cancer; WCLC, World Conference on Lung Cancer; WHO ICTRP, WHO International Clinical Trials Registry Platform.

patients; drugs, dosage, frequency and modality of administration; patient age; stage (IIIB vs IV); performance status (0–1 vs 2); history of smoking (never-smoker vs former or current smoker); proportion of patients with second-line treatment; outcome data: HRs for PFS and OS and their 95% CIs; number of patients with an objective response, number of patients with SAEs and means and SDs for QoL. They will also extract data on trial population characteristics that may act as treatment effect modifiers: gender, histology (non-squamous vs squamous), ethnicity (Asian vs Caucasian) and EGFR mutation status (wild-type vs unknown status).

Geometry of the network

We will produce diagrams to show the amount of evidence in the network of randomised trials for each outcome (OS, PFS, objective response, SAEs and QoL).

Each node will be a treatment. An edge will connect two nodes when at least one trial compared the two corresponding treatments. The node size will be proportional to the number of patients randomly allocated to the corresponding treatment and the edge width to the total number of trials between the corresponding treatments.

Assessment of risk of bias in included trials

Two reviewers will assess the risk of bias by using the Cochrane Risk of Bias Tool.²⁰ Disagreements will be discussed with a third reviewer. They will separately assess blinding for objective outcomes (OS) and subjective outcomes (PFS, objective response, SAEs and QoL). Blinding of patients and care providers will be considered at 'low risk' if blinding was insured or if the outcome was unlikely to be affected by lack of blinding (OS) and at 'high risk' for subjective outcomes if

blinding was lacking. Blinding of outcome assessors will be considered at 'low risk' if blinding was insured or for an objective outcome; it will be considered at 'low risk' if an independent Clinical Endpoint Adjudication Committee assessed subjective outcomes and at 'high risk' otherwise.

Measures of treatment effect

For time-to-event end points (OS, PFS), we will use HRs. When HRs are unavailable from trial reports, we will reconstruct individual survival patient data from published Kaplan-Meier curves and will estimate HRs.²¹ For dichotomous outcomes (objective response, SAEs), we will use ORs. For continuous outcomes (QoL), standardised mean differences will be used.

Data synthesis

We will assess clinical and methodological diversity by comparing summary characteristics of trials and study populations across the different pairwise comparisons between treatments. The assumption of transitivity will be evaluated by comparing the distribution of the potential effect modifiers across different pairwise comparisons.

Two analyses will be performed: first, we will compare individual treatments with each other, and second we will compare the different categories of second-line treatments previously mentioned (monochemotherapy, targeted therapy, combination of a monochemotherapy and a targeted therapy, combination of two targeted therapies and placebo). For this second analysis, trials in which patients in the control arm receive chemotherapy (eg, docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion will be included.

We will perform pairwise and NMAs by using random-effects models with a Bayesian approach. We will estimate mean relative treatment effects as well as the associated 95% credible intervals. For NMAs, we will calculate the area under the cumulative probability curve (surface under the cumulative ranking curve) and associated credible intervals.²² The statistical homogeneity of results will be assessed by Higgins and Thompson's I^2 statistic and then between-trial variance estimates (τ^2). For pairwise MA, we will estimate different heterogeneity variances for each pairwise comparison. For NMAs, we will assume a common estimate for the heterogeneity variance across the different comparisons. The magnitude of the heterogeneity parameter will be assessed by comparison with empirical distributions.^{23–25} We will also assess statistical inconsistency by using state-of-the-art methods based on loop-specific and global network approaches.²⁶

If enough trials are available, we will perform network meta-regression or subgroup analyses by using the following effect modifiers as possible sources of heterogeneity and inconsistency between direct and indirect evidence: gender, histology, ethnicity and EGFR status (EGFR wild-type vs unknown).

Successive iterations to keep the NMA up-to-date

In the past 5 years, about two new treatments were analysed in randomised trials of second-line treatments for advanced NSCLC every 4 months.⁵ Therefore, we must cover the whole randomised evidence for all treatments for this condition but also keep this exhaustive synthesis up-to-date according to the pace of evidence generation.

The six methodological steps will be repeated every 4 months to keep the NMA up-to-date. We have designed these iterations and the update frequency to maintain the high-quality standards of a systematic review and to ensure that they are feasible. Although automated methods are being developed to facilitate systematic reviews, we chose to perform these iterations with manual processes as currently recommended to ensure high quality.^{27 28} Moreover, we set the update frequency after an assessment of the rhythm of randomised evidence production and the amount of work required to select trials and extract data.⁵ For instance, we estimated that, at each iteration, the reviewers would have fewer than 400 records to screen and about 4 randomised trials to extract data from, so the anticipated workload is manageable.⁵

Finally, an innovative aspect will be the creation and involvement of a research community in lung cancer. The involvement of such a community would increase the clinical relevance, methodological rigour and practical feasibility of the NMA. This community will consist of different groups with different skills. In the largest group, people interested in lung cancer will be able to voluntarily report new treatments and new (planned, ongoing, completed) trials of second-line treatments for advanced NSCLC. Second, an open group of international experts in lung cancer (clinicians, triallists or members of cooperative oncology groups) will validate the methodological choices and will be involved in the screening and selection step. For instance, the group would validate selection criteria for population, treatments and outcomes. Finally, a smaller open group of researchers with expertise in systematic review methodology (risk-of-bias assessment and data extraction) and in statistical MA methods, will execute the remaining review steps. The tasks will be distributed to individuals via crowdsourcing to reduce the workload. For instance, records needed to be screened will be allocated at random among experts in lung cancer so that each record is assessed by two independent experts in duplicate.

Adaptive search for new treatments and trials

Contrary to a living systematic review that focuses on a comparison between two treatments, a live cumulative NMA covers the whole evidence for all treatments. Therefore, it needs to continuously identify new evidence for treatments already in the network of trials but also novel treatments. Indeed, several new treatments of the network are already being assessed in planned or ongoing trials, as in the Lung-MAP SWOG S1400 trial.²⁹

Novel treatments can correspond to a new single drug, a combination of a new drug and a previous drug, or a new combination of previous drugs. Thus, an adaptive search strategy will be created to continuously cover all available second-line treatments for advanced NSCLC (figure 2).

We have set up a website at which anyone interested in lung cancer may report new treatments assessed in randomised controlled trials (<http://livenetworkmetaanalysis.com/>). The community of experts in lung cancer will also monitor various sources to identify novel treatments and will validate treatments notified by the community of people interested in lung cancer.

The search strategy will be then updated by adding relevant keywords so that specific requests of the various sources capture randomised trials of these new treatments (figure 2).

As for the initial NMA, the different sources described in figure 2 will be searched with the last updated search strategy. The search will run from the previous iteration to the current one (covering a 4-month interval) for bibliographical databases, clinical trial registries and conference proceedings. With the search equation being known for each source, a script (html extraction by automated http requests) will be used to automatically and simultaneously query the multiple sources every 4 months.³⁰ For trials identified as completed in clinical trial registries but without posted results or those identified only by a conference proceeding, some trained reviewers will contact trialists to request complete results. A personalised email will be sent with systematic reminders.³¹

Some experts in lung cancer will search other sources (regulatory agencies, industry trial registries and health technology assessment agencies) once a year. For those sources and some conference proceedings (eg, European Society for Medical Oncology), automated querying cannot be used, and the search will still rely on a manual process.

Screening of reports and selection of trials

We have estimated that there will be about 400 records needed to be screened every 4 months.⁵ We will apply crowdsourcing of experts in lung cancer: we will distribute these records between experts so that each report will be screened three times. For a group of 12 experts, each will have to screen around 100 records at each iteration. For records not having been twice screened or in case of disagreements, a trained reviewer will be involved and make the final decision.

Since trials may be reported in several articles, abstracts or other reports, some trained reviewers will always check if a new trial report can be linked to a previous report of the same trial. In our previous study, we found a median of two reports for each trial, published about 12 months apart, which corresponds to three iterations.⁵ Some of the trained reviewers will be asked to link the multiple reports together. A list of all

included and excluded trials will be provided with reasons for exclusion. If at least one trial with new results is selected, the subsequent steps will be performed: data extraction, assessment of risk of bias, update of the network of trials and synthesis, and dissemination.

Data extraction

This step will be performed by two of the trained reviewers. The method for extraction will be as previously described except for results posted on ClinicalTrials.gov. In this case, an automatic data extraction process will be used to automatically abstract posted results from ClinicalTrials.gov.³²

Assessment of risk of bias

Two of the trained reviewers will assess the risk of bias and discuss disagreements with a third reviewer. Although automated methods such as text mining can assist with risk-of-bias assessments, we opted for a manual approach, as currently recommended.^{27 28 33 34} Indeed, risk-of-bias assessments may rely on other sources than the published article such as protocols, whereas the automated tools rely on articles only.

Update of the network of trials and synthesis

Every 4 months, each newly identified trials will be incorporated in the network (ie, one network for each outcome (OS, PFS, objective response, SAEs and QoL)). We have estimated that two new treatments will appear every 4 months. Therefore, at each iteration, the NMA will allow for estimating all comparisons between these two new treatments and other treatments already in the network.

A common issue in NMA is the definition of nodes. In fact, treatments assessed in trials may be similar but not identical (eg, different drug administration schedules). The community of experts will be asked, via a group consensus method, if each newly identified treatment will correspond to a new node or to a pre-existing node.^{35 36} For instance, a drug administered every 3 weeks may be lumped together with the pre-existing node with administration every week. The experts will also be involved in validating changes from the protocol, including decisions about eligibility criteria (eg, Are enriched trials of patients with tumours positive for PI3KCA eligible or not?) or about subgroup analyses.²⁹

The data will be reanalysed every 4 months. New NMAs will be performed by using a Bayesian approach. Since Bayesian inference is not affected by repeated updates, adjustment for multiple testing will not be incorporated to account for the inflated type I error.^{37 38}

Dissemination

In addition to a classical article for dissemination of the live cumulative NMA results, the findings will be disseminated via an open access website so that they can be useful

for the community.³⁹ The results will be presented in terms of tables and figures, ensuring that sufficient information is presented to render the paper informative so that the live cumulative NMA becomes a useful tool to help medical decision-making with different levels of information provided. First, the amount of randomised evidence in terms of network graphs for each outcome and at each iteration how the networks of evidence evolve over time will be shown. Second, treatment effects by forest plots, league tables and reporting of treatment rankings will be presented. Third, elements to allow readers to evaluate their level of confidence in the results will be provided, such as assessments of consistency and the risk of bias. To ensure a transparent process, an open access to the protocol (and its amendments), statistical codes, the screening and selection elements (flow diagram, list of included trials, list of excluded trials with reasons for exclusion) and archives of previous iterations will be given. Finally, the characteristics and results of included trials will be detailed to allow for an evaluation of clinical diversity and transitivity. The ability to post comments and discussion will be provided.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, we present the first protocol for a live cumulative NMA assessing the relative efficacy and safety of all second-line treatments available for advanced NSCLC in patients with wild-type or unknown EGFR status.

We chose to update the network every 4 months considering the pace of evidence. Once the initial NMA is performed, maintaining the evidence up-to-date over time seems manageable and a reasonable investment over time as compared with the substantial cost of producing the initial synthesis. Indeed, for our previous search up to March 2015, we screened about 8000 records and extracted data for 77 trials, which required a substantial amount of researcher working time; compared with this initial NMA, each iteration would represent about 5% in terms of records needed to screen and trials to extract. Some methodological choices could be adapted during the process, such as the update frequency. One practical issue may be the need to adapt the frequency of updates over time according to the pace of evidence generation, and once some definite conclusions regarding some specific subset of treatments will be found.

The concept of live cumulative NMA allows for moving from a series of MAs (focusing on the comparison between two treatments, at risk of ignoring novel treatments, frequently out-of-date) to a cumulative network of randomised evidence updated shortly after new evidence becomes available. Beyond the question at hand, this new form of synthesis answers the real questions of interest for clinicians, patients and decision-makers. As long as this paradigm of live cumulative NMA is not adopted broadly, there is a substantial risk that randomised evidence is wasted.⁵

We designed this live cumulative NMA in the field of thoracic oncology as a ‘proof-of-concept’ study. Of note, we will document all practical issues and difficulties encountered to demonstrate that this type of synthesis is feasible. We are aware of many challenges, such as achieving the trade-off between the quality of the evidence synthesis and the time and cost required to perform it. We suggest setting up a research community interested in lung cancer with a partitioning of review tasks via online crowdsourcing to facilitate some steps of live cumulative NMAs. Automated methods are being developed and could further facilitate the conduct of multiple live cumulative NMAs.^{30 33 34 40–51}

We expect this pioneering study will open the path to implement live cumulative NMA. If the concept is proven, it could be applied to other clinical questions. Each topic would be handled by a specific community. It would allow for reducing the number of overlapping MAs and waste in research. Using crowdsourcing and crowd-timing may facilitate the commitment of volunteers and experts. For our clinical question, some participants have been identified. Readers willing to contribute can find information at <http://livenetworkmetaanalysis.com/>.

Author affiliations

¹Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Paris Sorbonne Cité, INSERM U1153, Paris, France

²Université Paris Descartes—Sorbonne Paris cité, Paris, France

³Centre d’Épidémiologie Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

⁴Cochrane France, Paris, France

⁵Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University New York, New York, USA

Acknowledgements The authors thank Laura Smales (BioMedEditing, Toronto, Canada) for language revision of the manuscript and Elise Diard for the conception of the figures. The authors also thank the Cochrane Lung Cancer group, Professor Virginie Westeel and Professor Jacques Cadranet for their contributions.

Contributors PC helped design the study, and wrote the draft protocol. PR conceived and designed the study and helped write the draft protocol. LT conceived and designed the study and wrote the draft protocol. All authors read and approved the final protocol.

Funding This study was supported by a LEGS POIX 2015 grant (from Chancellerie des Universités de Paris), a grant from the French National Cancer Institute (Institut National du Cancer, INCa) and Cochrane France.

Competing interests None declared.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement This article is the protocol of a live cumulative NMA. The authors plan to report transparently the list of all selected trials and provide open access to all extracted data for each trial.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.

2. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: CYRAMZA (ramucirumab). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125477s007lbl.pdf
3. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: OPDIVO™ (nivolumab). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf
4. Haidich AB, Pilalas D, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Most meta-analyses of drug interventions have narrow scopes and many focus on specific agents. *J Clin Epidemiol* 2013;66:371–8.
5. Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, et al. Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer. *BMC Med* 2016;14:8.
6. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130–7.
7. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, et al. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health* 2009;12:996–1003.
8. Popat S, Møllergaard A, Fahrback K, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2015;11:409–20.
9. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007;147:224–33.
10. Polisen J, Garrity C, Kamel C, et al. Rapid review programs to support health care and policy decision making: a descriptive analysis of processes and methods. *Syst Rev* 2015;4:26.
11. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med* 2014;11:e1001603.
12. Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: a paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med* 2016;14:59.
13. Comparing Multiple Interventions Methods Group. Protocol template for a Cochrane intervention review that compares multiple interventions. 2014. <http://methods.cochrane.org/cmi/sites/methods.cochrane.org/cmi/files/uploads/Protocol%20for%20Cochrane%20Reviews%20with%20Multiple%20Interventions.pdf>
14. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777–84.
15. Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, et al. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1000–7.
16. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488–515.
17. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1836–43.
18. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, 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;92:205–16.
19. Chan AW. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ* 2012;344:d8013.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
21. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
22. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163–71.
23. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* 2012;41:818–27.
24. Turner RM, Jackson D, Wei Y, et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med* 2015;34:984–98.
25. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52–60.
26. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013;33:641–56.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
28. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Updated March. 2011. <http://handbook.cochrane.org>
29. Decatris MP, Farugia D, O'Byrne KJ. Clinician perspective on molecular profiling of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:884–6.
30. Smalheiser NR, Lin C, Jia L, et al. Design and implementation of Metta, a metasearch engine for biomedical literature retrieval intended for systematic reviewers. *Health Inf Sci Syst* 2014;2:1.
31. Maruani A, Boutron I, Baron G, et al. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on ClinicalTrials.gov: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial. *BMJ* 2014;349:g5579.
32. Tasneem A, Aberle L, Ananth H, et al. The database for aggregate analysis of ClinicalTrials.gov (AACT) and subsequent regrouping by clinical specialty. *PLoS ONE* 2012;7:e33677.
33. Marshall JI, Kuiper J, Wallace BC. Automating risk of bias assessment for clinical trials. *IEEE J Biomed Health Inform* 2015;19:1406–12.
34. Millard LA, Flach PA, Higgins JP. Machine learning to assist risk-of-bias assessments in systematic reviews. *Int J Epidemiol* 2016;45:266–77.
35. Del Giovane C, Vacchi L, Mavridis D, et al. Network meta-analysis models to account for variability in treatment definitions: application to dose effects. *Stat Med* 2013;32:25–39.
36. Mosseri J, Trinquart L, Nizard R, et al. Meta-analysis of a complex network of non-pharmacological interventions: the example of femoral neck fracture. *PLoS ONE* 2016;11:e0146336.
37. Higgins JP, Whitehead A, Simmonds M. Sequential methods for random-effects meta-analysis. *Stat Med* 2011;30:903–21.
38. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. Prospective use of network meta-analysis using formal statistical monitoring. 36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics; 23–27 August 2015. Utrecht, The Netherlands.
39. Pulverer B. EMBO Press—a new way to publish. *EMBO J* 2014;33:1–2.
40. Rathbone J, Hoffmann T, Glasziou P. Faster title and abstract screening? Evaluating Abstractkr, a semi-automated online screening program for systematic reviewers. *Syst Rev* 2015;4:80.
41. Tsafnat G, Dunn A, Glasziou P, et al. The automation of systematic reviews. *BMJ* 2013;346:f139.
42. Tsafnat G, Glasziou P, Choong MK, et al. Systematic review automation technologies. *Syst Rev* 2014;3:74.
43. Miwa M, Thomas J, O'Mara-Eves A, et al. Reducing systematic review workload through certainty-based screening. *J Biomed Inform* 2014;51:242–53.
44. O'Mara-Eves A, Thomas J, McNaught J, et al. Using text mining for study identification in systematic reviews: a systematic review of current approaches. *Syst Rev* 2015;4:5.
45. Wallace BC, Trikalinos TA, Lau J, et al. Semi-automated screening of biomedical citations for systematic reviews. *BMC Bioinformatics* 2010;11:55.
46. Llewellyn A, Whittington C, Stewart G, et al. The use of Bayesian networks to assess the quality of evidence from research synthesis: 2. Inter-rater reliability and comparison with standard GRADE assessment. *PLoS ONE* 2015;10:e0123511.
47. Stewart GB, Higgins JP, Schünemann H, et al. The use of Bayesian networks to assess the quality of evidence from research synthesis: 1. *PLoS ONE* 2015;10:e0114497.
48. Shanahan DR. A living document: reincarnating the research article. *Trials* 2015;16:151.
49. Open Meta Analysis. <http://openmetaanalysis.github.io>
50. OpenTrials | All the Data oAT, Linked. <http://opentrials.net>
51. Mo Y, Kontonatsios G, Ananiadou S. Supporting systematic reviews using LDA-based document representations. *Syst Rev* 2015;4:172.

4. Les traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu : revue systématique et méta-analyse en réseau

4.1. Justification de l'étude

La première étape de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique est la méta-analyse en réseau initiale. Nous allons désormais présenter la méthodologie et les résultats de la méta-analyse en réseau initiale pour la question des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique non muté pour EGFR ou de statut inconnu.

Comme précédemment mentionné, quatre traitements sont actuellement recommandés par l'ASCO dans cette indication (docetaxel, pemetrexed, erlotinib et gefitinib) (116). Dans les dernières recommandations, le pemetrexed a été restreint aux carcinomes non épidermoïdes (117). Depuis l'essor des thérapeutiques ciblées, de nombreuses molécules (par exemple, le vandetanib, le nintedanib, le ramucirumab) ont été évaluées dans cette indication en monothérapie ou en association dans des essais randomisés. Plus récemment, une nouvelle classe thérapeutique, l'immunothérapie, a fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques. Ainsi, en 2015, le ramucirumab en association au docetaxel, le nivolumab, et le pembrolizumab ont été approuvés par la FDA dans cette indication.

Comme constaté dans notre premier travail, il n'y a pas de synthèse globale comparant l'ensemble des traitements ou combinaisons de traitements actuellement évalués en deuxième ligne. En effet, les 29 revues systématiques fournissent une synthèse fragmentée et non à jour de la preuve scientifique disponible. De plus, les deux méta-analyses en réseau identifiées ne couvrent que 13% des traitements disponibles (124,125).

Une méta-analyse en réseau exhaustive permettrait d'avoir une vision globale de l'ensemble des traitements évalués dans cette indication et d'estimer les comparaisons manquantes entre traitements afin de guider les choix thérapeutiques des cliniciens.

4.2. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont : 1) de cartographier l'ensemble des essais réalisés dans cette indication, et 2) d'évaluer l'efficacité et la toxicité relative de l'ensemble des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique non muté pour EGFR ou de statut inconnu en les comparant deux à deux.

4.3. Méthodes

Revue systématique

Critères de sélection des essais

Nous avons sélectionné les essais contrôlés randomisés ayant inclus des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancés (stade IIIB-IV) recevant un traitement de deuxième ligne. Les essais ayant inclus uniquement des patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement de ALK ont été exclus.

Les traitements de deuxième ligne éligibles étaient : toute mono chimiothérapie (notamment docetaxel et pemetrexed), toute thérapie ciblée (notamment celles ciblant EGFR, le récepteur du Vascular Endothelial Growth Factor et les inhibiteurs des tyrosines kinases multi-cibles), toute combinaison d'une mono chimiothérapie et d'une thérapie ciblée, toute combinaison de deux thérapies ciblées. L'immunothérapie était incluse dans les thérapies ciblées, à savoir les traitements anti-PD1 et anti-PD-L1.

Recherche et sélection des études

Nous avons interrogé l'ensemble des différentes sources figurant sur la Figure 12. La sélection des essais a été réalisée par deux lecteurs indépendants.

Extraction et évaluation du risque de biais

L'extraction des données et l'évaluation du risque de biais ont été réalisées par deux lecteurs indépendants. En cas de discordance, un consensus a été établi avec un troisième lecteur. Nous avons évalué le risque de biais dans les essais en utilisant le Risk of Bias Tool de la Collaboration Cochrane (19).

Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la survie sans progression. Les critères secondaires étaient la réponse objective évaluée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (126), la toxicité mesurée par le nombre d'événements indésirables graves et la qualité de vie.

Réseaux d'essais

Pour chaque critère de jugement, nous avons représenté le réseau d'essais informant le critère. La taille des nœuds était proportionnelle au nombre de patients ayant reçu le traitement correspondant et l'épaisseur des liens proportionnelle au nombre d'essais ayant comparé les traitements correspondants. Nous avons calculé la proportion d'essais, de patients et de traitements pris en compte dans le réseau de chaque critère de jugement.

Méta-analyse en réseau

La mesure de l'effet traitement est le hazard ratio pour la survie globale et la survie sans progression ; l'odds ratio pour la réponse tumorale et la toxicité.

Nous avons réalisé dans un premier temps des méta-analyses conventionnelles pour synthétiser les essais comparant les mêmes traitements. Nous avons évalué l'hétérogénéité statistique en estimant les coefficients I^2 , les statistiques Q de Cochran et les variances inter-essais τ^2 . Compte tenu de l'hétérogénéité attendue (diversité clinique des patients et des traitements évalués), nous avons utilisé des modèles à effets aléatoires. Puis nous avons réalisé la méta-analyse en réseau afin d'estimer toutes les comparaisons 2 à 2 possibles entre les traitements. Ces analyses ont été basées sur un modèle hiérarchique selon une approche bayésienne. Nous avons vérifié l'hypothèse de cohérence entre information directe et indirecte par des tests omnibus (127). Nous avons vérifié également l'hypothèse de transitivité en comparant la distribution des modificateurs potentiels de l'effet relatif des traitements entre les branches du réseau (notamment l'âge moyen, la proportion d'hommes, de fumeurs, de carcinomes épidermoïdes et d'asiatiques). Enfin, nous avons ordonné les traitements en utilisant le "SUrface under the Cumulative Ranking curve" (SUCRA), et nous avons représenté graphiquement les rangs médians de tous les traitements et leur intervalle de crédibilité à 95% pour chaque critère de jugement.

4.4. Résultats

Revue systématique

Nous avons inclus 98 essais contrôlés randomisés incluant 34 179 patients (Diagramme de flux page 108). Dix neuf essais (19%) avaient des résultats non publiés. Il y avait autant d'essais de phase II que de phase III, ils étaient principalement multicentriques avec un financement industriel. Les patients étaient majoritairement des hommes (63%) âgés en moyenne de 61 ans, de stade IV (81%), fumeurs (77%) et PS 1-2 (91%) (Tableau 1 de l'article page 106). Vingt six essais (27%), correspondant à 4 659 patients (14%), ont été réalisés dans une population uniquement asiatique. Seulement 9 des 24 essais (37%) évaluant le pemetrexed ont été réalisés dans une population spécifique de carcinomes non épidermoïdes.

Réseaux d'essais

La Figure 2 de l'article (page 110) montre les réseaux d'essais de la preuve disponible globalement et pour chacun des 5 critères de jugement. La réponse objective et la survie globale étaient rapportées de façon similaire dans les essais ; la survie sans progression était

moins bien rapportée (80% des essais). Seul 20% des essais rapportait le nombre d'événements indésirables graves et moins de 20% la qualité de vie.

Comparaison des traitements

Pour la survie globale, l'effet du nivolumab était supérieur aux quatre traitements actuellement recommandés (nivolumab versus docetaxel HR=0,68 (IC95% 0,55-0,83) ; versus pemetrexed HR=0,65 (0,5-0,83) ; versus erlotinib HR=0,66 (0,51-0,84) and versus gefitinib HR=0,65 (0,51-0,82) (Tableau 2 de l'article page 107). Les résultats étaient similaires pour le pembrolizumab. Les traitements occupant les cinq premières places étaient : le cabozantinib seul ou avec l'erlotinib, le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab (Figure 3 de l'article page 111).

Pour la survie sans progression, le nivolumab avait aussi un effet supérieur aux quatre traitements recommandés (nivolumab versus docetaxel HR=0,71 (0,51-0,98), versus pemetrexed HR=0,7(0,49-1), versus erlotinib HR=0,67 (0,47-0,98) et versus gefitinib HR=0,69 (0,5-0,97). Les traitements occupant les cinq premières places étaient: le cabozantinib seul ou en association à l'erlotinib et l'erlotinib en association au fulvestrant, au figitumumab et au selumetinib (Appendice 22 de l'article page 192).

Les quatre traitements actuellement recommandés étaient classés autour du 30^{ème} rang pour la survie globale et du 40^{ème} pour la survie sans progression.

Le classement des traitements pour la réponse objective et le nombre d'événements indésirables graves est représenté dans les appendices 23 et 24 de l'article (page 193-194). L'incertitude autour des rangs médians pour ces deux critères de jugements était importante. La qualité de vie n'a pas été étudiée dans ce papier car elle était rapportée uniquement dans 17% des études et avec une grande variabilité de l'échelle utilisée pour la rapporter.

4.5. Discussion

Nous confirmons la place dominante de l'immunothérapie par rapport aux autres traitements recommandés en termes de survie globale en deuxième ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques EGFR non mutés ou de statut inconnu. Les données concernant le cabozantinib seul ou en association à l'erlotinib sont issues d'une présentation à l'ASCO 2015 sans autre publication ou résultats postés à ce jour. Notre

confiance en ces résultats est donc limitée et nous attendons la confirmation du bénéfice de ce traitement. Nous avons montré que les quatre traitements recommandés (docetaxel, pemetrexed, erlotinib et gefitinib) étaient situés entre le 30^{ème} et le 40^{ème} rang en termes d'efficacité (SG et SSP). Ce constat pose la question de la légitimité de prendre ces traitements comme traitement de référence pour l'évaluation des nouveaux traitements. En effet, il est plus facile de démontrer la supériorité d'un nouveau traitement en le comparant à un traitement non optimal.

Nous avons montré que deux nouveaux traitements étaient évalués dans cette indication tous les quatre mois. En effet, 21 essais en cours ont été identifiés sur clinicaltrials@gov en deuxième ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés EGFR ou de statut inconnu, dont une dizaine évaluant la combinaison d'une immunothérapie à un autre traitement. Ainsi, poursuivre la synthèse des données par une méta-analyse en réseau cumulative et dynamique semble inévitable afin de capitaliser sur le travail réalisé et de continuer à fournir une synthèse exhaustive et à jour pour cette question d'intérêt et d'actualité.

Article (version préliminaire)

Second-line treatments in advanced Non–Small-Cell Lung Cancer with wild-type or unknown status for EGFR: a systematic review and network meta-analysis

Perrine Créquit, Amélie Yavchitz, Nassima Attiche, Jacques Cadranel, Ludovic Trinquart, Philippe Ravaud

Les annexes de l'article sont présentées en Annexe de la thèse.

Second-line treatments in advanced Non–Small-Cell Lung Cancer with wild-type or unknown status for EGFR: a systematic review and network meta-analysis

Perrine Créquit¹⁻³, Amélie Yavchitz¹⁻³, Nassima Attiche¹, Jacques Cadranel^{4,5}, Ludovic Trinquart^{1-3,6}, Philippe Ravaud^{1-3,6-7}

¹Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Paris Sorbonne Cité, INSERM U1153, Paris, France

²Université Paris Descartes – Sorbonne Paris cité, Paris, France

³Centre d’Epidémiologie Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

⁴Service de Pneumologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Paris, France

⁵Sorbonne Universités, UPMC Univ. Paris 06, GRC-04, Théranoscan, Paris, France

⁶Cochrane France, Paris, France

⁷Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University New York, USA

Correspondence to: Dr Perrine Créquit, Centre d’Epidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris, France ; perrine.crequit@aphp.fr

Abstract

Background Four second-line treatments in advanced NSCLC with EGFR wild-type or unknown status are recommended (docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM), erlotinib (ERL) and gefitinib (GEF)). However, several treatments have been recently approved (nivolumab (NIV), pembrolizumab (PEMB), docetaxel and ramucirumab) and increasing number of randomized clinical trials (RCTs) have been published in this setting.

Objective To integrate all the randomized evidence from all available second-line treatments assessed in advanced NSCLC EGFR wild-type or unknown status by performing a network meta-analysis.

Data sources MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, WHO ICTRP, Clinicaltrials.gov, FDA, EMA and others sources of grey literature were searched up to May 2, 2016.

Study selection, data extraction and synthesis Two independent reviewers selected published and unpublished RCTs comparing any second-line treatments to another one or to placebo, extracted all data and assessed the quality of all included trials with the Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool. Data were pooled using a random-effects model in a Bayesian setting.

Outcomes The primary outcomes were overall survival (OS) and progression free survival (PFS). Secondary outcomes included objective response (OR), number of serious adverse events (SAE) and quality of life (QoL).

Results Ninety eight RCTs including 34,179 patients (63% of male with a median age of 61 years old, 81% of stage IV, 77% of smokers and 9% with PS 2) were selected. NIV was more effective in term of overall survival compared to DOC HR=0.68 (IC95% 0.55-0.83), to PEM HR=0.65 (0.5-0.83), to ERL HR=0.66 (0.51-0.84) and to GEF HR=0.65 (0.51-0.82). Similar results were found with PEMB. For PFS, nivolumab had also a more important treatment effect compared to the four recommended treatments. The efficacy of recommended treatments was similar but ranged among the last third of treatments. For OR, combination of docetaxel with selumetinib was the more effective but also the more toxic. Only half of RCTs reported SAE and less than a fifth QoL.

Conclusion We confirmed the predominant place of immunotherapy in second-line setting. Because of the high pace of evidence production in NSCLC, it is unavoidable to summarize evidence with a live cumulative network meta-analysis.

Registration number: PROSPERO (CRD42015017592).

Keywords: systematic review, network meta-analysis, NSCLC, second-line, treatments, EGFR wild-type.

Introduction

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death worldwide with a 5-year survival less than 15% and the fifth leading cause of disability-adjusted life years in developed countries (1,2). Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) represents approximately 85% of lung cancer. The majority of patients in western population are wild-type or unknown status for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and do not present anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement (3). Most patients are diagnosed with advanced-stage disease and are candidates for palliative systemic therapy. After a first-line with platinum-based doublet chemotherapy, a second-line treatment is administered to half of patients. In the second-line setting, current guidelines recommend four drugs: two cytotoxic drugs docetaxel and pemetrexed (with a restriction to non-squamous cell carcinoma) and two Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) erlotinib and gefitinib (4).

In the last decade, we have witnessed a major evolution in molecular targets identification and many targeted therapies (e.g., vandetanib, nintedanib, ramucirumab) have been assessed alone or in combination. Recently, immunotherapies with immune checkpoint inhibitors have entered the NSCLC market. Nivolumab and pembrolizumab (two anti-Programmed Death receptor-1 (anti-PD-1)) have been approved in 2015 by the US Food and drug Administration (FDA). Moreover, we have shown that up to March 2015, more than forty treatments have been assessed in randomized trials in second-line treatment of advanced NSCLC (5). Therefore, it seems interesting to consider a broad panorama of all available treatments.

Many systematic reviews and meta-analyses were performed to synthesize evidence of second-line NSCLC treatments. However, the 29 systematic reviews identified and considered collectively did not encompass all available treatments with always at least 40% of treatments and trials missing (5). The two previous network meta-analyses covered only a small part of all available evidence with four and six treatments included in the network respectively (6,7). Indeed, there is no meta-analysis including and comparing all competing treatments.

This justifies the importance of performing a network meta-analysis providing: 1) a mapping of all available randomized evidence, and 2) an assessment of the relative efficacy and safety of all second-line treatments in patients with advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR.

Methods

We first performed an exhaustive systematic review to identify all randomized controlled trials (RCTs) of second-line treatments of advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR. We included RCTs with published and unpublished results. Secondly, we constructed networks of randomized trials presenting the amount of all evidence available in 2016 and for each outcome. Finally, we performed a Bayesian network meta-analysis (NMA) to rank treatments.

Systematic review

We followed the recommendations of the Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group (8) and the PRISMA extension statement for systematic reviews incorporating NMAs (9). The NMA was registered at PROSPERO (CRD42015017592).

Eligibility criteria

We considered randomized trials assessing any second-line treatments compared head-to-head or against a placebo in patients with advanced (stage IIIB unsuitable for radical radiotherapy or surgery and stage IV) NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR. Treatments were categorized into: cytotoxic monochemotherapy, targeted treatment, immunotherapy, combination of a cytotoxic monochemotherapy and a targeted treatment, and combination of two targeted treatments (detail in Appendix 1). Trials in which patients in the control arm received chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion were included. We excluded trials assessing doublet chemotherapy and those comparing two different administration schemes of the same drug (Appendix 1). We considered trials of second-line therapy and trials including both second- and third-line therapy, because there was no clinical reason to prevent third-line patients from being randomized to any of the treatments. We excluded trials focusing exclusively on patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-activating mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement, because these patients were different from the others in terms of clinical characteristics and treatments response.

Outcome measures

The primary outcomes were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Secondary outcomes were: objective response (OR) defined as a complete response or a partial response, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

(10); toxicity evaluated by the number of serious adverse events (SAE) as defined on clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/serious-adverse-event>); and quality of life (QoL) whatever the scale reported in trials was.

Data sources and searches

We searched for reports of randomized trials in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Pubmed, and EMBASE (search equation in Appendix 2) with no restriction on language, status or year of publication. Others resources were searched (11): 1) previous systematic reviews; 2) reference lists of all selected trials; 3) conference abstracts (from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting, European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, and World Conference on Lung Cancer (WCLC)); 4) non-industry trial registries and results databases (WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP), ClinicalTrials.gov and European Union Clinical Trials Register); 5) industry trial registries and results databases; 6) regulatory agency online databases (US Food and Drug Administration and European Medicines Agency); 7) health technology assessment agencies; details in Appendix 3. We contacted trialists to request complete results for all trials identified as “completed” on ClinicalTrials.gov but without published results and for all trials with conference abstracts but no full-text articles (Appendix 4). The last search was conducted on May 2, 2016.

Selection of studies and extraction of data

Two investigators independently and in duplicate examined titles, abstracts and full-text articles to determine the eligibility of randomized trials (details in Appendix 5). Disagreements were discussed with a third author. All data were independently extracted by two authors who used a standardized form. In case of several reports pertaining to the same trial, we extracted data from the different sources, compared them and in case of discrepancies, gave priority to the first available source among regulatory agency reports, results posted at ClinicalTrials.gov, full-text articles, pharmaceutical reports and conference abstracts. The data extracted for each trial are listed in Appendix 6. We contacted trialists to request outcomes data unavailable from trial reports (Appendix 4). When attempts to retrieve data from trialists failed, we reconstructed individual survival patient data from published Kaplan-Meier curves based on an algorithm developed by Guyot and estimated hazard ratios with a Cox model (12)

Risk of bias within individual studies

Two investigators assessed the risk of bias using the risk of bias tool described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (13) (Appendix 7). Disagreements were discussed with a third author to reach consensus. A risk of bias table was completed for each included study and we also summarized the risks of bias across studies.

Networks of randomized evidence

We produced a series of diagrams to show the amount of evidence available globally and for each outcome (OS, PFS, OR, SAEs, QoL). Each node represents a treatment and each edge a treatment comparison. An edge connects two nodes when at least one RCT compared the two corresponding treatments. The node size is proportional to the total number of patients randomly allocated to the corresponding treatment across all RCTs available and the edge width is proportional to the total number of RCTs between the corresponding treatments. In multi-arm trials comparing one drug to two different doses of another drug, we considered only one treatment arm either those corresponding to the usual treatment dosage or those corresponding to the three weeks scheme of administration.

Data synthesis and analysis

Data were analyzed on an intent-to-treat basis: the analysis was based on the total number of randomly assigned participants. The treatment effect measure was the hazard ratio (HR) for survival outcomes and the odds ratio (OR) for OR and SAE. Both types of effect sizes were presented along with their 95% credible intervals (CrIs).

Qualitative synthesis. A network meta-analysis is valid if there are no important differences among the trials other than treatments being compared; so patients included in the network could be randomized to any of the treatments (14). We assessed clinical and methodological diversity by comparing summary characteristics of trials and study populations across the different pairwise comparisons between treatments. The assumption of transitivity was evaluated by comparing the distribution of the potential effect modifiers across the different pairwise comparisons.

Quantitative synthesis. First, we conducted pairwise random-effects meta-analyses (MAs) by synthesizing every treatment comparison with at least 2 trials (i.e., direct comparisons). Statistical heterogeneity was assessed by visual inspection of forest plots and by calculating

the I^2 statistic and between-trial variance τ^2 . Second, we analyzed the network of randomized trials using a random-effects model for NMA with a Bayesian approach to estimate the relative treatment effects for comparing each treatment to each other. We assumed a common estimate for the heterogeneity variance across the different comparisons and consistency between direct and indirect evidence. We chose non-informative priors and fitted the model using Markov chain Monte Carlo algorithms, executed using WinBUGS. We used 3 parallel chains and obtained 200 000 samples after 100 000-sample burn-in in each chain. To check convergence, we used the Gelman and Rubin diagnostic and trace plots. We generated the cumulative ranking probabilities, known as a “SURface under the Cumulative Ranking curve” (SUCRA) plot (15). We presented measures of ranking between treatments (median rank and associated 95% CrIs). All rankings used “docetaxel” as the reference group.

Choice of treatments presented in league table. We cannot provide all two by two comparisons between treatments, so for OS we represented the results of comparisons of each treatment versus placebo and versus the four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib and gefitinib). We then selected treatments which had a statistically significant benefit on OS versus placebo and we detailed their two by two comparisons. For PFS, we reported the two-by-two comparisons between treatments identified with an improvement on PFS compared to the four recommended treatments.

Inconsistency assessment. We fitted an inconsistency model whereby each of the contrasts for which direct evidence was available was estimated without assuming consistency (16). Comparison of the model fit (using the posterior deviance and the Deviance Information Criterion) between the consistency and inconsistency models provided an “omnibus” test of consistency.

Analyses involved R 3.0.2 (R Development Core Team, Vienna, Austria) and WinBUGS v1.4.3 (Imperial College and MRC, London, UK).

Results

Selection of trials

We selected 98 trials including 34,179 patients (Figure 1, Appendix 8 and 9). The results of 79 trials were published and 52 had results reported in other sources. The remaining 19 trials (19%) had unpublished results (Appendix 10). Eleven trials (11%) with missing outcome data could be included in the analysis after we retrieved data from authors and from KM curves (Appendix 11). In all, 90 trials had two arms, four compared three different treatments, and four trials compared two different dosages of a treatment to another treatment. Two eligible trials were not included in the quantitative analysis: the first was disconnected from the network (HANSHIN Oncology Group 0110, 2015) and the second was suspicious of research misconduct (Zhang, 2015) (17).

Characteristics of the 98 selected trials

Characteristics of included trials are presented in Table 1. There were mainly multi-center trial with an industrial funding, half were phase II. Patient were mainly male (63%) with a mean age of 61 years, 81% had stage IV, 77% were smokers and 9% had a PS of 2. Twenty six trials (27%) corresponding to 4,659 patients (14% of included patients) were performed in an Asian population. Among the 18 trials assessing Gefitinib, 14 (78%) were conducted in an Asian population. Among the 24 trials assessing pemetrexed, only 9 were performed in a population of patients with exclusively a non-squamous cell carcinoma.

Individual study characteristics were presented in Appendix 12. Some drugs were assessed with different administration schemes between trials, but they were considered equivalent (e.g., docetaxel 60mg/m² in asian population and docetaxel 75 mg/m² in Caucasian population). The results of individual included studies were shown in Appendix 13, Appendix 14 and Appendix 15.

Assessment of risk of bias in selected trials

The risk of bias assessment within included studies was reported in Appendix 16. The results of assessment of risk of bias across studies were presented in Appendix 17 through a risk of bias graph. Only 36 reports (37%) described an adequate random sequence generation and 28 (29%) an adequately concealed treatment allocation. Patients and care providers were blinded in 29% of trials, outcome assessors in 40%.

Networks of randomized evidence

Figure 2 shows the six network graphs of trials for all available evidence and then for each of the five outcomes. The four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib and gefitinib) have been thoroughly compared against each other. However, novel treatments have been compared against one comparator only, for instance immunotherapy against docetaxel or dual targeted therapies against erlotinib, given a complex network with a star-shaped network for three of the recommended treatments (docetaxel, pemetrexed and erlotinib). OS and OR were reported in almost all trials, PFS in 80% of trials whereas SAE was reported only in half of trials and QoL in only 17% of trials. Among the 44 trials not mentioning the total number of serious adverse events, 7 reported the number of grade 3-4 adverse events. The number of SAE is better reported in recent trials, especially for trials which have posted their results in clinicaltrials.gov.

Comparison of treatments

Overall survival

We directly compared available pairs of treatments in the selected RCTs using pairwise MA, and we reported characteristics of corresponding patients (Appendix 18). There was a statistically significant OS benefit for nivolumab and docetaxel+ramucirumab compared to docetaxel, and for pemetrexed+erlotinib compared to pemetrexed.

Sixteen treatments were significantly more effective than placebo in term of OS (Appendix 19). Nivolumab, pembrolizumab and erlotinib+cabozantinib had statistically significant benefit on OS versus the four recommended treatments (Table 2).

Figure 3 represented the median rank and its 95% CrIs for each treatment. Cabozantinib combined to erlotinib or alone, nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab were the five most effective treatments in terms of overall survival. The four recommended treatments were ranked in the 30th position and six treatments were ranked beyond placebo.

Progression free survival

For pairwise MAs, some combinations of treatments had a statistically significant benefit in term of PFS compared to a single reference treatment (Appendix 20). For NMA, two-by-two comparisons between treatments identified with an improvement on PFS compared to the four recommended treatments were reported in Appendix 21 and the treatments ranking in Appendix 22. The four recommended treatments were ranked around the 40th position. Cabozantinib alone or in combination, erlotinib in combination with fulvestrant or

figitumumab and docetaxel with selumetinib figured among the five best treatments in terms of PFS.

Secondary outcomes

Treatments ranking for OR and SAE were represented in Appendix 23 and 24. For OR, the uncertainty around the median rank was very important except for docetaxel+selumetinib and AXL1717 (the first and the last treatment, respectively). For SAE, there was also an important uncertainty in treatments ranking. Docetaxel+selumetinib seemed to be the most toxic treatment. SAE of cabozantinib or pembrolizumab was not reported yet. Nivolumab and atezolizumab seems less well tolerated than recommended treatments. The QoL analysis is not reported in this paper.

Inconsistency assessment

We found no evidence of global inconsistency in the network (Appendix 25). The consistency and inconsistency models had similar fit to the data.

Discussion

Our study provided a broad panorama on all available evidence for all second-line treatments assessed in advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR. Sixty second-line treatments of advanced NSCLC with EGFR wild-type or unknown status have been assessed in 98 RCTs (34,179 patients) up to May 2016. Contrary to the four reference treatments which were thoroughly compared against each other, the numerous novel treatments were only assessed to single comparator increasing only indirect evidence in the NMA. In terms of efficacy, the four reference treatments were ranked in the last third of treatments. For OS, we confirmed the superiority of immunotherapy with nivolumab and pembrolizumab in second-line setting.

The ASCO clinical practice guideline was elaborated through a literature review without performing a systematic review. Four treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib and gefitinib) have been recommended since 2009 with a restriction for pemetrexed to non-squamous histology subtype in 2015. While we found no difference between these treatments in terms of efficacy, they were ranked among the last third of treatments. This point questions the legitimacy of taking them as reference treatments in future trials. Nivolumab and pembrolizumab recently approved by the FDA were significantly more effective than the reference treatments in terms of OS (Table 2). However, docetaxel+ramucirumab and docetaxel+nintedanib also approved (only by the EMA for the second) did not show a better efficacy in terms of OS compared to reference treatments (Table 2). The other treatment with a significantly more important OS than the reference treatments was the combination of erlotinib to cabozantinib. Nevertheless, we were less confident in this result, because the data provided only from an abstract presented in ASCO meeting 2015 without any other publication or posted results afterwards. Results for safety were less reliable because only half of the trials reported safety outcomes. The combination of docetaxel and selumetinib was the first treatment in terms of response but also the first in terms of SAE. We did not perform QoL analysis because it was seldomly reported and various scales were used. As the numerous novel treatments were only assessed to single comparator, these trials contributed mainly to indirect evidence in the NMA. Therefore, the NMA results essentially reflect direct evidence.

We tried to be the more exhaustive as possible by screening multiple sources to identify unpublished trials: clinical trial registries, conference abstracts, regulatory agencies, industrial trial registries and health technology assessment agencies. A fifth of the included trials were not published. Once we have obtained a mapping of all existing trials, we tried to collect the

data results for our outcomes for each of the identified trial. We succeeded to include unpublished trials by retrieving the results from authors and published Kaplan-Meier curves, increasing the exhaustiveness of this review.

Our study has, however, several limitations. First, we considered all outcome results with the same level of evidence in the quantitative analysis whatever the type of sources they were extracted. For instance, data provided from conference abstracts and those from regulatory agencies were considered equally in terms of evidence level in the NMA. Nevertheless, we provided for each trial the list of reports referring to it and the risk of bias for each trial that allows adapting our confidence in the results. Second, when we analysed patient characteristics in the different trials, we observed some differences in terms of tumor histology (squamous versus non-squamous) or ethnicity (asian versus caucasian population) but without consequences in the transitivity at the global scale of the network. Indeed, one quarter of trials were trials selecting only patients with a specific histology subtype. These trials mainly concerned pemetrexed (9 trials over 23) and erlotinib (12 trials over 41). For pemetrexed, it is due to its restriction, in a second time, to non-squamous cell carcinoma. One quarter of trials included only an asian population. Gefitinib was particularly assessed in an asian population (14 trials over 18). Sub-group analyses will be performed to explore these points.

In second-line setting, we have shown that clinically important randomised evidence appeared rapidly, and that a median of two new treatments have been evaluated every four months in the past five years (11). Moreover, the NSCLC drug market will increase with a 10% annual growth approximately, in particular for immunotherapy (18). Only for second-line setting, we identified around twenty RCTs ongoing with a third evaluated immunotherapy in combination. Therefore, maintaining the network of trials up-to-date and the analyses by performing a live cumulative NMA in this given condition seems unavoidable

Conclusion

Our exhaustive systematic review of second-line treatments in EGFR wild-type or unknown status unknown advanced NSCLC identified 60 treatments assessed in 98 trials up to May 2016. Novel treatments were assessed against only one of the reference treatments given a star-shaped network of trials. Safety and patient reporting outcome were often not reported. We confirmed the predominant place of immunotherapy (nivolumab and pembrolizumab) and we highlighted the poor efficacy of the reference treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib

and gefitinib). Because of the high pace of evidence production in NSCLC, it is now unavoidable to summarize evidence with a live cumulative network meta-analysis as we recently proposed.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):505–27.
3. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 14;
4. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3488–515.
5. Créquit P, Trinquart L, Yavchitz A, Ravaud P. Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: the example of lung cancer. *BMC Med*. 2016;14:8.
6. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009 Sep;12(6):996–1003.
7. Popat S, Mellemaard A, Fahrback K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(3):409–20.
8. Protocol template for a Cochrane intervention review that compares multiple interventions. 2014 Mar 18; Available from: <http://methods.cochrane.org/cmi/sites/methods.cochrane.org.cmi/files/uploads/Protocol%20for%20Cochrane%20Reviews%20with%20Multiple%20Interventions.pdf>
9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 2;162(11):777–84.
10. 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 Feb 2;92(3):205–16.
11. Créquit P, Trinquart L, Ravaud P. Live cumulative network meta-analysis: protocol for second-line treatments in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011841.
12. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
14. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A

- Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):129–40.
15. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011 Feb;64(2):163–71.
 16. Dias S, Welton N, Sutton A, Caldwell D, Lu G, Ades A. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials. 2013;641–56.
 17. Elia N, von Elm E, Chatagner A, Pöpping DM, Tramèr MR. How do authors of systematic reviews deal with research malpractice and misconduct in original studies? A cross-sectional analysis of systematic reviews and survey of their authors. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010442.
 18. Nawaz K, Webster RM. The non-small-cell lung cancer drug market. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Apr 1;15(4):229–30.

Table 1: Trials and patients characteristics for 98 randomized controlled trials of second-line treatments in NSCLC EGFR wild-type or unknown (34 179 patients)

Trial characteristics	Number of trials (%)
<i>Study phase</i>	
II	49 (50)
III	48 (49)
Unclear	1 (1)
<i>Number of centers</i>	
Multi-center	82 (84)
Single-center	7 (7)
Unclear	9 (9)
<i>Funding source</i>	
Industry	66 (68)
Non-industry	11 (11)
Both	2 (2)
Not reported	19 (19)
<i>Number of publications per year*</i>	3 [2-12] (1-20)
<i>Number of patients**</i>	168 (14-1692)
<i>Line therapy</i>	
Second-line only	50 (51)
Second- and third-line	38 (39)
Proportion of patients in 3 rd line**	13% (0-73)
Not specified	10 (10)
Population characteristics	
<i>Geographic origin</i>	
Majority of Western patients [□]	52 (53)
Asian population only	26 (27)
Not specified	20 (20)
Proportion of Asian patients**	39% (0-100)
<i>Trials in specific histology subtype</i>	
Non squamous cell carcinoma	20 (20)
Squamous cell carcinoma (SCC)	4 (4)
Proportion of patients with SCC**	25% (0-100)
<i>Molecular characteristics at baseline</i>	
Unknown status for EGFR	90 (92)
EGFR wild-type	6 (6)
KRAS mutation	2 (2)
Patient characteristics**	
Age, years	61 (48-69)
Male	63% (14-100)
Stage IV	81% (40-100)
Patients PS 2	9% (0-41)
Former or current smoker	77% (0-100)
Patients receiving second-line treatment	85% (26-100)

* median [Q1-Q3] (range), ** mean over trials (range), [□] >= 60% of Caucasian patients

Table 2: Pairwise Meta-analyses (MA) and network MA (NMA) for the selected treatments for overall survival







Placebo	0.56 [0.35-0.88]		0.73[0.6-0.87]	0.89[0.77-1.02]																
0.8[0.67-0.95]	Docetaxel	1.05[0.88-1.26]	1.06[0.76-1.48]	1.02[0.93-1.11]	0.68[0.55-0.83]	0.71[0.58-0.88]	0.73[0.53-0.99]	0.94[0.83-1.05]	0.86[0.75-0.98]							0.81[0.48-1.36]				0.91[0.8-1.04]
0.84[0.69-1.02]	1.05[0.91-1.22]	Pemetrexed	0.92[0.74-1.14]	1.07[0.78-1.47]																
0.82[0.7-0.96]	1.02[0.89-1.19]	0.98[0.84-1.14]	Erlotinib	1.03[0.83-1.29]											0.81[0.69-0.95]	0.59[0.35-0.99]	0.44[0.24-0.80]		0.95[0.84-1.08]	0.72[0.5-1.04]
0.84[0.7-0.97]	1.04[0.93-1.17]	0.99[0.85-1.16]	1.02[0.88-1.17]	Gefitinib																
0.54[0.41-0.7]	0.68[0.55-0.83]	0.65[0.5-0.83]	0.66[0.51-0.84]	0.65[0.51-0.82]	Nivolumab															
0.57[0.41-0.78]	0.71[0.54-0.93]	0.68[0.5-0.92]	0.69[0.51-0.94]	0.68[0.51-0.91]	1.05[0.75-1.48]	Pembrolizumab														
0.59[0.39-0.86]	0.73[0.51-1.04]	0.7[0.47-1.02]	0.71[0.48-1.05]	0.7[0.48-1.02]	1.08[0.72-1.63]	1.03[0.65-1.6]	Atezolizumab													
0.75[0.56-0.98]	0.94[0.76-1.17]	0.9[0.69-1.16]	0.92[0.7-1.18]	0.9[0.71-1.15]	1.39[1.03-1.89]	1.32[0.93-1.85]	1.28[0.85-1.96]	Doc+Nin												
0.69[0.51-0.91]	0.86[0.69-1.08]	0.82[0.62-1.07]	0.84[0.64-1.09]	0.83[0.64-1.06]	1.27[0.94-1.72]	1.2[0.85-1.72]	1.18[0.78-1.79]	0.92[0.67-1.24]	Doc+Ram											
0.66[0.49-0.88]	0.83[0.63-1.1]	0.79[0.59-1.05]	0.81[0.63-1.03]	0.8[0.6-1.06]	1.22[0.88-1.75]	1.16[0.79-1.73]	1.14[0.72-1.79]	0.88[0.62-1.26]	0.96[0.68-1.39]	Afatinib										
0.48[0.27-0.86]	0.6[0.34-1.06]	0.58[0.32-1.02]	0.59[0.34-1.02]	0.58[0.33-1.02]	0.89[0.48-1.64]	0.85[0.45-1.59]	0.83[0.42-1.61]	0.64[0.35-1.18]	0.7[0.38-1.3]	0.73[0.39-1.32]	XL184									
0.36[0.19-0.69]	0.45[0.24-0.86]	0.43[0.23-0.82]	0.44[0.24-0.82]	0.43[0.23-0.83]	0.67[0.34-1.32]	0.63[0.32-1.27]	0.62[0.3-1.28]	0.48[0.24-0.95]	0.52[0.27-1.04]	0.54[0.28-1.06]	0.75[0.41-1.35]	Eri+XL184								
0.65[0.42-0.99]	0.81[0.55-1.19]	0.77[0.51-1.17]	0.79[0.52-1.2]	0.78[0.52-1.16]	1.2[0.78-1.85]	1.14[0.72-1.82]	1.11[0.66-1.85]	0.86[0.56-1.33]	0.94[0.61-1.47]	0.98[0.61-1.59]	1.33[0.67-2.7]	1.79[0.85-3.7]	Doc+Sel							
0.77[0.6-0.97]	0.96[0.77-1.2]	0.92[0.73-1.15]	0.94[0.79-1.11]	0.92[0.74-1.15]	1.43[1.05-1.92]	1.35[0.95-1.92]	1.32[0.86-2]	1.02[0.75-1.39]	1.11[0.81-1.54]	1.16[0.86-1.54]	1.59[0.89-2.86]	2.13[1.11-4]	1.19[0.76-1.85]	Eri+Tivantinib						
0.59[0.38-0.92]	0.74[0.48-1.15]	0.7[0.45-1.1]	0.72[0.48-1.09]	0.71[0.46-1.1]	1.09[0.67-1.79]	1.03[0.62-1.72]	1.01[0.57-1.79]	0.78[0.49-1.28]	0.85[0.53-1.41]	0.88[0.55-1.43]	1.22[0.61-2.44]	1.64[0.77-3.45]	0.9[0.51-1.64]	0.76[0.49-1.2]	Eri+R1507					
0.73[0.55-0.95]	0.91[0.74-1.12]	0.87[0.67-1.11]	0.89[0.69-1.14]	0.87[0.69-1.1]	1.35[1.01-1.82]	1.28[0.9-1.79]	1.25[0.83-1.89]	0.97[0.72-1.3]	1.05[0.78-1.43]	1.1[0.77-1.56]	1.52[0.82-2.78]	2[1.03-4]	1.12[0.72-1.72]	0.94[0.7-1.28]	1.23[0.76-2]	Doc+Van				

Only treatments with a statistically significant benefit on OS versus placebo were mentioned in this league table.

Doc: docetaxel; Erl: erlotinib; Nin: nintedanib; Ram: ramucirumab; Sel: selumetinib, Van: vandetanib, XL184: cabozantinib.

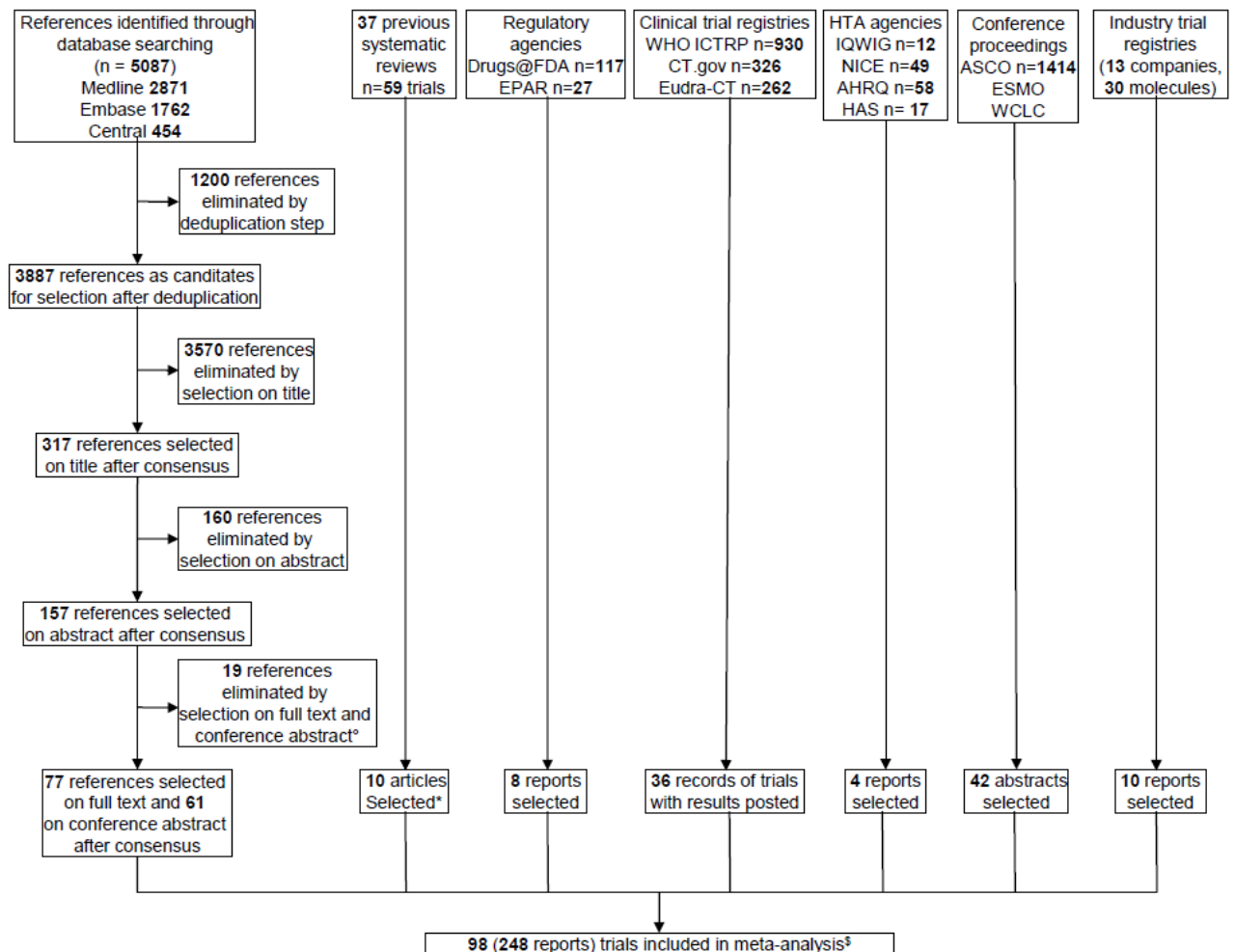
Treatments are reported in the diagonal. Data are hazard ratio (HRs) with 95% credible intervals. Above the diagonal, results of the pairwise MAs are reported; HRs compared the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Below the diagonal, results of the NMA are reported; HRs compared the row-defining treatment versus the column-defining treatment. Significant results are in bold.

 >=2 trials included in MAs

Drug class  Monochemotherapy  Chemotherapy+Targeted therapy  Placebo
 Targeted therapy  Dual targeted therapy  Immunotherapy

Figures

Figure 1: Flow diagram of the study selection for second-line treatments in advanced non-small cell lung cancer EGFR wild-type or unknown status



° Details in Appendix 8

* Additional articles not identified by searching bibliographical databases

§ 5 trials (10 reports) with chemotherapy (i.e. docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion

The last search for randomized trials was conducted on May 2, 2016.

Figure 2: Network graphs of trials assessing second-line treatments in advanced non-small cell lung cancer EGFR wild-type or unknown status

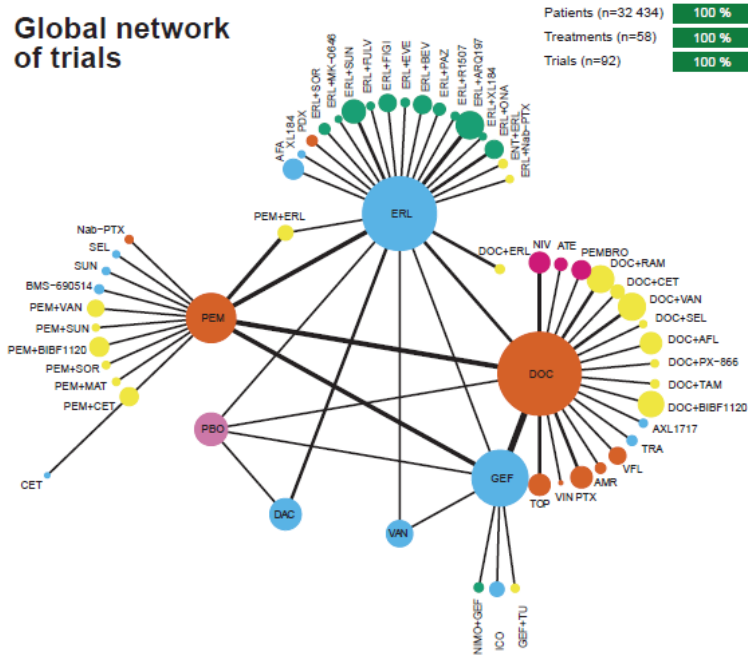
The 5 trials with chemotherapy (i.e. docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion and the HANSHIN Oncology Group 0110 trial were not represented in the network of trials.

Thickness of connecting lines indicates the number of available comparisons. The size of each node is proportional to the number of patients allocated to the corresponding treatment.

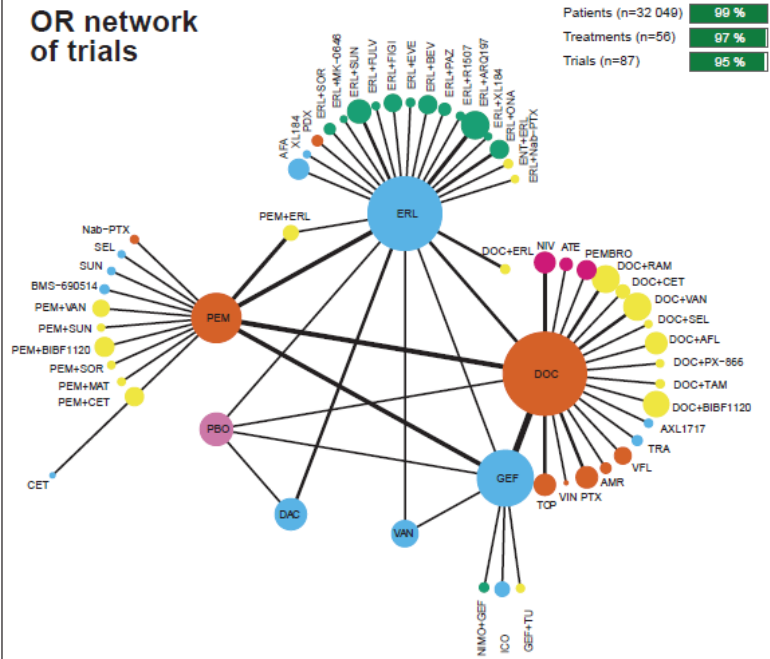
AFA: Afatinib; AFL: Aflibercept; AMR: Amrubicin; ARQ197: Tivantinib; ATE: Atezolizumab; BEV: Bevacizumab; BIBF1120: Nintedanib; CET: Cetuximab; DAC: Dacomitinib; DOC: Docetaxel; ERL: Erlotinib; EVE: Everolimus; FIGI: Figitumumab; FULV: Fulvestrant; GEF: Gefitinib; ICO: Icotinib; MAT: Matuzumab; MK-0646: Dalotuzumab; Nab-PTX: Nab- Paclitaxel; NIMO: Nimotuzumab; NIV: Nivolumab; ONA: Onartuzumab; PAZ: Pazopanib; PBO: Placebo; PDX: Pralatrexate; PEM: Pemetrexed; PEMBRO: Pembrolizumab; PTX: Paclitaxel; RAM: Ramucirumab; SEL: Selumetinib; SOR: Sorafenib; SUN: Sunitinib; TAM: Tamoxifen; TOP: Topotecan; TRA: Trametinib; TU: Tegafur-uracil; VAN: Vandetanib; VFL: Vinflunine; XL184: Cabozantinib

The last search for randomized trials was conducted on May 2, 2016.

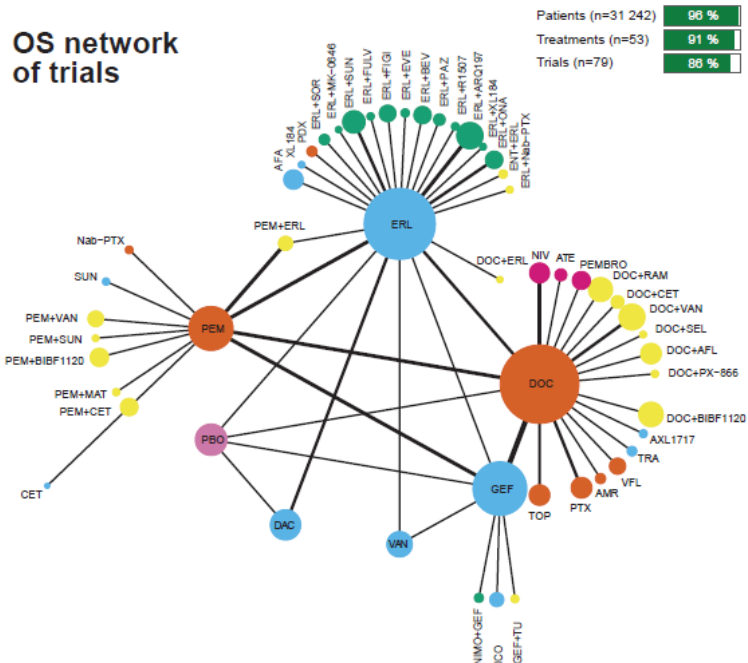
Global network of trials



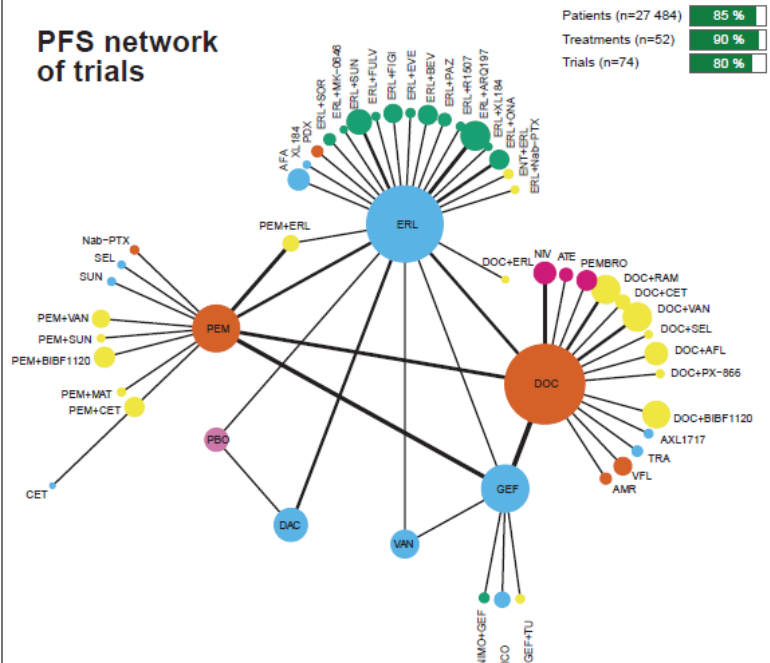
OR network of trials



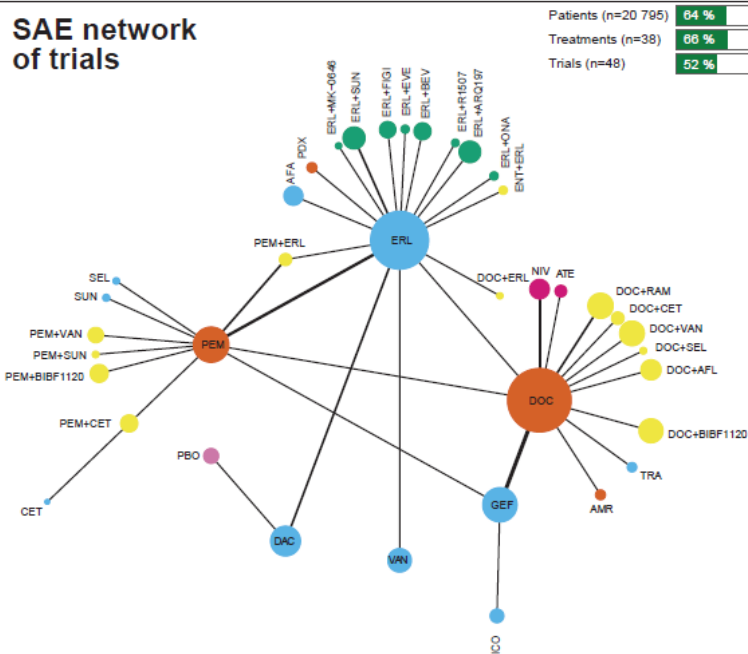
OS network of trials



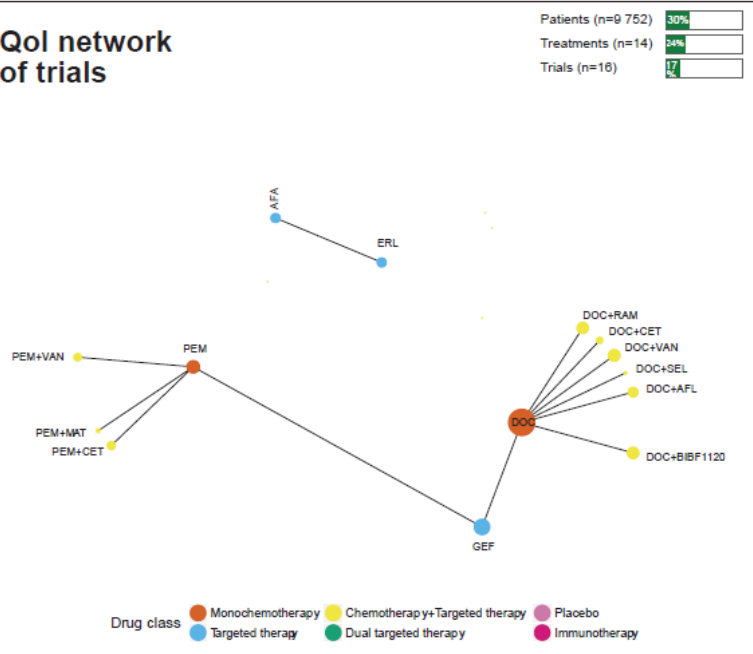
PFS network of trials



SAE network of trials



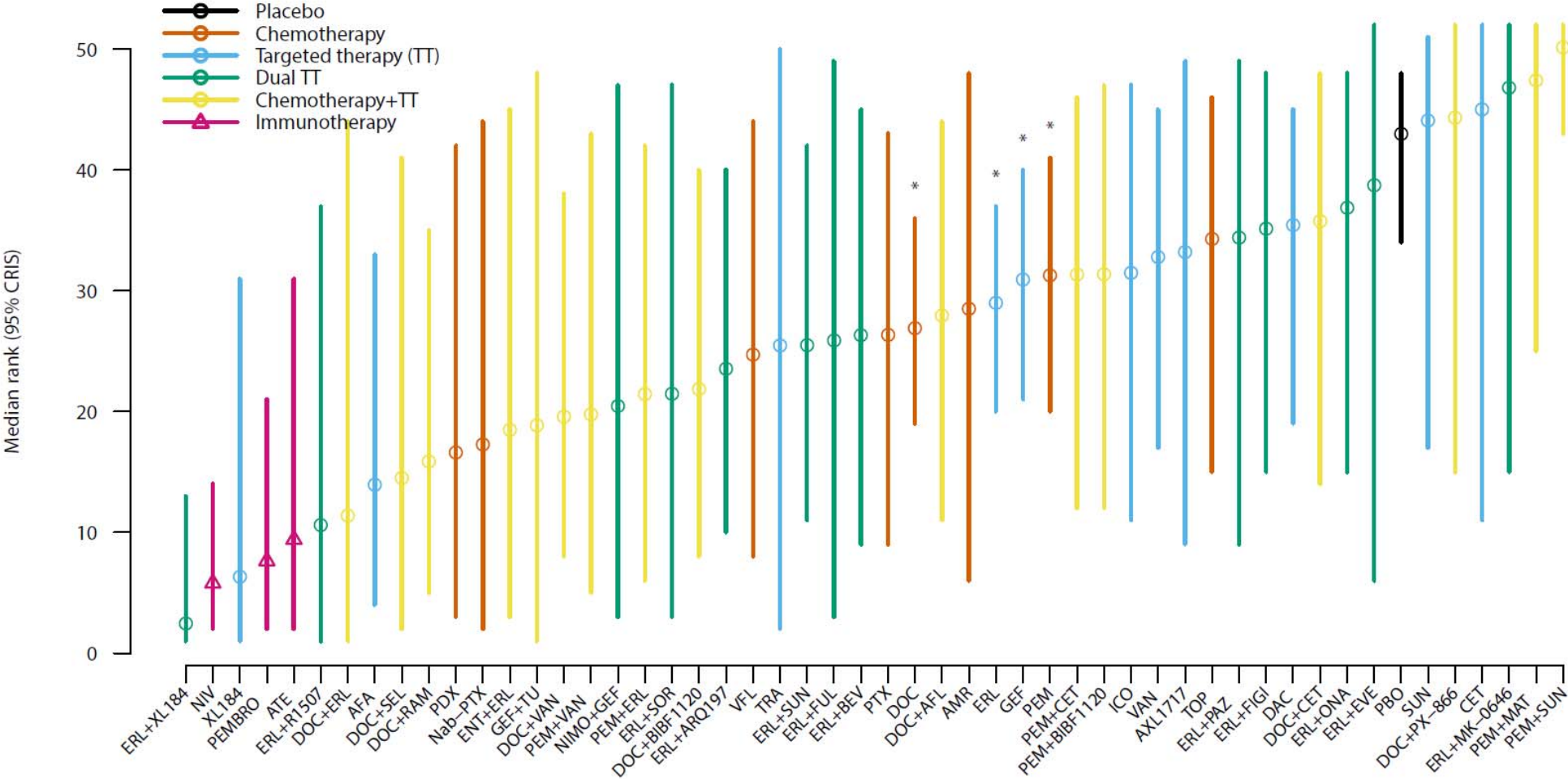
QoL network of trials



Drug class
● Monochemotherapy ● Chemotherapy+Targeted therapy ● Placebo
● Targeted therapy ● Dual targeted therapy ● Immunotherapy

Figure 3: Median rank of each treatment and their 95% credible interval for OS

*corresponding to the four recommended treatments



5. Discussion et perspectives

5.1. Discussion

Principaux résultats

A partir de l'exemple des traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non muté pour EGFR ou de statut inconnu, nos travaux ont mis en évidence l'échec du système actuel de synthèse de données à fournir une vision globale de l'ensemble des traitements pour une question clinique précise. Il est donc nécessaire de changer de paradigme afin d'améliorer le système de synthèse de la preuve disponible, et de réduire le gâchis de la recherche (128). A cette fin, nous avons développé une nouvelle forme de synthèse de la preuve disponible au cours du temps, la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique.

Cette nouvelle approche offre à la fois : 1) un panorama exhaustif des preuves disponibles au niveau des traitements et des essais pour une question clinique donnée avec la visualisation des réseaux d'essais; et 2) la possibilité d'une synthèse quantitative par des méta-analyses conventionnelles et une méta-analyse en réseau. Ce concept est très novateur par la création et l'implication d'une communauté de chercheurs, la mise en place d'une stratégie de recherche élargie afin de couvrir en permanence l'ensemble des traitements disponibles y compris les nouveaux traitements, l'application de sciences participatives via un site internet dédié et enfin la promotion du partage de données via un libre accès à l'ensemble des étapes et aux résultats de l'analyse.

Toutefois, cette nouvelle approche requière une évolution conceptuelle du système de synthèse des données. Le paradigme actuel repose sur des équipes indépendantes de petite taille travaillant sur certains traitements d'une maladie donnée avec un investissement ponctuel « one-shot ». Nous avons proposé la constitution d'une communauté de chercheurs s'intéressant à l'ensemble des traitements disponibles pour une maladie donnée et s'engageant à fournir à la fois la synthèse initiale et les mises à jour. En effet, la recherche clinique ne peut plus se permettre l'approche « one-off » des revues systématiques avec la construction et la déconstruction répétées d'équipes temporaires effectuant des revues systématiques (129). De plus, ne pas poursuivre l'investissement initial d'une revue systématique et ne pas réaliser de mises à jour n'a pas de sens et représente un immense gâchis. Notre approche, via la création d'une communauté de chercheurs et l'application du crowdsourcing, facilite le processus de mise à jour. Des méthodes automatisées sont en train d'être développées et pourront à l'avenir faciliter la réalisation de méta-analyses en réseau cumulatives et dynamiques (123,130–143).

Cette nouvelle approche nécessite un effort de coordination et de collaboration au sein de la communauté de recherche internationale en charge de la synthèse des données. Nous sommes convaincus que les organisations internationales, particulièrement la Collaboration Cochrane, pourraient jouer un rôle de leader dans la promotion de cette nouvelle façon de penser et de réaliser la synthèse des données.

Nous sommes conscients qu'ils existent de nombreux challenges à surmonter pour passer à une approche de ce type et à la faire accepter par la communauté scientifique, car elle va à l'encontre du fonctionnement académique actuel prônant le « publish or perish » (144–147). En effet, cette nouvelle approche nécessite d'adapter le système de publication à ces nouveaux formats de synthèse en ligne, d'établir des règles pour définir les auteurs, de trouver un système de compensations de ses auteurs, et de repenser le système de peer review (par exemple une peer review après publication). Néanmoins, ce nouveau concept représente la seule opportunité pour éviter que de nombreux traitements ne soient exclus de la synthèse des connaissances (notamment tous les nouveaux traitements). Dans son commentaire sur notre premier papier, Vandvik considère la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique comme un changement paradigmatique pour les revues systématiques (119).

Implications

Les différentes applications de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique sont : 1) un outil de synthèse et de diffusion de la preuve disponible; 2) un outil pour améliorer la qualité de la recherche ; et enfin 3) un outil de promotion du partage de données.

1) un outil de synthèse et de diffusion de la preuve disponible

La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique s'inscrit dans le programme de « Comparative Effectiveness Research » et pourra ainsi faciliter la rédaction de recommandations pour la pratique clinique (148,149). Ce nouvel outil accessible à tous gratuitement fournira à chaque instant une synthèse à jour de la totalité des données disponibles (traitements et essais cliniques) pour une maladie donnée. Elle permettra ainsi de répondre aisément à la principale question des patients et des cliniciens, à savoir quels sont les meilleurs traitements. Cet outil pourra aider les patients à comprendre les décisions thérapeutiques les concernant et ainsi à mieux les accepter, et guidera les choix thérapeutiques

des cliniciens. Les connaissances scientifiques évoluent en permanence rendant difficile l'élaboration de recommandations (150). Or, la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique, en permettant une surveillance continue des nouvelles données et en fournissant en permanence une synthèse de la preuve disponible, pourra aisément donner lieu à des recommandations.

2) un outil pour améliorer la qualité de la recherche

En plus d'être un outil de diffusion des connaissances, la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique offre la possibilité d'un regard critique sur la qualité de la recherche grâce à l'analyse des études publiées. En effet, les auteurs de revues systématiques analysent la qualité méthodologique des essais et la validité de leurs résultats. Ils peuvent contacter les auteurs des essais en cas de données manquantes ou de résultats suspects. Par exemple dans notre méta-analyse en réseau, nous avons exclu une étude suspecte de résultats frauduleux et en raison de l'absence de réponse des auteurs à nos sollicitations. L'étude d'Elia publiée récemment dénonçait la complicité des auteurs de revues systématiques ne mentionnant pas clairement les essais randomisés suspects de fraude (151). En effet, sept revues (6%) sur les 118 identifiées dans son échantillon étaient suspectes de résultats frauduleux, mais seulement deux revues le signifiaient clairement. De même, l'analyse des critères de jugement utilisés dans les essais inclus pourra guider le choix des critères de jugement des futurs essais afin de les homogénéiser et d'améliorer la qualité des futures méta-analyses en réduisant leur hétérogénéité.

L'analyse des réseaux d'essais pourra aussi permettre d'améliorer l'agenda de la recherche. Cette démarche s'inscrit dans le concept de « global evidence mapping initiative » décrit par Bragge et qui consiste à cartographier l'ensemble de la recherche dans un domaine donné (152). Cette synthèse pourra permettre de réduire le gâchis de la recherche, en identifiant les manques de la recherche et en définissant les axes prioritaires. Elle aidera les décideurs en santé à planifier et à prioriser les futurs essais, à mieux évaluer le bénéfice de chaque traitement comparativement aux autres traitements disponibles afin de décider de leur tarification et de leur remboursement. Dans le même esprit, Naci avait proposé de réaliser des méta-analyses en réseau prospectives au moment de l'approbation des médicaments par la FDA ou l'EMA afin de pouvoir comparer les nouveaux traitements à ceux existants (153). Les financeurs pourront aussi mieux octroyer les fonds alloués à chaque projet en jugeant de leur pertinence par rapport à la preuve scientifique disponible.

Enfin, ce nouveau concept pourra aider les chercheurs à justifier le rationnel scientifique d'un nouvel essai randomisé (154,155). En effet, la revue Lancet a exigé aux auteurs d'essais contrôlés randomisés de resituer leurs résultats en réalisant une revue systématique pour la question traitée (156). Elle pourrait même aider à évaluer si l'essai en question aura une puissance suffisante pour changer les résultats de la méta-analyse mise à jour (157).

3) un outil de promotion du partage des données

Depuis quelques années, la notion de sciences ouvertes (en anglais, open science or open research) est apparue favorisant le partage des données (en anglais, data sharing), la libre accessibilité aux données des études dans le but d'augmenter la transparence et de réduire le gâchis de la recherche. Le concept de propriété des données de la recherche est en train d'évoluer progressivement. Suite à un nombre croissant d'appels en faveur du partage de données, les mentalités sont en train d'évoluer notamment pour le cas particulier des essais randomisés (158–160). Le comité international des éditeurs de journaux médicaux (ICMJE) a proposé en 2016 de demander aux auteurs souhaitant publier des essais cliniques de fournir les données anonymisées de leur essai comme condition nécessaire à une publication. PLoS Medicine exige que les auteurs fournissent leurs données, le BMJ l'exige en cas de demande uniquement et BMC Medicine l'encourage fortement (161). Les inquiétudes de certains chercheurs évoquées par rapport au partage de données sont : 1) la crainte d'analyses erronées des données partagées ; 2) la perte de la capacité à publier ; 3) le risque d'identification des patients ; 4) les besoins en ressources humaines, technologiques et financières ; et 5) la nécessité de consentements additionnels (162). La méta-analyse en réseau cumulative et dynamique s'inscrit pleinement dans cette optique de partage des données. En effet, son objectif n'est pas de publier un article ponctuel dans un journal médical mais de décrire et fournir en permanence et en accès libre les détails de la méthode et l'ensemble des résultats avec un espace de discussion entre les auteurs et les utilisateurs.

5.2. Perspectives

Les différents projets de recherche découlant de cette thèse sont associés à chacune des trois applications précédemment décrites.

Le premier projet consiste à réaliser une méta-analyse en réseau cumulative de façon à décrire l'évolution de la synthèse de la preuve disponible au cours du temps pour la question des traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu. Elle a pour but de suivre l'évolution de l'estimation de l'effet traitement commun en introduisant en théorie un par un les essais dans la méta-analyse en réseau. Toutefois, en raison des 98 essais identifiés dans notre réseau, nous avons décidé de regrouper les essais publiés la même année et de suivre l'évolution de l'estimation de l'effet traitement commun par année de 2009 à 2016. Au fil de l'accumulation des essais, le résultat devrait se stabiliser et l'intervalle de confiance diminuer d'amplitude. Il sera ainsi possible de déterminer le moment où l'effet traitement de chaque molécule est devenu statistiquement significatif et de le comparer au moment où la thérapeutique étudiée est devenue un traitement standard. Nous comparerons les résultats obtenus aux recommandations pour la pratique clinique émises par l'ASCO ; ces dernières ayant été élaborées à partir d'une revue de la littérature non systématique et d'avis d'experts. Nous pourrions ainsi évaluer s'il y a un bénéfice à considérer la totalité de la preuve disponible via un réseau d'essais exhaustif pour guider les choix thérapeutiques en pratique clinique comparativement aux recommandations. Par exemple, concernant les traitements du glaucome, Rouse a montré que si une méta-analyse en réseau cumulative avait été réalisée, les prostaglandines auraient pu être considérées comme le traitement de référence sept ans plus tôt par rapport aux recommandations. Nous verrons s'il en est de même pour notre question.

Le deuxième projet a pour but d'étudier la façon dont sont rapportés les critères de jugement au cours du temps. L'objectif de notre premier papier était de quantifier l'information non prise en compte par l'ensemble des revues systématiques considérée collectivement (en terme d'essais, de traitements, de comparaison de traitements et de patients) en s'intéressant aux traitements de deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non mutés pour EGFR ou de statut inconnu. Nous allons désormais effectuer cette analyse au niveau des critères de jugement. Les cinq critères de jugement considérés seront la réponse

objective, la survie globale, la survie sans progression, le nombre d'événements indésirables graves et la qualité de vie. Pour cela, nous allons construire l'ensemble des réseaux d'essais de la preuve disponible par année de 2009 à 2016 globalement et pour chaque critère de jugement. Nous calculerons ensuite la proportion d'information manquante pour chaque critère de jugement en termes d'essais, de traitements et de patients au cours du temps. Nous pourrions ainsi analyser la géométrie des réseaux au cours du temps afin de rendre compte de l'agenda de la recherche. Nous regarderons s'il existe une modification du choix du traitement comparateur dans les études. Les critères de jugement non rapportés dans les essais randomisés ne peuvent pas être inclus dans la méta-analyse. Nous montrerons ainsi l'ampleur des progrès à faire pour que la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique puisse être la plus informative possible pour tous les critères de jugement. En effet, il est important de rapporter en plus des critères d'efficacité des traitements les critères de jugement pertinents pour le patient, à savoir la toxicité des traitements et leur retentissement sur la qualité de vie des patients.

Une meilleure accessibilité aux données et aux résultats des essais randomisés faciliterait la réalisation de la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique, notamment par la création de plateforme de partage de données. Notre troisième projet s'inscrit dans cette optique et a pour but de créer une banque de données en oncologie thoracique. La première étape de ce projet est de créer un consortium de partage de données pour les essais menés en oncologie thoracique afin de collecter sur une plateforme les résultats des essais conduits par les auteurs acceptant de partager leurs données. Il faut tout d'abord établir les procédures administratives définissant les aspects organisationnels, c'est-à-dire définir les partenaires: 1) un comité de pilotage qui supervisera l'accès et l'utilisation des données et réglera le partage des données ; 2) les fournisseurs de données à savoir les auteurs correspondants des études incluses ; 3) un coordinateur assurant la liaison entre le comité de pilotage et les fournisseurs de données ; 4) les utilisateurs autorisés à accéder et à utiliser les données partagées. Deuxièmement, il faudra détailler l'agrément du partage de données à savoir définir : 1) les missions des différents partenaires ; 2) les modalités de délivrance des données ; 3) les modalités de traitement des données : vérification de la validité des données, accord des comités/autorités ; 4) les obligations de la banque en terme de confidentialité et de sécurité des données; et 5) le détail des règles de publication. Il faudra aussi préciser les aspects techniques tels les modalités de récupération des données (format, grille d'extraction type) et les modalités de stockage des données afin qu'elles soient sécurisées et anonymisées. Dans un

premier temps, ce consortium de partage de données pourrait être proposé aux groupes investis en oncologie thoracique en France, par exemple les groupes coopérateurs, avant d'être étendue à l'échelle européenne, par exemple par l'intermédiaire du groupe Cochrane cancer du poumon.

5.3. Conclusion

Face à l'échec du système actuel de synthèse de la preuve disponible à fournir un panorama exhaustif et à jour, nous avons développé une nouvelle forme de synthèse des données : la méta-analyse en réseau cumulative et dynamique.

Cette nouvelle approche incite à changer d'échelle en passant d'une réflexion au niveau « essai » à une réflexion au niveau « réseau d'essais ». L'objectif est de faire avancer la science et les connaissances de façon plus cohérente en pensant dans un réseau, c'est-à-dire en tenant compte de la preuve disponible à l'instant t pour construire la preuve de l'instant $t+1$. La mise en place et la pérennisation de ce concept requièrent la création de communautés de chercheurs en charge de chaque question clinique.

La prochaine étape est de démontrer la faisabilité de cette approche grâce à notre étude preuve de concept appliquée aux traitements de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules. Enfin, l'ultime challenge sera son acceptation par la communauté scientifique en charge de la synthèse de la preuve disponible.

Bibliographie

1. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948;2(4582):769–82.
2. Ioannidis JPA. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ*. 2009;181(8):488–93.
3. Cochrane A. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. In: London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1972.
4. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010 Sep;7(9):e1000326.
5. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
6. Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic Reviews in Health Care: meta-analysis in context* [Internet]. *BMJ Books*; 2001 [cited 2016 Jul 11]. p. i–xiii. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/9780470693926.fmatter/summary>
7. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315(7121):1533–7.
8. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ*. 1997;315(7119):1371–4.
9. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309(6954):597–9.
10. Egger M, Juni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2003;7(1):1–76.
11. Royle P, Milne R. Literature searching for randomized controlled trials used in Cochrane reviews: rapid versus exhaustive searches. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(4):591–603.
12. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000;356(9237):1228–31.
13. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323(7303):42–6.
14. Juni P, Tallon D, Egger M. ‘Garbage in- garbage out’? Assessment of the quality of controlled trials in meta-analyses published in leading journals. *Proceedings of the 3rd symposium on systematic reviews: beyond the basics*; St Catherine's College, Oxford; 2000;19.

15. Bailey KR. Generalizing the results of randomized clinical trials. *Control Clin Trials*. 1994;15(1):15–23.
16. Flather M, Delahunty N, Collinson J. Generalizing results of randomized trials to clinical practice: reliability and cautions. *Clin Trials*. 2006;3(6):508–12.
17. Glasziou P, Guyatt GH, Dans AL, Dans LF, Straus S, Sackett DL. Applying the results of trials and systematic reviews to individual patients. *ACP J Club*. 1998 Dec;129(3):A15-16.
18. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: ‘to whom do the results of this trial apply?’ *Lancet*. 2005;365(9453):82–93.
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
20. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
21. Yang Z-Y, Liu L, Mao C, Wu X-Y, Huang Y-F, Hu X-F, et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD009948.
22. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60.
23. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–58.
24. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002;21(11):1559–73.
25. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998;316(7124):61–6.
26. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252–60.
27. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(2):107–15.
28. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won’t go away. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703:135-146-148.
29. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*. 1992;267(3):374–8.

30. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):MR000006.
31. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ.* 2001;323(7304):101–5.
32. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1119–29.
33. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(10):1046–55.
34. Von Elm E, Röllin A, Blümle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(13–14):197–203.
35. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.
36. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ.* 1997;315(7109):640–5.
37. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA.* 1998;279(4):281–6.
38. Gøtzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(5):429–32.
39. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ.* 1997;315(7109):635–40.
40. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991;337(8746):867–72.
41. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet.* 1997;350(9074):326–9.
42. Gøtzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;295(6599):654–6.
43. Kjaergard LL, Gluud C. Citation bias of hepato-biliary randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(4):407–10.
44. Chan A-W, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ.* 2005;330(7494):753.

45. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291(20):2457–65.
46. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010;340:c365.
47. ICMJE. Obligation to Register Clinical Trials. 2011; Available from: <http://www.icmje.org/>. Last accessed 2016 July 17.
48. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DAB. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA*. 2007;297(19):2112–20.
49. Zarin DA, Tse T. Medicine. Moving toward transparency of clinical trials. *Science*. 2008;319(5868):1340–2.
50. Gotzsche PC. Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients. *BMJ*. 2000;321(7261):585–6.
51. Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279–301.
52. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JPA. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):544–53.
53. Lathyris DN, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JPA. Industry sponsorship and selection of comparators in randomized clinical trials. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(2):172–82.
54. Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. *JAMA*. 2011;305(17):1786–9.
55. Estellat C, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):237–44.
56. Rizos EC, Salanti G, Kontoyiannis DP, Ioannidis JPA. Homophily and co-occurrence patterns shape randomized trials agendas: illustration in antifungal agents. *J Clin Epidemiol*;64(8):830–42.
57. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(24):1780–91.
58. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2013;33(5):597–606.
59. Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS Health Technol Assess*. 2009;5:Doc09.

60. Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):130–7.
61. Mills EJ, Ioannidis JPA, Thorlund K, Schünemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(12):1246–53.
62. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
63. Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(5):455–63.
64. Alkhafaji AA, Trinquart L, Baron G, Desvarieux M, Ravaud P. Impact of evergreening on patients and health insurance: a meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants. *BMC Med.* 2012;10:142.
65. Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003;326(7387):472.
66. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med.* 1996;15(24):2733–49.
67. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21(16):2313–24.
68. Stijnen T, Hamza TH, Ozdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat Med.* 2010;29(29):3046–67.
69. Jones B, Roger J, Lane PW, Lawton A, Fletcher C, Cappelleri JC, et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat.* 2011;10(6):523–31.
70. Senn S, Gavini F, Magrez D, Scheen A. Issues in performing a network meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(2):169–89.
71. Tan SH, Bujkiewicz S, Sutton A, Dequen P, Cooper N. Presentational approaches used in the UK for reporting evidence synthesis using indirect and mixed treatment comparisons. *J Health Serv Res Policy.* 2013;18(4):224–32.
72. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(2):163–71.
73. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K, Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med.* 2011;9:79.

74. Trinquart L, Abbé A, Ravaud P. Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PloS One*. 2012;7(4):e35219.
75. Sampson M, Shojania KG, Garritty C, Horsley T, Ocampo M, Moher D. Systematic reviews can be produced and published faster. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(6):531–6.
76. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*. 2007;147(4):224–33.
77. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002028.
78. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(2):240–8.
79. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327(4):248–54.
80. Cucherat M, Boissel JP. Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques [Internet]. [cited 2016 Oct 17]. Available from: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>
81. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9450):2021–9.
82. Featherstone RM, Dryden DM, Foisy M, Guise J-M, Mitchell MD, Paynter RA, et al. Advancing knowledge of rapid reviews: an analysis of results, conclusions and recommendations from published review articles examining rapid reviews. *Syst Rev*. 2015;4:50.
83. Hartling L, Guise J-M, Kato E, Anderson J, Belinson S, Berliner E, et al. A taxonomy of rapid reviews links report types and methods to specific decision-making contexts. *J Clin Epidemiol*. 2015 Dec;68(12):1451–1462.e3.
84. Polisena J, Garritty C, Kamel C, Stevens A, Abou-Setta AM. Rapid review programs to support health care and policy decision making: a descriptive analysis of processes and methods. *Syst Rev*. 2015;4:26.
85. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JPT, Mavergames C, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001603.
86. Synnot A, Gruen RL, Menon D, Steyerberg EW, Buki A, Peul W, et al. A new approach to evidence synthesis in traumatic brain injury: Living systematic reviews. *J Neurotrauma*. 2015. [Epub ahead of print]

87. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma H, Synnot A, Tavender E, Gantner D, et al. Adherence to guidelines in adult patients with traumatic brain injury: A living systematic review. *J Neurotrauma*. 2015. [Epub ahead of print]
88. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: a living systematic review. *J Neurotrauma*. 2015. [Epub ahead of print]
89. Badgett RG, Vindhyal M, Stirnaman JT, Gibson CM, Halaby R. A Living Systematic Review of Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis in Infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):788–9.
90. Grewal S, Klassen TP. The tale of 2 trials: disentangling contradictory evidence on hypertonic saline for acute bronchiolitis. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):607–9.
91. Chalmers I, Fox DM. Increasing the Incidence and Influence of Systematic Reviews on Health Policy and Practice. *Am J Public Health*. 2016;106(1):11–3.
92. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78.
93. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JPA. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ*. 2013;347:f4501.
94. Bolland MJ, Grey A. A case study of discordant overlapping meta-analyses: vitamin d supplements and fracture. *PloS One*. 2014;9(12):e115934.
95. Booth A, Clarke M, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9760):108–9.
96. Booth A, Clarke M, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. Establishing a minimum dataset for prospective registration of systematic reviews: an international consultation. *PloS One*. 2011;6(11):e27319.
97. Cope S, Clemens A, Hammès F, Noack H, Jansen JP. Critical appraisal of network meta-analyses evaluating the efficacy and safety of new oral anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention trials. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(2):234–49.
98. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Wu P, Mills EJ. Why the findings of published multiple treatment comparison meta-analyses of biologic treatments for rheumatoid arthritis are different: an overview of recurrent methodological shortcomings. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1524–35.
99. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 21;339. Available from: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2535.abstract>
100. Chandler J, Churchill R, Higgins J, Lasserson T, Tovey D. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR). Standards for the conduct and reporting of new Cochrane Intervention Reviews 2012. Booklet Version 2 September 2013.

101. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777–84.
102. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013–20.
103. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
104. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
105. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
106. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5630.
107. Helfer B, Prosser A, Samara MT, Geddes JR, Cipriani A, Davis JM, et al. Recent meta-analyses neglect previous systematic reviews and meta-analyses about the same topic: a systematic examination. *BMC Med.* 2015;13:82.
108. Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. *BMJ.* 2004;328(7438):531.
109. Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet.* 2011;378(9805):1777–8.
110. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 2004;292(11):1363–4.
111. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1250–1.
112. Mullins CD, Vandigo J, Zheng Z, Wicks P. Patient-centeredness in the design of clinical trials. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(4):471–5.
113. Selby JV, Lipstein SH. PCORI at 3 years--progress, lessons, and plans. *N Engl J Med.* 2014;370(7):592–5.
114. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2015;136(5):E359–386.

115. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
116. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6251-66.
117. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(30):3488-515.
118. Nawaz K, Webster RM. The non-small-cell lung cancer drug market. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(4):229-30.
119. Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med*. 2016;14(1):59.
120. Chan A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ*. 2012;344:d8013.
121. Haidich A-B, Pilalas D, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Most meta-analyses of drug interventions have narrow scopes and many focus on specific agents. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(4):371-8.
122. Mills EJ, Kanters S, Thorlund K, Chaimani A, Veroniki A-A, Ioannidis JPA. The effects of excluding treatments from network meta-analyses: survey. *BMJ*. 2013;347:f5195.
123. OpenTrials | All the Data, on All the Trials, Linked [Internet]. [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://opentrials.net/>
124. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12(6):996-1003.
125. Popat S, Mellempgaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol*. 2015;11(3):409-20.
126. 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.
127. Dias S, Welton N, Sutton A, Caldwell D, Lu G, Ades A. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials. 2013;641-56.

128. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86–9.
129. Selby JV, Krumholz HM, Kuntz RE, Collins FS. Network news: powering clinical research. *Sci Transl Med*. 2013;5(182):182fs13.
130. Smalheiser NR, Lin C, Jia L, Jiang Y, Cohen AM, Yu C, et al. Design and implementation of Metta, a metasearch engine for biomedical literature retrieval intended for systematic reviewers. *Health Inf Sci Syst*. 2014;2:1.
131. Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC. Automating Risk of Bias Assessment for Clinical Trials. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19(4):1406–12.
132. Millard LAC, Flach PA, Higgins JPT. Machine learning to assist risk-of-bias assessments in systematic reviews. *Int J Epidemiol*. 2016;45(1):266–77.
133. Rathbone J, Hoffmann T, Glasziou P. Faster title and abstract screening? Evaluating Abstrackr, a semi-automated online screening program for systematic reviewers. *Syst Rev*. 2015;4:80.
134. Tsafnat G, Glasziou P, Choong MK, Dunn A, Galgani F, Coiera E. Systematic review automation technologies. *Syst Rev*. 2014;3:74.
135. Tsafnat G, Dunn A, Glasziou P, Coiera E. The automation of systematic reviews. *BMJ*. 2013;346:f139.
136. Miwa M, Thomas J, O’Mara-Eves A, Ananiadou S. Reducing systematic review workload through certainty-based screening. *J Biomed Inform*. 2014;51:242–53.
137. O’Mara-Eves A, Thomas J, McNaught J, Miwa M, Ananiadou S. Using text mining for study identification in systematic reviews: a systematic review of current approaches. *Syst Rev*. 2015;4:5.
138. Wallace BC, Trikalinos TA, Lau J, Brodley C, Schmid CH. Semi-automated screening of biomedical citations for systematic reviews. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:55.
139. Llewellyn A, Whittington C, Stewart G, Higgins JP, Meader N. The Use of Bayesian Networks to Assess the Quality of Evidence from Research Synthesis: 2. Inter-Rater Reliability and Comparison with Standard GRADE Assessment. *PloS One*. 2015;10(12):e0123511.
140. Stewart GB, Higgins JPT, Schünemann H, Meader N. The use of Bayesian networks to assess the quality of evidence from research synthesis: 1. *PloS One*. 2015;10(3):e0114497.
141. Shanahan DR. A living document: reincarnating the research article. *Trials*. 2015;16:151.
142. openMetaAnalysis [Internet]. [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://openmetaanalysis.github.io/>

143. Mo Y, Kontonatsios G, Ananiadou S. Supporting systematic reviews using LDA-based document representations. *Syst Rev*. 2015;4:172.
144. Fanelli D. Do pressures to publish increase scientists' bias? An empirical support from US States Data. *PloS One*. 2010;5(4):e10271.
145. Anderson MS, Ronning EA, De Vries R, Martinson BC. The perverse effects of competition on scientists' work and relationships. *Sci Eng Ethics*. 2007;13(4):437–61.
146. Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli O. Why current publication practices may distort science. *PLoS Med*. 2008;5(10):e201.
147. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Kavvoura FK, Tatsioni A, Evangelou E, Kouri I, et al. International ranking systems for universities and institutions: a critical appraisal. *BMC Med*. 2007;5:30.
148. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009 [cited 2016 Aug 24]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/12648>
149. Dickersin K. Health-care policy. To reform U.S. health care, start with systematic reviews. *Science*. 2010;329(5991):516–7.
150. Martínez García L, Arévalo-Rodríguez I, Solà I, Haynes RB, Vandvik PO, Alonso-Coello P, et al. Strategies for monitoring and updating clinical practice guidelines: a systematic review. *Implement Sci IS*. 2012;7:109.
151. Elia N, von Elm E, Chatagner A, Pöpping DM, Tramèr MR. How do authors of systematic reviews deal with research malpractice and misconduct in original studies? A cross-sectional analysis of systematic reviews and survey of their authors. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010442.
152. Bragge P, Clavisi O, Turner T, Tavender E, Collie A, Gruen RL. The Global Evidence Mapping Initiative: scoping research in broad topic areas. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:92.
153. Naci H, O'Connor AB. Assessing comparative effectiveness of new drugs before approval using prospective network meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8):812–6.
154. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet*. 2010;376(9734):20–1.
155. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA*. 1998;280(3):280–2.
156. Clark S, Horton R. Putting research into context--revisited. *Lancet*. 2010;376(9734):10–1.
157. Roloff V, Higgins JPT, Sutton AJ. Planning future studies based on the conditional power of a meta-analysis. *Stat Med*. 2013;32(1):11–24.
158. Krumholz HM. Why data sharing should be the expected norm. *BMJ*. 2015;350:h599.

159. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing clinical trial data. *BMJ*. 2016;532:i255.
160. Drazen JM. Sharing individual patient data from clinical trials. *N Engl J Med*. 2015;372(3):201–2.
161. Barbui C. Sharing all types of clinical data and harmonizing journal standards. *BMC Med*. 2016;14:63.
162. Hopkins C, Sydes M, Murray G, Woolfall K, Clarke M, Williamson P, et al. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:17–25.

Annexe

Supplementary appendix for “Second-line treatments in advanced Non–Small-Cell Lung Cancer with wild-type or unknown status for EGFR: a systematic review and network meta-analysis”

Appendix 1: Second-line treatments categories and list of eligible treatments

1. Second-line treatments categories

- Cytotoxic chemotherapy (any single agent) including Docetaxel, Pemetrexed. We did not consider trials assessing a combination of two cytotoxic drugs because mono-chemotherapy remains the standard treatment for second line treatment by the ASCO Clinical Practice Guideline (Masters 2015). In Di Maio meta-analysis of individual patient data which analyzed six trials (847 patients), doublet chemotherapy increased response rate and progression-free survival but was more toxic and did not improve overall survival compared to single-agent (Di Maio JCO 2009)
- Targeted therapy mainly targeting EGFR (TKI: e.g. Erlotinib, Gefitinib and monoclonal antibody: e.g. Cetuximab), VEGFR, c-met, IGF1R or multi-targeted tyrosine kinase inhibitors
- Immunotherapy: treatments targeting programmed death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1
- Combination of a cytotoxic chemotherapy and a targeted therapy
- Combination of two targeted therapies
- Placebo or best supportive care

2. List of eligible treatments*

Monochemotherapy: Docetaxel, Ifosfamide, Irinotecan, Gemcitabine, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinblastine, Vindesine, Vinorelbine

Targeted treatments: Afatinib, Bevacizumab, Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib, Icotinib, Nintedanib, Ramucirumab, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib

Immunotherapy: Nivolumab

*It was not an exhaustive list

Appendix 2: Search equation

All databases were searched using both controlled vocabulary (namely MeSH in MEDLINE and Emtree in EMBASE) and a wide range of free-text terms (Higgins 2011)

MEDLINE (accessed via PubMed) and CENTRAL

Patients		
Lung cancer	#1	lung neoplasms[MeSH] OR carcinoma, non small cell lung[MeSH] OR lung carcinom*[tiab] OR lung neoplasm*[tiab] OR lung cancer[tiab] OR NSCLC[tiab] OR non small cell lung[tiab]
Advanced	#2	"Neoplasm Metastasis"[MeSH] OR advanced[tiab] OR stage IV[tiab] OR stage 4[tiab] OR stage four[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastases[tiab]
Intervention		
Chemotherapy	#3	chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR docetaxel[tiab] OR taxotere[tiab] OR "docetaxel"[Supplementary Concept] OR pemetrexed[tiab] OR alimta[tiab] OR "pemetrexed"[Supplementary Concept] OR gemcitabine[tiab] OR "gemcitabine"[Supplementary Concept] OR vinorelbine[tiab] OR "vinorelbine"[Supplementary Concept] OR paclitaxel[tiab] OR "Paclitaxel"[MeSH] OR "Vinblastine"[Supplementary Concept] OR vinblastine[tiab] OR "Ifosfamide"[MeSH] OR Ifosfamide[tiab] OR "irinotecan"[Supplementary Concept] OR irinotecan[tiab] OR "Mitomycin"[MeSH] OR mitomycin[tiab] OR vindesine[tiab] OR "Vindesine"[MeSH]
EGFR Targeted therapy	#4	"protein kinase inhibitors"[MeSH] OR "kinase inhibitor"[tiab] OR "kinase inhibitors"[tiab] OR gefitinib[tiab] OR iressa[tiab] OR "gefitinib"[Supplementary Concept] OR erlotinib[tiab] OR tarceva[tiab] OR "erlotinib"[Supplementary Concept] OR "icotinib"[Supplementary Concept] OR "icotinib"[tiab] OR afatinib[tiab] OR "BIBW 2992"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[Supplementary Concept] OR cetuximab[tiab]
VEGF targeted therapy	#5	bevacizumab[tiab] OR "bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "vandetanib"[tiab] OR sunitinib[tiab] OR "sunitinib"[Supplementary Concept] OR sorafenib[tiab] OR "sorafenib"[Supplementary Concept] OR Ramucirumab[tiab] OR "ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "nintedanib"[Supplementary Concept] OR nintedanib[tiab]
Second line	#6	second line[tiab] OR pretreat*[tiab] OR previously treated[tiab] OR refractory[tiab] OR recurrent[tiab]
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy	#7	(randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
Search equation	#8	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5) AND #6 AND #7

EMBASE

Patients		
Lung cancer	#1	'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp OR (lung NEXT/1 carcinom*):ab,ti OR (lung NEXT/1 neoplasm*):ab,ti OR 'lung cancer':ab,ti OR nscl:ab,ti OR 'non small cell lung':ab,ti
Advanced	#2	'metastasis'/exp OR advanced:ab,ti OR 'stage IV':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage four':ab,ti OR metastatic:ab,ti OR metastases:ab,ti
Intervention		
Chemotherapy	#3	'chemotherapy':ab,ti OR 'chemotherapies':ab,ti OR docetaxel:ab,ti OR taxotere:ab,ti OR 'docetaxel'/exp OR pemetrexed:ab,ti OR alimta:ab,ti OR 'pemetrexed'/exp OR gemcitabine:ab,ti OR 'gemcitabine'/exp OR vinorelbine:ab,ti OR 'navelbine'/exp OR paclitaxel:ab,ti OR 'paclitaxel'/exp OR 'vinblastine'/exp OR vinblastine:ab,ti OR 'ifosfamide'/exp OR ifosfamide:ab,ti OR 'irinotecan'/exp OR irinotecan:ab,ti OR 'mitomycin'/exp OR mitomycin:ab,ti OR vindesine:ab,ti OR 'vindesine'/exp
EGFR Targeted therapy	#4	'protein kinase inhibitor'/exp OR 'kinase inhibitors':ab,ti OR 'kinase inhibitor':ab,ti OR gefitinib:ab,ti OR iressa:ab,ti OR 'gefitinib'/exp OR erlotinib:ab,ti OR tarceva:ab,ti OR 'erlotinib'/exp OR 'icotinib'/exp OR icotinib:ab,ti OR afatinib:ab,ti OR 'afatinib'/exp OR 'bibw 2992':ab,ti OR 'cetuximab'/exp OR cetuximab:ab,ti
VEGF targeted therapy	#5	bevacizumab:ab,ti OR 'bevacizumab'/exp OR vandetanib:ab,ti OR 'vandetanib'/exp OR sunitinib:ab,ti OR 'sunitinib'/exp OR sorafenib:ab,ti OR 'sorafenib'/exp OR ramucirumab:ab,ti OR 'ramucirumab'/exp OR 'nintedanib'/exp OR nintedanib:ab,ti
Second line	#6	'second line':ab,ti OR pretreat*:ab,ti OR 'previously treated':ab,ti OR 'refractory':ab,ti OR 'recurrent':ab,ti
Filter used by the UK Cochrane Centre	#7	'crossover procedure'/exp OR 'double-blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single-blind procedure'/exp OR random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*
Search equation	#8	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5) AND #6 AND #7

Appendix 3: Other sources searched

4.1. Previous systematic reviews in the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness and the PROSPERO international prospective register of systematic reviews for completed or published systematic reviews

4.2. Reference lists of all selected trials

4.3. Conference abstracts

ASCO (American Society of Clinical Oncology) Meeting from 2009 to May 2016:

2009: http://meeting.ascopubs.org/content/vol27/15_suppl and

http://meeting.ascopubs.org/content/vol27/18_suppl

2010: http://meeting.ascopubs.org/content/vol28/15_suppl and

http://meeting.ascopubs.org/content/vol28/18_suppl

2011: http://meeting.ascopubs.org/content/vol29/15_suppl and

http://meeting.ascopubs.org/content/vol29/18_suppl

2012 to 2015: <http://meeting.ascopubs.org/>

Section: Lung Cancer - Non-small Cell Metastatic

ESMO (European Society of Medical Oncology) Congress from 2009 to May 2016:

European Journal of Cancer Supplements, Volume 7, issue 2, September 2009

Annals of Oncology 21 (Supplement 8): viii122–viii161, 2010.

Section non-small cell lung cancer, metastatic

European Journal of Cancer, Volume 47 Supplement 1, September 2011

Annals of Oncology 23 (Supplement 9): ix400–ix446, 2012.

Section non-small cell lung cancer, metastatic

European Journal of Cancer, Volume 49 Supplement 2, September 2013.

Section Lung Cancer – Metastatic

Annals of Oncology 25 (Supplement 4): iv426–iv470, 2014.

Section non-small cell lung cancer, metastatic

European Journal of Cancer, Volume 51, Supplement 3, Pages S1-S810 (September 2015). Section

Lung Cancer – Metastatic Disease

WCLC (World Conference on Lung Cancer) from 2009 to May 2016

2009: Journal of Thoracic Oncology, volume 4, number 9, supplement 1, September 2009. Section: NSCLC - Advanced Disease

2011: <http://abstracts.webges.com/wclc2011/myitinerary>

Section: NSCLC - Advanced Stage

2013: <http://abstracts.webges.com/wclc2013/myitinerary>

Keyword: Non-small cell lung cancer. Section: Medical oncology

2015: http://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=1

Keyword: Treatment of Advanced Diseases – NSCLC

4.4. Non-industry trial registries and results databases:

- WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform):

<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>

Title: "second line" OR pretreated OR "previously treated" OR refractory OR recurrent

Condition: "non small cell lung cancer" OR NSCLC

- ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/>

Search terms: ("second line" OR pretreated OR "previously treated" OR refractory OR recurrent)

AND (randomized OR randomly OR random)

Condition: "non small cell lung cancer" OR NSCLC

- EU Clinical Trials Register: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=ibt6KBrHrA42yLVJt9u22qA8QXoJ_EoYVTQqjK9ARwiqaDccKsdA!347291559

Search terms: ("non small cell lung cancer" OR NSCLC) AND ("second line" OR pretreated OR "previously treated" OR refractory OR recurrent)

4.5. Industry trial registries and results databases

Pharmaceutical company	Drugs	Link
AstraZeneca	Fulvestrant, Gefitinib, Selumetinib, Vandetanib	http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/
Axelar	AXL1717	http://www.axelar.se/rd/posters-publications/
Bayer	Sorafenib	http://pharma.bayer.com/en/research-and-development/clinical-trials/trial-finder/index.php
Boehringer Ingelheim	Afatinib, Nintedanib	http://trials.boehringer-ingelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview/clinical_trial_result.c=i.i=10.html
Bristol-Myers Squibb	Nivolumab	http://www.bms.com/research/pipeline/Pages/default.aspx
Celgene	Nab-Paclitaxel	http://www.celgene.com/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/
Daiichi-Sankyo	Nimotuzumab, Tivantinib	http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline/development_pipeline/index.html
GlaxoSmithKline	Pazopanib, Topotecan, Trametinib, Vinorelbine	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Lilly	Gemcitabine, Pemetrexed	http://lillytrials.com/results/ctr_toc.pdf http://lillytrials.com/results/alimta.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=0&bcsi_scan_filename=alimta.pdf http://lillytrials.com/results/Gemzar.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=0&bcsi_scan_filename=Gemzar.pdf
Merck	Cetuximab, Dalotuzumab, Matuzumab, Pembrolizumab	http://biopharma.merckgroup.com/en/research_development/pipeline/pipeline.html
Novartis	Everolimus	http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp
Roche	Atezolizumab, Bevacizumab, R1507, Tarceva, Onartuzumab	http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2
Sanofi	Aflibercept, Docetaxel	http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results.aspx

4.6. Regulatory agency online databases

- US Food and Drug Administration

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

Label, Review, Summary review for: Afatinib, Aflibercept, Bortezomib, Docetaxel, Everolimus, Fulvestrant, Gefitinib, Gemcitabine, Nab-Paclitaxel, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pazopanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Sorafenib, Tamoxifen, Topotecan, Vinorelbine.

- European Medicines Agency

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Cancer.Neoplasms+by+Site.Thoracic+Neoplasms.Respiratory+Tract+Neoplasms.Lung+Neoplasms.Carcinoma%2C+Bronchogenic&treeNumber=¤tCategory=Carcinoma%2C+Non-Small-Cell+Lung&searchGenericType=generics

European public assessment reports for: Afatinib, Bevacizumab, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Nintedanib, Nivolumab, Pemetrexed

4.7. Health technology assessment agencies

NICE (National Institute for Health and Care Excellence):

<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/lung-cancer>

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality): <http://www.guideline.gov/browse/by-topic-detail.aspx?id=12697&ct=1>

IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care): <https://www.iqwig.de/en/projects-results/publications/iqwig-reports.1071.html>

HAS (Haute Autorité de Santé): http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858&FACET_TYPE=opinions%2Fgenerated.AVISMedicament&FACET_THEME=c_1151682

Appendix 4: Contacts to authors

We contacted trialists to request complete results for all trials identified as “completed” on ClinicalTrials.gov but without published results and for all trials with conference abstracts but no full-text articles.

For conference abstracts, the first and the last author and for trials identified as “completed” the main investigator or the pharmaceutical laboratory were contacted by email. Two weeks later a reminder was sent and the inclusion procedures were closed one month later.

When primary outcomes (hazard ratio for OS and PFS and their associated 95% confidence intervals) could not be extracted from the original article, corresponding authors of manuscript were contacted by email. A reminder was sent two weeks later and the data collection process was closed one month later.

Appendix 5: Pilot test for the eligibility criteria

We pilot-tested the eligibility criteria on a sample of 100 records (for the selection on titles and abstracts) and 10 reports (for the selection on full-text articles) to ensure that the selection criteria were applied consistently by the two authors.

Appendix 6: List of the extracted data

- Dates of publication of the full-text article(s) (online publication, if any) and conference abstract(s), date of results posting on non-industry and industry trial registries, and date of publication of reports by regulatory agencies or HTA agencies
- Trials: study phase(II or III), single-center or multicenter status, funding source (private, public, both or unclear), number of randomized patients in each arm
- Drugs: dosage, frequency and modality of administration
- Patient: age, gender, stage (IIIB versus IV), histology (non squamous versus squamous), ethnicity (Asian versus Caucasian), performance status (PS 0-1 versus PS 2), history of smoking (never versus former or current smoker), EGFR mutation status (wild-type versus unknown status), proportion of patients with second-line treatment
- Outcome data: hazard ratios (HRs) for PFS and OS and their 95% confidence intervals (CIs), number of patients with an objective response, number of patients with serious adverse events and means and standard deviations for quality of life.

Appendix 7: Details for assessing risk of bias in included studies

For each risk of bias domain, the authors assigned either “low risk of bias”, “high risk of bias” or “unclear risk of bias” according to the following rules. This assessment was done at the outcome level considering separately objective and subjective outcomes. This assessment is based on the type of reports available for trial at the last search date, sometimes only on conference abstracts or posted results.

Selection bias

- Sequence generation

Randomization will be considered at “low risk”, if the allocation sequence is generated from a table of random numbers, by minimization or by computer. It will be considered “unclear”, if it is stated that the trial is randomized but the method is not described.

- Allocation sequence concealment

Allocation concealment will be considered at “low risk”, if the report states that it was undertaken by means of sequentially pre-numbered, sealed opaque envelopes or by a centralized system. It will be considered “unclear”, if the method of allocation concealment is not described.

Performance bias

- Blinding of patients and care providers

Objective (overall mortality) and subjective outcomes (progression free survival, response and toxicity) will be considered separately. Blinding of patients and care providers will be considered at “low risk” if blinding was insured or if the outcome was unlikely to be affected by lack of blinding (OS) and at “high risk” for subjective outcomes if blinding was lacking.

Detection bias

- Blinding of outcome assessors

Objective and subjective outcomes will be considered separately. Blinding of outcome assessors will be considered at “low risk” if blinding was insured or for an objective outcome; it will be considered at “low risk” if an independent Clinical Endpoint Adjudication Committee assessed subjective outcomes and at “high risk” otherwise.

Attrition bias

- Incomplete outcome data

We will examine if there is imbalance across intervention groups in numbers or reasons for missing data and if the analysis was carried out based on intention to treat.

Reporting bias

- Selective outcome reporting

We will evaluate if each outcome was measured, analysed and reported. Outcomes specified in protocols (if available on the clinicaltrials.gov) and in materials and methods will be compared to outcomes presented in the results section.

Appendix 8: Reasons for exclusion of full-texts and conference abstracts

Study	Reference	Reasons for exclusion
Chang 1993	Chang AY, Kim K, Glick J, Anderson T, Karp D, Johnson D. Phase II study of taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non- small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Results. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 1993;85(5):388 - 94	First line
Kabbinavar 2010	Kabbinavar FF, Miller VA, Johnson BE, O'Connor PG, Soh C. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010;28(15)	Maintenance
Gian 2012	Gian V, Rubin MS, Shipley D, Burris HA, Kaplan J, Kosloff RA, et al. Sorafenib and continued erlotinib or sorafenib alone in patients with advanced non-small cell lung cancer progressing on erlotinib: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012; 30(15)	Trial assessing continuation of treatment beyond progression
Lee 2012	Lee JS, Hirsh V, Park K, Qin S, Blajman CR, Perng RP, et al. Vandetanib Versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). <i>J Clin Oncol</i> 2012;30(10):1114-21	Third line and more
Mok 2012	Mok TSK, Wu YL, Zhou C, Sun Y, Zhang L, Liao M, et al. Subset analyses of east asian patients enrolled in the mission phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib monotherapy in patients with advanced relapsed/refractory nscL of predominantly non-squamous histology who failed 2-3 chemotherapy regimens. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2012;7(11):S458	Third line and more
Takeda 2012	Takeda M, Okamoto I, Yamanaka T, Nakagawa K, Nakanishi Y. Impact of treatment with bevacizumab beyond disease progression: a randomized phase II study of docetaxel with or without bevacizumab after platinum-based chemotherapy plus bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (WJOG 5910L). <i>BMC Cancer</i> 2012;12	Trial assessing continuation of treatment beyond progression
Hirsh 2013	Hirsh V, Cadranel J, Cong J, Fairclough D, Finnen H, Lorence R, et al. Symptom and healthrelated quality of life benefit of afatinib (BIBW 2992) in advanced NSCLC patients previously treated with erlotinib or gefitinib: Results of a randomized phase III trial (luxlung 1). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2011;6(6):S324 - S25 Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnen HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: Results of a randomized phase iib/iii trial (lux-lung 1). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2013;8(2):229 - 37	Third line and more
Schuler 2014	Schuler MH, Yang CH, Park K, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, et al. Continuation of afatinib beyond progression: Results of a randomized, open-label, phase III trial of afatinib plus paclitaxel (P) versus investigator's choice chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) progressed on erlotinib/ gefitinib (E/G) and afatinib-LUX-Lung 5 (LL5). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15)	Third line
Berghmans 2007	Berghmans T, Lafitte JJ, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, Giner V, et al. Second-line paclitaxel in non-small cell lung cancer initially treated with cisplatin: A study by the European Lung Cancer Working Party. <i>British Journal of Cancer</i> 2007;96(11):1644 - 49	Not randomized on second line
Cheng 2010	Cheng B, Lou GY, Wang Z, Qi YJ, Weng L, Zhang YP. Combination of short-term efficacy of two second-line regimens in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Chinese Pharmaceutical Journal</i> 2010;45(23):1856 - 58	Not randomized on second line
Hellerstedt 2012	Hellerstedt BA, Edelman G, Vogelzang NJ, Kluger HM, Yasenachak CA, Shen X, et al. Activity of cabozantinib	Randomized discontinuation trial

	(XL184) in metastatic NSCLC: Results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15)	
Fiala 2013	Fiala O, Pesek M, Finek J, Krejci J, Bortlicek Z, Benesova L, et al. Second-line treatment of advanced NSCLC: Comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy. <i>Neoplasma</i> 2013;60(2):129-34	Not randomized
Blumenschein 2012	Blumenschein GR, Ciuleanu T, Robert F, Groen HJM, Usari T, Ruiz-Garcia A, et al. Sunitinib plus erlotinib for the treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: A lead-in study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2012;7(9):1406 - 16	Lead-in study (dose-limiting toxicities and pharmacokinetics)
Hernandez 2014	Hernandez M, Santiesteban ER, Ortiz RA, Neninger E, Acosta S, Flores Y, et al. RANIDO: A phase III clinical trial of racotumomab-alum or nimotuzumab versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15)	Trial protocol
Auliac 2014	Auliac JB, Chouaid C, Greiller L, Monnet I, Le Caer H, Falchero L, et al. Randomized open-label non-comparative multicenter phase II trial of sequential erlotinib and docetaxel versus docetaxel alone in patients with non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy: GFPC 10.02 study. <i>Lung Cancer</i> . 2014; 85(3):415-9	Randomized non-comparative study
Lynch 2009	Lynch TJ, Fenton D, Hirsh V, Bodkin D, Middleman EL, Chiappori A, et al. A randomized phase 2 study of erlotinib alone and in combination with bortezomib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2009; 4(8):1002–9.	Randomized non-comparative study
Kim 2012	Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. <i>Lung Cancer</i> . 2012;75(1):82 - 8. Ahn J, Kim S, Ahn M, Lee J, Uhm J, Sun J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;28(15): 7551.	Enriched population on EGFR mutation

Appendix 9: List of the 248 references of included trials

ARCHER 1009 2014

- Ramalingam SS, Janne PA, Mok T, O'Byrne K, Boyer MJ, Von Pawel J, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1369 - 78.
- Ramalingam SS, Janne PA, Mok T, O'Byrne K, Boyer MJ, Zhang H, et al. Randomized, double-blinded study of dacomitinib, an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor (HER) inhibitor, versus erlotinib for second-line/third-line therapy of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (ARCHER 1009). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):8018.
- Mok T, O'Byrne K, Ramalingam S, Janne P, Boyer M, Ahn J, et al. Dacomitinib versus Erlotinib in second/third line NSCLC: outcome for asian patients from the ARCHER 1009 Global Phase 3 trial. *Annals of Oncology*. 2014;25(4):iv426–iv70.

ARQ 197-209 2011

- Sequist LV, Von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3307-15.
- Von Pawel J, Akerley W, Brugger W, Ferrari D, Garmey E, Gerbe D, et al. Final results from Arq 197-209: A global randomized placebo controlled phase 2 clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(12):S501.
- Schiller J, Akerley W, Brugger W, Ferrari D, Garmey E, Gerber D, et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18):LBA7502.
- Sequist L, Akerley W, Brugger W, Ferrari D, Garmey E, Gerber D, et al. Final results from ARQ 197-209: a global randomized placebo-controlled Phase II clinical trial of Erlotinib plus ARQ 197 versus Erlotinib plus Placebo in previously treated EGFR-inhibitor naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2010;21(8):viii122–viii61.

ATTENTION 2015

- Yoshioka H, Azuma K, Yamamoto N, Takahashi T, Nishio M, Katakami N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of erlotinib with or without a c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) in Asian patients with previously treated stage IIIB/IV nonsquamous nonsmall-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor (ATTENTION study). *Ann Oncol*. 2015;26(10):2066-72.

Bergqvist 2014

- Bergqvist M, Bondarenko I, Thuresson M, Klockare M, Harmenberg J. Randomized, controlled, multicenter, multinational phase 2 study of docetaxel (DCT) or AXL1717 treatment in patients with squamous cell carcinoma (SCC) or adenocarcinoma (AC) of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(5s):abstr 8091.
- Axelar website: "Randomized, Controlled, Multicenter, Multinational Phase II Study of Docetaxel (DCT) or AXL1717 Treatment in Patients with Squamous Cell Carcinoma (SCC) or Adenocarcinoma (AC) of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)". <http://www.axelar.se/rd/posters-publications/>

Besse 2014

- Besse B, Leighl N, Bennouna J, Papadimitrakopoulou VA, Blais N, Traynor AM, et al. Phase II study of everolimus-erlotinib in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):409 - 15.
- Bennouna J, Besse B, Leighl NB, Blais N, Traynor AM, Papadimitrakopoulou V, et al. Everolimus plus erlotinib versus erlotinib alone in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2010;21:viii140.
- Leighl NB, Soria J, Bennouna J, Blais N, Traynor AM, Papadimitrakopoulou V, et al. Phase II study of everolimus plus erlotinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15): 7524.
- Novartis report 2014: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=5703>

BeTa 2011

- Herbst R. A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination With Tarceva (Erlotinib) Compared With Tarceva Alone for Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of Standard First-Line Chemotherapy. Clinicaltrials.gov. November 2009: NCT00130728.

- Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): A double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9780):1846 - 54.

Bhatnagar 2012

- Bhatnagar AR, Singh DP, Sharma R, Kumbhaj P. Docetaxel versus gefitinib in patients with locally advanced or metastatic NSCLC pretreated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(9):S159.

Blumenschein 2015

- Blumenschein G. A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK1120212 Compared With Docetaxel in 2nd Line Subjects With Targeted Mutations (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC Stage IV). Clinicaltrials.gov. June 2013: NCT01362296.

- Blumenschein G, Smit EF, Planchard D, Kim DW, Cadranell J, De Pas T, et al. A randomized phase 2 study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2015. pii: mdv072.

- Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim DW, Cadranell J, De Pas T, et al. MEK114653: A randomized, multicenter, phase II study to assess efficacy and safety of trametinib (T) compared with docetaxel (D) in KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15) :8029.

- GSK report 2015: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/373c6bed-07dd-4af1-a2bb-80019d5c705f>

BR21 2005

- EMA 2005 Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000618/WC500033991.pdf

- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.

- Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(26):4268-75.

- NICE report 16/12/2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374>

CALGB 30704 2014

- Heist R. A Randomized Phase II Study to Assess the Efficacy of Pemetrexed or Sunitinib (NSC # 736511) or Pemetrexed Plus Sunitinib in the Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. February 2015: NCT00698815.

- Heist RS, Wang X, Hodgson L, Otterson GA, Stinchcombe TE, Gandhi L, et al. CALGB 30704 (Alliance): A randomized phase II study to assess the efficacy of pemetrexed or sunitinib or pemetrexed plus sunitinib in the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(2): 214 - 21.

- Heist RS, Wang XF, Hodgson L, Otterson GA, Stinchcombe T, Vokes EE, et al. CALGB 30704: A randomized phase II study to assess the efficacy of pemetrexed or sunitinib or pemetrexed plus sunitinib in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15).

CheckMate 017 2015

- FDA 11/2015 report: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125554s012lbl.pdf

- EPAR 14/01/2016 report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf

- Brahmer J. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). Clinicaltrials.gov. February 2016;NCT01642004.

- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2):123–35.

- BMS 01/2016: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf

- Borghaei H, Lynch TJ, Rizvi NA, Chow LQM, Reilly R, Crino L, et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus docetaxel in patients with previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15).

- Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi NA, Poddubskaya E, West HJ, Eberhardt WEE, et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):8009.

- Reck M, Coon C, Taylor F, DeRosa M, Penrod J, Dastani H, et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. *European Journal of Cancer*. September 2015;51(Supplement 3):S599.

CheckMate 057 2015

- FDA 11/2015 report: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125554s012lbl.pdf

- Borghaei H. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate057). *Clinicaltrials.gov*. January 2016; NCT01673867.

- Borghaei H. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate057). *Clinicaltrials.gov*. January 2016: NCT01673867.

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

- BMS 01/2016: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf

- Gettinger SN, Brahmer JR, Rizvi NA, Ready N, Chow LQM, Antonia SJ, et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-963558; ONO-4538) versus docetaxel in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15).

- Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel D, Steins M, Ready N, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(suppl; abstr LBA109).

- Horn L, Brahmer J, Reck M, Borghaei H, Spigel D, Steins M, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer(NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). *European Journal of Cancer*. 2015;51(Supplement 3):S1-S810.

Chen 2011

- Chen Y-M, Fan W-C, Tsai C-M, Liu S-H, Shih J-F, Chou T-Y, et al. A phase II randomized trial of gefitinib alone or with tegafur/uracil treatment in patients with pulmonary adenocarcinoma who had failed previous chemotherapy. *Lung Cancer*. 2011;6(6):1110-6.

CTONG0806 2014

- Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Annals of Oncology*. 2014;25(12):2385-91.

- Yang J, Cheng Y, Zhao M, Zhou Q, Yan HH, Zhang L, et al. A phase II trial comparing pemetrexed with gefitinib as the second-line treatment of nonsquamous NSCLC patients with wild-type EGFR (CTONG0806). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15).

Dai 2013

- Dai H, Xu L, Xia C, Chen W. A randomized clinical study of gefitinib and pemetrexed as second line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2013;16(8):405 - 10.

DATE 2015

- Kim H, Jang J, Sun J, Ahn M, Kim D, Jung I, et al. A randomized, phase II study of nimotuzumab plus gefitinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer after platinum- based chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):Supplement 2 (S663-S4).

DELTA 2014

- Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1902 - 8.

- Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15):8006.

- Iyata H, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Updated overall survival (OS) results of randomized phase III trial of erlotinib (E) versus (v) docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):e19003.

Dittrich 2014

- Dittrich C. A Phase 2 Study of Pemetrexed Versus Pemetrexed Plus Erlotinib in Second-Line Treatment in Patients With Nonsquamous NSCLC. *Clinicaltrials.gov*. June 2011: NCT00447057.

- Dittrich C, Papai-Szekely Z, Vinolas N, Sederholm C, Hartmann JT, Behringer D, et al. A randomised phase II study of pemetrexed versus pemetrexed + erlotinib as second-line treatment for locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2014;50(9):1571-80.

- Von Pawel J, Papai-Szekely Z, Vinolas N, Sederholm C, Klima M, Desai D, et al. A randomized phase 2 study of pemetrexed vs. pemetrexed+erlotinib in second-line treatment for locally advanced or metastatic, non-squamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):7526.

E1512 2015

- Neal J, Dahlberg S, Wakelee H, Aisner S, Bowden M, Carbone D, et al. Cabozantinib (C), erlotinib (E) or the combination (E+C) as second- or third-line therapy in patients with EGFR wild-type (wt) non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase 2 trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1512). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):8003.

- Neal J, Dahlberg S, Wakelee H, Aisner S, Bowden M, Carbone D, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Cabozantinib, Erlotinib or the Combination as 2nd or 3rd Line Therapy in EGFR Wild-Type NSCLC: ECOG-ACRIN E1512. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):Supplement 2.

Esteban 2003

- Esteban E, González de Sande L, Fernández Y, Corral N, Fra J, Muñoz I, et al. Prospective randomised phase II study of docetaxel versus paclitaxel administered weekly in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2003;14(11):1640-7.

- Blay P, Esteban E, Fra J, Muniz I, Palacio I, Fernandez JL, et al. Randomized phase II study of weekly docetaxel (D) versus paclitaxel (P) in second line advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a Grupo Oncologico del Norte (GON) study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;21 (Pt 2):214b, Abstract 2675.

Gerber 2014

- Gerber D, Socinski M, Neal J, Wakelee H, Shirai K, Sequist L, et al. Randomized Phase 2 Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Single-Agent Chemotherapy in Previously Treated KRAS Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;90(5):Supplement 1.

GFPC 05-06 2011

- Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Jan; 6(1):161-8.

Groen 2013

- Groen H. Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study Of Erlotinib With Or Without SU011248 In The Treatment Of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. January 2011: NCT00265317.

- Groen HJM, Socinski MA, Grossi F, Juhasz E, Gridelli C, Baas P, et al. A randomized, double-blind, phase II study of erlotinib with or without sunitinib for the second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2382 - 9.

- Groen HJM, Socinski M, Grossi F, Juhasz E, Gridelli C, Baas P, et al. Randomized phase II study of sunitinib (SU) plus erlotinib (E) vs. placebo (P) plus E for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2010;21:viii139.

Hainsworth 2010

- Hainsworth JD, Cebotaru CL, Kanarev V, Ciuleanu TE, Damyanov D, Stella P, et al. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(10):1630 - 6.

Han 2011

- Han YH, Han QS, Liu SD. Comparison of pemetrexed and docetaxel as single chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*. 2011;18(1):57 - 9.

HANSHIN Oncology Group 0110 2015

- Nishino K, Imamura F, Kumagaia T, Katakamib N, Hatab A, Okudab C, et al. A randomized phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel or S-1 in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy (HANSHIN Oncology Group 0110). *Lung Cancer*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.05.022>.

Herbst, 2007*

- Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(30):4743-50.

Heymach 2007

- Heymach JV, Johnson BE, Prager D, Csada E, Roubec J, Pesek M, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4270 - 7.

- Herbst R, Johnson B, Rowbottom J, et al. ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: results of a randomized, placebo-controlled phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl 2):S35.

Hosomi 2015

- Hosomi Y. A Study of Docetaxel and Ramucirumab Versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. December 2015:NCT01703091.

- Hosomi Y, Yoh K, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Tanaka K, et al. Docetaxel + ramucirumab (DR) versus docetaxel + placebo (D) as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): A randomized, phase II, double-blind, multicenter trial in Japan. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):8054.

HORG 2013

- Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013;119(15):2754 - 64.

- Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, Karampeazis A, Pallis AG, Christophyllakis C, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15).

ICOGEN 2013

- Shi Y. A Randomized, Double-blind, Multicenter Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Icotinib and Gefitinib in Advanced NSCLC Patients Previously Treated With Chemotherapy. *Clinicaltrials.gov*. February 2012: NCT01040780.
- Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang S, Wang D, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): A randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):953 - 61.
- Sun Y, Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Wang D. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (icogen). *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):S317-S8.
- Sun Y, Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, et al. Final overall survival and updated biomarker analysis results from the randomized phase III ICOGEN trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):7559.
- Yan S, Yuankai S, Li Z, Xiaoqing L, Zhou C, Li Z, et al. Final overall survival and updated biomarker analysis results from the randomized Phase III ICOGEN Trial. *Annals of Oncology*. 2012;23(9):ix416.

INTEREST 2008

- Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9652):1809 - 18.
- Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):744 - 52.

ISEL 2005

- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *The Lancet*. 2005. p. 1527-37.
- Chang A, Parikh P, Thongprasert S, Tan EH, Perng RP, Ganzon D, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: Subset analysis from the ISEL study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2006;1(8):847 - 55.

ISTANA 2010

- Lee DH, Park K, Kim JH, Lee JS, Shin SW, Kang JH, et al. Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(4):1307 - 14.

Janne 2013

- Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):38 - 47.
- Janne P, Shaw A, Pereira J, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Efficacy and patient-reported outcomes with Selumetinib (AZD6244, ARRY-142866; SEL) + Docetaxel (DOC) in KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: a randomized Phase II trial. *Annals of Oncology*. 2012;23(9):ix403- 1233PD.
- Janne P, Tsang Shaw A, Rodrigues Pereira J, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus docetaxel (DOC) versus DOC plus placebo as second-line treatment for advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):7503.

JMEI 2004

- EMA 2004 report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000564/WC500025606.pdf
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Demarinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589 - 97.
- NICE report 22/08/2007: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124>

- Lilly report 12/11/2004: CT Registry ID# 488; Clinical Study Summary: Study H3E-MC-JMEI <http://lillytrials.com/results/alimta.pdf>

Jones 2008

- Jones S, Thompson D, Barton J, Patton J, Shipley D, Greco FA, et al. A randomized phase II trial of oral topotecan versus docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2008;9(3):154-9.

Juan 2014

- Juan Ó, Aparisi F, Sánchez-Hernández A, Muñoz-Langa J, Esquerdo G, García-Sánchez J, et al. Intercalated Dosing Schedule of Erlotinib and Docetaxel as a Therapeutic Strategy to Avoid Antagonism and Optimize Its Benefits in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. A Randomized Phase II Clinical Trial. *Clinical Lung Cancer*. 2014 Nov 23. pii: S1525-7304(14)00242-3. doi:10.1016/j.clcc.2014.11.006.

- Aparisi F, Garcia Sanchez J, Sanchez-Hernandez A, Giner V, Munoz-Langa J, Esquerdo G, et al. Multicenter, open, randomized, phase II study to investigate the sequential administration of docetaxel and intermittent erlotinib versus erlotinib as a second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15).

- Aparisi F, Sanchez A, Giner V, Munoz J, Esquerdo G, Garde J, et al. A Multi-center, Open, Randomized, Phase II Study to Investigate the Sequential Administration of Docetaxel and Intermittent Erlotinib Versus Erlotinib as a Second-line Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *European Journal of Cancer*. 2011;47(S1):S630.

- Vidal O, Sánchez J, Sánchez A, Giner V, Munoz Langa J, Esquerdo G, et al. Clinical benefits of sequential administration of docetaxel and intermittent erlotinib as a second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), a phase II randomized study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):P3.030.

Kapoor 2015

- Kapoor A, Kumar N, Narayan S, Nirban R, Maharia S, Beniwal S, et al. A prospective randomized open label phase III study of gefitinib versus docetaxel as second or third line therapy in patients with advanced non small cell lung cancer in Asian indians. *Annals of Oncology*. 2015;26(Supplement 1): i29–i44.

Katakami 2014

- Katakami N, Yoshioka H, Okamoto H, Iwamoto Y, Seto T, Takahashi T, et al. Amrubicin (AMR) versus Docetaxel (DTX) as second- or third-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase III trial. *Annals of oncology*. 2014;25((Supplement 4)):iv 426-iv70.

KCSG-LU08-01 2012

- Sun JM, Lee KH, Kim SW, Lee DH, Min YJ, Yun HJ, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): An open-label, phase 3 trial. *Cancer*. 2012;118(24):6234 - 42.

- Ahn M, Sun J, Ahn JS, Kim S, Lee KH, Min YJ, et al. Randomized phase III trial of gefitinib or pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15).

- Ahn M, Sun J, Lee K, Ahn J, Kim S, Min Y, et al. Randomized Phase III trial of Gefitinib or Pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):S317.

Kelly 2012

- Kelly K. A Randomized, Phase 2b, Multi-center Study of Pralatrexate Versus Erlotinib in Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer After Failure of at Least 1 Prior Platinum-based Treatment. *Clinicaltrials.gov*. December 2010: NCT00606502.

- Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PY, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012 Jun;7(6):1041-8.

- Kelly K, Azzoli CG, Patel JD, Weems G, Zatloukal P. Randomized phase 2B study of pralatrexate vs erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *Annals of Oncology*. 2010;21:viii8.

KEYNOTE-010 2016

- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 ; 387(10027):1540-50.

- Herbst R, Gorpide A, Surmont V, Kim D, Waqar S, Herder J, et al. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15 Supplement):TPS8124.

Kim A 2012

- Kim E. Randomized Phase III Study of Docetaxel or Pemetrexed With or Without Cetuximab in Patients With Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum-Based Therapy. *Clinicaltrials.gov*. June 2012: NCT00095199.

- Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: A phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1326 - 36.

Kim B 2012

- Kim E. Randomized Phase III Study of Docetaxel or Pemetrexed With or Without Cetuximab in Patients With Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum-Based Therapy. *Clinicaltrials.gov*. June 2012: NCT00095199.

Kim 2015

- Kim Y, Cho E, Woo H, Hong J, Ahn H, Park I, et al. Randomized Phase II Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Previously Treated Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2015. doi: 10.4143/crt.2014.307.

- Kim YS, Cho EK, Sym SJ, Hong J, Park I, Ahn HK, et al. Randomized phase II study of pemetrexed versus gefitinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):e19039.

- Hong J, Kyung SY, Lee SP, Park JW, Jung SH, Sym SJ, et al. Randomized phase II study of pemetrexed versus gefitinib for patients with previously treated non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(12):S401.

- Cho E, Kyung S, Sym S, Kim Y, Lee S, Park J, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed versus gefitinib in previously treated non-small cell lung cancer: preliminary results. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(9):S672.

Krzakowski 2010

- Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2167-73.

Kuo 2013

- Kuo H. Study to Assess Safety/Tolerability/Efficacy of Gefitinib Versus Docetaxel in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinicaltrials.gov*. August 2013: NCT00536107.

- Pharmaceutical report: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=2086>

Lee 2013

- Lee DH. A Randomized Phase 2 Study Comparing Erlotinib-Pemetrexed, Pemetrexed Alone, and Erlotinib Alone, as Second-Line Treatment for Non-Smoker Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.gov*. January 2013: NCT00550173.

- Lee DH, Lee JS, Kim SW, Rodrigues-Pereira J, Han B, Song XQ, et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3111-21.

- Lee D, Lee J, Kim S, Rodrigues Pereira J, Han B, Song X, et al. A randomized Phase 2 study of Erlotinib plus Pemetrexed versus Erlotinib or Pemetrexed alone as second-line treatment for never-smoker patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2012;23(9):ix400–ix46.

- Lee D, Lee J, Wang J, Hsia T, Wang X, Kim J, et al. Pemetrexed-Erlotinib, Pemetrexed Alone, or Erlotinib Alone as Second-Line Treatment for East Asian and Non-East Asian Never-Smokers with

Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer: Exploratory Subgroup Analysis of a Phase II Trial. *Cancer Research and Treatment* 2014; doi: 10.4143/crt.2014.051.

Levy 2014

- Levy B, Spira A, Becker D, Evans T, Schnadig I, Camidge DR, et al. A randomized, phase 2 trial of docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(7):1031 - 5.

Li 2010

- Li H, Wang X, Hua F. Second-line treatment with gefitinib or docetaxel for advanced non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2010;37(1):16 - 8.

Li 2012

- Li R, Sun L, Wang J, Qian J, Wang Z, Jiao X. Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: Results and subsets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2012;25(5):364 - 70.

Li 2013

- Li T, Piperdi B, Walsh W, Kim M, Gucalp R, Haigentz M, et al. Randomized phase II study of pharmacodynamic separation (PDS) of pemetrexed (Pem) and erlotinib (Erl) versus pem alone in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical oncology*. 2013;31(5):8097.

- Li T, Piperdi B, Walsh W, Kim M, Beckett L, Wen H, et al. Pharmacodynamic separation (PDS) of pemetrexed (Pem) and erlotinib (Erl) in patients (pts) with advanced, EGFR wild-type (wt) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(15):8044.

Li 2014

- Wang S. A Randomized Phase II Trial of Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced EGFR Wild-Type and EGFR FISH-Positive Lung Adenocarcinoma. *Clinicaltrials.gov*. September 2014: NCT01565538.

- Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2014;120(9):1379 - 86.

- Wang SY, Li N, Ou W, Zhang L, Zhang SL. A phase II trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in treating patients with advanced EGFR wild-type and EGFR fish-positive lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8:S575.

Liu, 2015

- Liu Z, Wei Z, Hu Y, Gao F, Hao L, Fang P, et al. A phase II open-label clinical study of comparing nab-paclitaxel with pemetrexed as second-line chemotherapy for patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2015 ; 32(8):216.

LUME-Lung 1 2014

- EMA 2015 report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf

- Reck M. Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Standard Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. *Clinicaltrials.gov*. November 2014 : NCT00805194.

- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):143 - 55.

- Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Feb;51(3):317-26.

- NICE report 22/07/2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347>

- IQWiG report 30/03/2015: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Extract-of-dossier-assessment.pdf

- Reck M, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, Von Pawel J, et al. Nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel as second-line therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent NSCLC: Results of the phase III, randomised, double-blind LUME-Lung 1 trial. *Lung Cancer*. 2014;83:S12.
- Reck M, Novello S, Mellemegaard A, Orlov S, Kaiser R, Barrueco J, et al. Impact of tumor burden on the overall survival analysis of the lume-lung 1 study: A randomized, double-blind phase 3 trial of nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8:S196.
- Mellemegaard A, Douillard JY, Novello S, Kaiser R, Orlov S, Krzakowski M, et al. Patient-reported outcomes from the lume-lung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study in second-line advanced NSCLC patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(9):S152 - S3.
- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J, Orlov S, Krzakowski M, et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18):LBA8011.
- Mellemegaard A, Kaiser R, Douillard JY, Orlov SV, Krzakowski MJ, Von Pawel J, et al. Analysis of overall survival in adenocarcinoma NSCLC patients receiving 2nd line combination treatment with nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in the LUME-Lung 1 trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *European Journal of Cancer*. 2013;49:S798.
- Reck M, Buchner H, Gottfried M, Novello S, Mellemegaard A, Heigener D, et al. Tumour growth over time in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nintedanib plus docetaxel or placebo plus docetaxel: Analysis of data from the LUME-Lung 1 study. *European Journal of Cancer*. 2015;51:Supplement 3 (3102).
- Wu Y, Cheng Y, Kim B, Lu S, Gaschler-Markefski B, Kaiser R, et al. Efficacy of nintedanib/docetaxel in East Asian patients with lung adenocarcinoma (ADE): analysis from the LUME-Lung 1 study. *Annals of Oncology*. 2015;26:Supplement 9 (ix 133).

LUME-LUNG 2 2013

- Hanna N. A Randomized Double-blind Multicenter Phase III Trial of Nintedanib Plus Pemetrexed vs. Pemetrexed/ Placebo in Advanced or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer Patients After Failure of First Line Therapy. *Clinicaltrials.gov*. November 2014: NCT00806819.
- Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, Aren OR, Ahn MJ, Tiangco B, et al. Lume-lung 2: A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15).
- Pharmaceutical Report: http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1199/1199.14_U12-2160-01-PE-DS-DR.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=0&bcsi_scan_filename=1199.14_U12-2160-01-PE-DS-DR.pdf

Lux-Lung 8 2015

- Soria J. LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy. *Clinicaltrials.gov* October 2014: NCT01523587.
- Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):897-907.
- Goss G, Lu S, Felip E, Ardizzoni A, Georgoulas V, Gadgeel S, et al. LUX-lung 8: A randomized, open-label, phase III trial of afatinib vs. erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2012;23(SUPPL. 9):ix174.
- Soria J, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee K, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):8002.
- Gadgeel S, Dols M, Felip E, Soria J, Lee K, Lu S, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 Phase III global trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):8100.

- Hirsh V, Gadgeel S, Soria J, Felip E, Cobo M, Lu S, et al. LUX-lung 8: A global phase III trial of Afatinib (A) vs Erlotinib (E) as second-line treatment in Patients (Pts) with advanced Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy. *Chest* 2015;148(4):(meeting abstract).
- Goss G, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Li K, et al. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. *European Journal of Cancer*. 2015;51:Supplement 3 (3084).
- Popat S, Felip E, Cobo M, Fulop A, Dayen C, Trigo J, et al. Second-line afatinib vs erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: patient-reported outcome (PRO) data from the global LUX-Lung 8 (LL8) Phase III trial. *European Journal of Cancer*. 2015;51:Supplement 3 (3085).
- Boehringer-ingenheim report 08/09/2014: http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1200/1200.125_c02191506-02_PE_DR.pdf

Maitland 2014

- Maitland M. A Randomized Phase II Trial Comparing Cetuximab With Concurrent Pemetrexed/Cetuximab Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Refractory to Primary Treatment. *Clinicaltrials.gov*. December 2013: NCT00203931.
- Maitland ML, Levine MR, Lacouture ME, Wroblewski KE, Chung CH, Gordon IO, et al. Evaluation of a novel rash scale and a serum proteomic predictor in a randomized phase II trial of sequential or concurrent cetuximab and pemetrexed in previously treated non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:5.

Marangolo 2000

- Marangolo, Cognetti, Di C, Selvaggi, Scagliotti, G V. Preliminary results of a phase II randomized trial of docetaxel vs vinorelbine as second-line treatment in previously cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2000;29(9 Suppl 1):S 75

MARQUEE 2013

- Scagliotti G, von Pawel J, Novello S, Ramlau R, Favaretto A, Barlesi F, et al. Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(24):2667–74.
- Novello S, Scagliotti G, Ramlau R, Favaretto A, Barlesi F, Akerley W, et al. Efficacy analysis for molecular subgroups in marquee: A randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial of tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8:S901-S902.
- Scagliotti G, Novello S, Ramlau R, Favaretto A, Barlesi F, Akerley W, et al. MARQUEE: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, non-squamous, non-small-cell lung cancer (NSCLC). *European Journal of Cancer*. 2013;49:S798 - S9.
- Scagliotti G, Akerley W, Von Pawel J, Roder J, Shuster D, Schwartz B, et al. Retrospective evaluation, of the randomized Phase 3 MARQUEE trial of tivantinib (T) + erlotinib (E) versus placebo (P) + erlotinib (E) using VeriStrat in patients with previously treated nonsquamous NSCLC. *Cancer Research* 2015;75(15):supplement 1.

MARVEL 2013

- Adjei A. Pemetrexed Disodium or Erlotinib Hydrochloride as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.gov*. November 2013: NCT00738881.

METLung 2014

- Spigel D, Edelman M, O'Byrne K, Paz-Ares L, Shames D, Yu W, et al. Onartuzumab plus erlotinib versus erlotinib in previously treated stage IIIb or IV NSCLC: Results from the pivotal phase III randomized, multicenter, placebo-controlled METLung (OAM4971g) global trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):8000.

Moran 2014

- Moran T, Felip E, Keedy V, Borghaei H, Shepherd FA, Insa A, et al. Activity of dalotuzumab, a selective anti-IGF1R antibody, in combination with erlotinib in unselected patients with Non-small-cell lung cancer: a phase I/II randomized trial. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):26.
- Rosell R, Moran T, Felip E, Torres JMS, Borghaei H, Guan S, et al. An open label, randomized phase II study evaluating dalotuzumab combined with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer following failure of prior chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):S358 - S9.

Natale 2009

- Natale RB, Bodkin D, Govindan R, Sleekman BG, Rizvi NA, Cap. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2523-9.
- Natale R, Bodkin D, Govindan R, et al. A comparison of the antitumour efficacy of ZD6474 and gefitinib (Iressa™) in patients with NSCLC: results of a randomized, double-blind phase II study. *Lung Cancer* 2005; 49(suppl 2):S37.

NCCTG N0626 2011

- Molina JR, Dy GK, Foster NR, Allen Ziegler KL, Adjei A, Rowland KM, et al. A randomized phase II study of pemetrexed (PEM) with or without sorafenib (S) as second-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) of nonsquamous histology: NCCTG N0626 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15).

NCIC CTG BR.26 2014

- Ellis P. A Double Blind Placebo Controlled Randomized Trial of PF-804 in Patients With Incurable Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Standard Therapy for Advanced or Metastatic Disease. *Clinicaltrials.gov*. September 2014 : NCT01000025.
- Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1379 - 88.
- Ellis PM, Liu G, Millward M, Perrone F, Shepherd FA, Sun S, et al. NCIC CTG BR.26: A phase III randomized, double blind, placebo controlled trial of dacomitinib versus placebo in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received prior chemotherapy and an EGFR TKI. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15).

NVALT-10, 2013*

- Aerts JG, Codrington H, Lankheet NA, Burgers S, Biesma B, Dingemans AM, et al. A randomized phase II study comparing erlotinib versus erlotinib with alternating chemotherapy in relapsed non-small-cell lung cancer patients: the NVALT-10 study. *Ann Oncol*. 2013 Nov; 24(11):2860-5.

Paz-Ares 2008

- Paz-Ares L, Ross H, O'Brien M, Riviere A, Gatzemeier U, Pawel J, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex vs docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2008. p. 1608-13.

POPLAR, 2016

- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 ; pii: S0140-6736(16)00587-0. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0. [Epub ahead of print].
- Spira A, Park K, Mazières J, Vansteenkiste J, Rittmeyer A, Ballinger M, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(15)

PROSE, 2013*

- Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):713-21.
- Sorlini C, Barni S, Petrelli F, Novello S, De Marinis F, De Pas TM, et al. PROSE: Randomized proteomic stratified phase III study of second line erlotinib versus chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(15).

- Lazzari C, Novello S, Barni S, Aieta M, De Marinis F, De Pas T, et al. Randomized proteomic stratified phase III study of second-line erlotinib (E) versus chemotherapy (CT) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (PROSE). *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(18).

- Gregorc V. Tissue biomarker analysis in PROSE, a randomized proteomic stratified phase III study of second line erlotinib (E) versus chemotherapy (CT) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *European Journal of Cancer* 2013;49(2).

Ramalingam 2011

- Ramalingam SS, Spigel DR, Chen D, Steins MB, Engelman JA, Schneider CP, et al. Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(34):4574-80.

- Ramalingam S, Spigel D, Steins M, Engelman J, Schneider C, Novello S, et al. Randomized, double-blind, phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-1R), for advanced-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):7527.

Ramalingam 2012

- Ramalingam S. A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen. *Clinicaltrials.gov*. July 2015:NCT00769067.

- Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3337-44.

- Boyer MJ, Blackhall FH, Park K, Barrios CH, Krzakowski MJ, Taylor I, et al. Efficacy and safety of PF299804 versus erlotinib (E): A global, randomized phase II trial in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of chemotherapy (CT). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18).

- Ramalingam S, Boyer M, Park K, Barrios C, Krzakowski M, Taylor I, et al. Randomized Phase 2 study of PF299804, an irreversible human epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, versus Erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy failure: quantitative and qualitative benefits. *Annals of Oncology*. 2010;21(18):viii122–viii61.

- Boyer M, Blackhall F, Barrios C, Frank R, Heo D, Park K, et al. Overall Survival (OS) Results of a Randomized Phase 2 Trial of PF299804 versus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):O10.07.

Ramlau 2006

- Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, Von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2800 - 7.

- GSK report 09/07/2009 : <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/20023.pdf>

Ramlau 2012

- Ramlau R. A Multinational, Randomized, Double-Blind Study Comparing Aflibercept Versus Placebo in Patients Treated With Second-Line Docetaxel After Failure of One Platinum Based Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.gov*. August 2012: NCT 00532155.

- Ramlau R, Gorbunov V, Ciuleanu TE, Novello S, Ozguroglu M, Goksel T, et al. Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(29):3640 - 7.

REVEL 2014

- FDA report 04/2015: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125477s011lbl.pdf

- Garon E. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab Versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression After One Prior Platinum-Based Therapy. *Clinicaltrials.gov*. December 2014: NCT01168973.

- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9944):665 - 73.
 - Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15).
 - Garon E, Ciuleanu T, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos K, Göksel T, et al. Quality of life results from the Phase 3 REVEL study of Ramucirumab + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel in advanced/metastatic NSCLC patients with progression after platinum based chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2014;25(4):iv426–iv70.
 - Paz-Ares L, Perol M, Ciuleanu T, Kowalyszyn R, Reck M, Lewanski C, et al. Exploratory analysis of safety by histology and efficacy in a nonsquamous NSCLC subgroup in REVEL: A randomized phase III study of ramucirumab (RAM) plus docetaxel (DOC) vs DOC for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(15):8055.
 - Reck M, Smit E, Garon E, Cappuzzo F, Bidoli P, Cohen R, et al. Exposure-response relationship for ramucirumab (RAM) from the randomized, double-blind, phase 3 REVEL trial (docetaxel [DOC] plus placebo [PL] vs DOC plus RAM) in second-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncology Research and Treatment* 2016;39:Supplement 1
 - Smit E, Perol M, Reck M, Cappuzzo F, Bidoli P, Cohen R, et al. Exposure-response relationship for ramucirumab (RAM) from the randomized, double-blind, phase III REVEL trial (docetaxel [DOC] vs DOC plus RAM) in second-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):Supplement 1.
 - Bidoli P, Cappuzzo F, Favaretto A, Alabiso O, Tiseo M, Chella A, et al. Update of REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line (2L) treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) including subgroup analysis of histology. *Annals of Oncology*. 2015;26:Supplement 6
 - Garon E, Scagliotti G, Gautschi O, Reck M, Thomas M, Docampo L, et al. Exploratory analysis of frontline therapies in REVEL: A randomized phase III study of ramucirumab (RAM) plus docetaxel (DOC) versus DOC for the treatment of stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after disease progression on platinum-based therapy. *European Journal of Cancer*. 2015;51:Supplement 3 (3073).
- Sbar 2010**
- Sbar E, Besse B, Felip E, Shaw A, Ahn M, Salvati M, et al. A double-blind, randomized, parallel, two-arm phase II trial of BMS-690514 versus erlotinib in previous chemotherapy-treated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: A safety review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(12):S538 - S9.
- Scagliotti 2012**
- Scagliotti G. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3, Efficacy And Safety Study Of Sunitinib (SU011248) In Patients With Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib. *Clinicaltrials.gov*. July 2011: NCT00457392.
 - EUDRA 2014 report: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001915-52/results>
 - Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2070 - 8.
 - Thongprasert S, Tung Y, Kim JH, Chang GC, Park K, Su WC, et al. Sunitinib plus erlotinib for the treatment of advanced NSCLC: Subset analysis of east asian patients participating in a phase III trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(6):S551 - S2.
 - Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M, et al. Sunitinib (SU) in combination with erlotinib (E) for the treatment of advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC): A phase III study. *Annals of Oncology*. 2010;21:viii3 - viii4.

Scagliotti 2014

- Scagliotti G. Randomized, Open Label, Phase 3 Trial Of Erlotinib Alone Or In Combination With CP-751,871 In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Of Non Adenocarcinoma Histology. Clinicaltrials.gov. April 2013: NCT00673049.

- Scagliotti GV, Bondarenko I, Blackhall F, Barlesi F, Hsia TC, Jassem J, et al. Randomized, phase III trial of figitumumab in combination with erlotinib versus erlotinib alone in patients with nonadenocarcinoma nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2014.

Schiller 2010

- Schiller JH, Von Pawel J, Schutt P, Ansari RH, Thomas M, Saleh M, et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(12):1977 - 85.

SIGN 2006

- Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs*. 2006;17(4):401 - 9.

Spigel 2011

- Spigel D. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Sorafenib and Erlotinib or Erlotinib Alone in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. August 2012 : NCT00600015.

- Spigel DR, Burris HA, 3rd, Greco FA, Shipley DL, Friedman EK, Waterhouse DM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2582-9.

- Waterhouse D, Stults D, Daniel D, Griner P, Greco F, Burris H, et al. KRAS subset analysis from randomized phase II trials of erlotinib versus erlotinib plus sorafenib or pazopanib in refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15):8091.

Spigel 2012

- Spigel DR. Randomized, Double-Blind Trial of Erlotinib/Pazopanib or Erlotinib/Placebo in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. October 2015:NCT01027598.

- Spigel D, Burris HA, Greco FA, Shih KC, Lipman AJ, Flora DB, et al. A randomized phase II study of pazopanib or placebo in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(9):S208.

Spigel 2013

- Spigel D. A Randomized, Phase II, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Activity of MetMAB, a Monovalent Antagonist Antibody to the Receptor Met, Administered to Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, in Combination With Tarceva (Erlotinib). Clinicaltrials.gov. September 2011: NCT00854308.

- Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, Daniel DB, Goldschmidt Jr JH, Blumenschein Jr GR, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4105 - 14.

Sun 2013

- Sun Y. Phase 3 Study of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Had Prior Chemotherapy. Clinicaltrials.gov. December 2009: NCT00391274.

- Sun Y, Wu YL, Zhou CC, Zhang L, Liu XY, Yu SY, et al. Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A randomized, open-label study. *Lung Cancer*. 2013;79(2):143 - 50.

TAILOR 2013

- Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):981.

- Rulli E, Marabese M, Torri V, Farina G, Veronese S, Bettini A, et al. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2079-84.

TALISMAN 2015

- Gridelli C. A Study of Erlotinib [Tarceva] as Monotherapy or Intermittent Dosing With Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TALISMAN). Clinicaltrials.gov. October 2015:NCT01204697.

TAX 317 2000

- FDA report 12/2015: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020449s075lbl.pdf
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum- based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2095 - 103.
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183 - 94.

TITAN, 2012*

- Ciuleanu T. A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). Clinicaltrials.gov. December 2014:NCT00556322.
- Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): A randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012;13(3):300-08.
- Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Gonzalez EE. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with poor prognosis: The phase III titan study. *Lung Cancer* 2011;71:S44.

TORI L-03 2013

- Garon EB, Dubinett SM, Kabbinnar FF, Reckamp KL, Marquez-Garban DC, Goodglick L, et al. Randomized, multicenter phase II study of erlotinib (E) or E plus fulvestrant (F) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15).
- Garon EB, Siegfried JM, Dubinett SM, Elashoff RM, Park DJ, Parikh RJ, et al. Result of TORI L-03, a randomized, multicenter phase II clinical trial of erlotinib (E) or E + fulvestrant (F) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research*. 2013;73(8).

V15-32 2008

- Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(26):4244 - 52.
- Sekine I, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: Results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. *Annals of Oncology*. 2009;20(9):1483 - 8.

Wen 2016

- Wen S, Fu X, Li G, He L, Zhao C, Hu X, et al. Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2016 2016/06//;27(5):447-56.

Witta 2012

- Witta SE, Jotte RM, Konduri K, Neubauer MA, Spira AI, Ruxer RL, et al. Randomized phase II trial of erlotinib with and without entinostat in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed on prior chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2248-55.

WJOG5108L 2014

- Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; pii: JCO634154. [Epub ahead of print]

- Katakami N, Morita S, Yoshioka H, Seto T, Urata Y, Satouchi M, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15).

- Nishiyama A, Katakami N, Morita S, Seto T, Iwamoto Y, Hirashima T, et al. Randomized Phase III study comparing Gefitinib with Erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG5108L. *Annals of Oncology*. 2014;25(4):iv426–iv70.

ZEAL 2011

- De Boer R. A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA™) in Combination With Pemetrexed (Alimta®) Versus Pemetrexed Alone in Patients With Locally-Advanced or Metastatic NSCLC. *Clinicaltrials.gov*. April 2011: NCT00418886.

- De Boer RH, Arrieta O, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non - small-cell lung cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(8):1067 - 74.

- De Boer R, Arrieta O, Gottfried M, Blackhall FH, Raats J, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):8010.

ZEST 2011

- Natale R. A Phase III, International, Randomised, Double Blind, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy of Zactima™ Versus Tarceva® in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of at Least One Prior Chemotherapy. *Clinicaltrials.gov*. April 2011: NCT00364351.

- Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, Thomas M, Tsai CM, Sunpaweravong P, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(8): 1059-66.

- Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, Thomas M, Tsai CM, Sunpaweravong P, et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: A randomized, double-blind phase III trial (ZEST). *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):8009.

Zhang 2015

- Zhang Y, Gao C, Qu W, Gao Y, Zhu S, Zhang S, et al. A Randomized Phase II Study of Erlotinib Plus Nab-Paclitaxel Versus Erlotinib Alone as Second-Line Therapy for Chinese Patients with Advanced EGFR Wild-Type Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*. 2015; Early Online:1–5:1532-4192 online.

ZODIAC 2010

- Herbst R. A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Center, Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE™) in Combination With ZD6474 (ZACTIMA™) Versus Docetaxel (TAXOTERE™) With Placebo in Subjects With Locally Advanced or Metastatic NSCLC. *Clinicaltrials.gov*. April 2011: NCT00312377.

- Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WEE, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(7):619 - 26.

- Herbst RS, Sun Y, Korfee S, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(18):CRA8003.

- Heymach J, Lockwood S, Herbst R, Johnson B, Ryan A. EGFR biomarkers predict benefit from vandetanib in combination with docetaxel in a randomized phase III study of second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25:1941–8.

- Johnson B, Ryan A, J. H, Stephens C, Kennedy S, Langmuir P, et al. Tumor biomarker analyses from the phase III ZODIAC study of docetaxel (D) plus or minus vandetanib (VAN) in second-line advanced NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):7516.

*Studies combining chemotherapy drugs included in the “class therapeutic” analysis

Appendix 10: Details of multiple reports

The results of 79 trials were published in 87 articles. Among these 79 trials, 52 had results reported in other sources:

- 19 in conference abstracts
- 8 in non-industry trial registries and results databases or regulatory agency online databases
- 15 in both
- 1 in industry trial registries and results databases
- 9 had results reported in at least 4 different sources

The remaining 19 trials had unpublished results:

- 12 conference abstracts
- 2 in non-industry trial registry and results database (CT.gov)
- 1 in non-industry trial registry and results database (CT.gov) and industry trial registry and results database
- 1 in non-industry and industry trial registries and results databases and conference abstract
- 1 in conference abstract and industry trial registry and results database
- 2 in conference abstracts and non-industry trial registry and results database (CT.gov)

Appendix 11: Trials with missing outcome data included in the analysis

Trials	Authors contacted	Request	Answer	Outcome included
Unpublished trials				
Bhatnagar 2012	Bhatnagar, Kumbhaj	Trial results	Study results provided	ORR, QoL
Published trials				
Dai 2013	Dai	HR for PFS and OS	No	HR for PFS [°]
Esteban 2003	Esteban	HR for PFS and OS [£]	Data waiting	HR for OS [°]
GFPC 05-06, 2011	Vergnenegre, Chouaid	HR for PFS	HR for PFS provided	HR for PFS
Jones, 2008	Jones	HR for PFS and OS [£]	No	HR for OS [°]
Kim 2015	Kim YS	HR for PFS and OS	No	HR for PFS and OS [°]
Levy, 2014	Levy	HR for PFS and OS	Propose to contact laboratory	HR for PFS and OS [°]
Li 2010	Li H	HR for PFS and OS	No	HR for OS [°]
Maitland, 2014	Maitland	HR for PFS and OS	Individual patient data provided	HR for PFS and OS
Tax 317 2000	Shepherd	HR for PFS and OS [£]	No	HR for OS [°]
Chen 2011	Chen	HR for OS	No	HR for OS [°]

[£]trials reporting time to progression data instead of PFS

[°]HR recalculated by reconstructing individual patient data from published Kaplan-Meier

Appendix 12: Individual characteristics of the 98 selected trials

Trials	Treatment	Sample size	Age	Male	Asian	Caucasia n	Stage IV	Squamous	PS2	Smokers	Second line	EGFR-WT or unknown [□]
ARCHER 1009, 2014	Erlotinib	439	62	277	88	331	403	128	46	357	281	395
ARCHER 1009, 2014	Dacomitinib	439	64	288	91	335	400	115	42	360	256	392
ARQ 197-209, 2011	Erlotinib	83	62	49			72	24	0	65	51	72
ARQ 197-209, 2011	Erlotinib+Tivantinib	84	64	51			76	31	1	67	50	78
ATTENTION, 2015	Erlotinib+Tivantinib	154	63	109	154	0	118	0	0	113	92	154
ATTENTION, 2015	Erlotinib	153	63	102	153	0	115	0	0	114	90	153
Bergqvist, 2014	Docetaxel	41	58	31				20	1			41
Bergqvist, 2014	AXL1717	58	57	40				29	3			58
Besse, 2014	Erlotinib+Everolimus	66	60	36	7	54	64	10	0	61	51	66
Besse, 2014	Erlotinib	67	60	33	2	57	63	10	0	64	41	67
BeTa, 2011	Erlotinib	317	65	170	18	257		17	20	284	317	299
BeTa, 2011	Erlotinib+Bevacizumab	319	65	171	23	264		11	23	285	319	307
Bhatnagar, 2012	Docetaxel	15	57	11	15	0	11	8	2	12	15	15
Bhatnagar, 2012	Gefitinib	15	58	12	15	0	12	9	3	12	15	15
Blumenschein, 2015	Docetaxel	45	61	23	10	35		1	1	38	45	45
Blumenschein, 2015	Trametinib	89	61	46	11	74		0	0	83	89	89
BR21, 2005	Placebo	243	59	160	28	188		78	56	201	121	175
BR21, 2005	Erlotinib	488	62	315	63	379		144	126	384	243	371
CALGB 30704, 2014	Pemetrexed+Sunitinib	41	63	22	1	32	38	6	0		39	41
CALGB 30704, 2014	Pemetrexed	42	63	22	0	36	37	4	0		38	42
CALGB 30704, 2014	Sunitinib	47	63	25	1	43	39	7	0		43	47
CheckMate017, 2015	Nivolumab	135	62	111	4	122	105	135	0	125	135	135
CheckMate017, 2015	Docetaxel	137	64	97	2	130	112	137	0	130	137	137
CheckMate057, 2015	Docetaxel	290	62	168	8	266		0	0	230	259	290

CheckMate057, 2015	Nivolumab	292	61	151	9	267		0	0	234	256	292
Chen, 2011	Tegafur/uracil+Gefitinib	57	65	37	57	0		0	11	25	25	37
Chen, 2011	Gefitinib	58	64	33	58	0		0	24	28	31	42
CTONG0806, 2014	Pemetrexed	80	56	47	80	0	66	4	0	36	80	80
CTONG0806, 2014	Gefitinib	81	58	54	81	0	77	2	0	48	81	81
Dai, 2013	Gefitinib	23	62	15	23	0	19	0	6	13	23	23
Dai, 2013	Pemetrexed	23	61	14	23	0	18	0	5	12	23	23
DATE, 2015	Gefitinib+Nimotuzumab	78						27	12		78	66
DATE, 2015	Gefitinib	77						27	12		77	62
DELTA, 2014	Erlotinib	150	68	108	150	0	120	29	6	111	121	150
DELTA, 2014	Docetaxel	151	67	107	151	0	122	32	6	114	130	151
Dittrich, 2014	Pemetrexed+Erlotinib	79	64	46	1	75	64	0	9	69	79	79
Dittrich, 2014	Pemetrexed	83	60	49	1	82	70	0	11	69	83	83
E1512, 2015	Cabozantinib	40	66		0	34		0	4	34	23	39
E1512, 2015	Erlotinib	42	66		2	32		0	5	37	23	38
E1512, 2015	Erlotinib+Cabozantinib	43	63		0	32		0	4	37	21	36
Esteban, 2003	Docetaxel	35	55	29			35	13	12		27	35
Esteban, 2003	Paclitaxel	36	62	30			36	10	13		25	36
Gerber, 2014*	Erlotinib+Tivantinib	51	64	17							22	51
Gerber, 2014*	Chemotherapy	45	64	15							20	45
GFPC 05-06, 2011	Docetaxel	75	59	64			59	23	5		78	75
GFPC 05-06, 2011	Pemetrexed	75	58	62			62	18	4		75	75
Groen, 2013	Erlotinib+Sunitinib	65	59	39	1	63	63	15	0	58	39	61
Groen, 2013	Erlotinib	67	61	45	2	64	67	19	1	58	46	66
Hainsworth, 2010	Selumetinib	40	62	26	0	39		25		34	31	40
Hainsworth, 2010	Pemetrexed	44	64	27	1	42		24		32	35	44
Han, 2011	Docetaxel	40	50	22	40	0		16	4		40	40
Han, 2011	Pemetrexed	44	50	26	44	0		18	6		44	44
HANSHIN, 2015	Docetaxel+Bevacizumab	45	64	27	45	0	36	0	0	34	45	30
HANSHIN, 2015	S1+Bevacizumab	45	64	27	45	0	37	0	0	31	45	27

Herbst, 2007*	Erlotinib+Bevacizumab	39	68	17	3	29		0	0	33	39	38
Herbst, 2007*	Chemotherapy	41	65	25	1	31		0	1	35	41	41
Herbst, 2007*	Chemotherapy+Bevacizumab	40	64	23	2	34		0	0	36	40	40
Heymach, 2007	Docetaxel+Vandetanib 100	42	61	21	0	42	28	12	0	35	42	42
Heymach, 2007	Docetaxel	41	58	27	0	41	28	11	0	37	41	41
Heymach, 2007	Docetaxel+Vandetanib 300	44	60	25	0	44	35	14	0	40	44	44
HORG, 2013	Pemetrexed	178	66	138	0	178	147	36	31	154	101	178
HORG, 2013	Erlotinib	179	65	135	0	179	154	39	18	150	89	179
Hosomi, 2015	Docetaxel+Ramucirumab	94	64	66	94	0					94	94
Hosomi, 2015	Docetaxel	98	64	71	98	0					98	98
ICOGN, 2013	Gefitinib	199	56	114	199	0	162	36	21	97	107	160
ICOGN, 2013	Icotinib	200	56	118	200	0	162	34	26	99	126	171
INTEREST, 2008	Gefitinib	733	61	466	154	550		185	86	585	619	711
INTEREST, 2008	Docetaxel	733	60	488	169	540		176	84	583	610	711
ISEL, 2005	Placebo	563	61	378	107	431	450	187	145	438	274	563
ISEL, 2005	Gefitinib	1129	62	761	235	843	896	399	332	879	549	1129
ISTANA, 2010	Docetaxel	79	58	45	79	0	65	11	5	43	79	79
ISTANA, 2010	Gefitinib	82	57	55	82	0	71	17	6	52	82	82
Janne, 2013	Docetaxel	43	59	20	0	40	42	6	0	38	43	43
Janne, 2013	Docetaxel+Selumetinib	44	60	21	0	41	39	3	0	39	44	44
JMEI, 2004	Pemetrexed	283	59	194	64	207	212	78	30		283	283
JMEI, 2004	Docetaxel	288	57	217	72	206	215	93	34		288	288
Jones, 2008	Topotecan	39	63	23					1		39	39
Jones, 2008	Docetaxel	41	62	23					6		41	41
Juan, 2014	Docetaxel+Erlotinib	34	58	31	0	34	30	16	5	32	33	33
Juan, 2014	Erlotinib	36	64	29	0	36	29	13	6	34	35	34
Kapoor, 2015	Gefitinib	54	56	43	54	0	40		17			20
Kapoor, 2015	Docetaxel	53	56	42	53	0	39		17			17
Katakami, 2014	Amrubicin	101	64	66	98	0	81	17	0	75	78	80
Katakami, 2014	Docetaxel	101	64	69	99	0	74	18	0	75	80	82

KCSG-LU08-01, 2012	Pemetrexed	70	64	10	70	0	61	0	6	0	70	46
KCSG-LU08-01, 2012	Gefitinib	71	58	10	71	0	62	0	6	0	71	49
Kelly, 2012	Pralatrexate	100	63	69		74	87	29	0	100		100
Kelly, 2012	Erlotinib	101	62	68		78	84	47	0	101		101
KEYNOTE-010,2015	Pembrolizumab 2	344	63	212	73	246		76	3	281	243	321
KEYNOTE-010,2015	Pembrolizumab 10	346	63	213	72	250		80	1	286	235	320
KEYNOTE-010,2015	Docetaxel	343	62	209	72	251		66	2	276	235	320
Kim A, 2012	Pemetrexed+Cetuximab	301	63	173	3	268		76	12		301	301
Kim A, 2012	Pemetrexed	304	64	188	6	265		71	14		304	304
Kim B, 2012	Docetaxel	166	64	93	2	141		51	11		166	166
Kim B, 2012	Docetaxel+Cetuximab	167	64	92	5	146		41	2		167	167
Kim, 2015	Pemetrexed	47	64	33	47	0	44	10	15	33	32	46
Kim, 2015	Gefitinib	48	67	35	48	0	46	9	17	33	30	47
Krzakowski, 2010	Vinflunine	274	62	205			247	100			274	274
Krzakowski, 2010	Docetaxel	277	60	208			248	95			277	277
Kuo, 2013	Docetaxel	6	54	3	6	0		0	1		6	6
Kuo, 2013	Gefitinib	8	67	4	8	0		0	0		8	8
Lee, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	78	56	20	58	20	72	0	7	0	78	78
Lee, 2013	Pemetrexed	80	56	35	68	12	68	0	4	0	80	80
Lee, 2013	Erlotinib	82	54	28	76	6	68	0	6	0	82	82
Levy, 2014	Docetaxel	47	60	24		34	45	12	0			47
Levy, 2014	Docetaxel+PX-866	48	65	33		39	45	8	0			48
Li, 2010	Docetaxel	48	48	29	48	0	19	27			48	48
Li, 2010	Gefitinib	50	51	30	50	0	21	22			50	50
Li, 2012	Docetaxel	128	56	74	102	0	61	25			102	128
Li, 2012	Pemetrexed	132	58	67	106	0	70	19			106	132
Li, 2013	Pemetrexed	27	62	14	0	18		0	3	22	27	27

Li, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	52	64	23	2	36		0	5	35	52	52
Li, 2014	Erlotinib	61	54	40	61	0	40	0	4	46	61	61
Li, 2014	Pemetrexed	62	55	39	62	0	38	0	3	45	62	62
Liu, 2015	Pemetrexed	56	51	34	56	0		32	11	55	56	56
Liu, 2015	Nab-Paclitaxel	55	52	37	55	0		27	15	55	55	55
LUME-LUNG 1, 2014	Docetaxel+Nintedanib	655	60	476	116	533	588	276	1	490	655	655
LUME-LUNG 1, 2014	Docetaxel	659	60	479	123	530	605	279	0	498	659	659
LUME-LUNG 2, 2013	Pemetrexed+Nintedanib	353	59	195	103	225	307	0	0		353	353
LUME-LUNG 2, 2013	Pemetrexed	360	59	208	105	230	328	0	0		360	360
Lux-Lung 8, 2015	Erlotinib	397	64	331	86	311	345	382	1	379	397	397
Lux-Lung 8, 2015	Afatinib	398	65	335	86	312	349	381	3	372	398	398
Maitland, 2014	Cetuximab	20	62	14	0	13		6		18		20
Maitland, 2014	Pemetrexed+Cetuximab	23	55	13	1	17		8		21		23
Marangolo, 2000	Docetaxel	14	64					4			14	14
Marangolo, 2000	Vinorelbine	11	64					6			11	11
MARQUEE, 2013	Erlotinib	522	61	309	5	446	501	0	1	424	348	469
MARQUEE, 2013	Erlotinib+Tivantinib	526	62	310	8	430	499	0	1	425	346	470
MARVEL, 2013	Erlotinib	11	69	5							11	11
MARVEL, 2013	Pemetrexed	12	55	6							12	12
METLung, 2014	Erlotinib	249	63	140	37	180		31	3		157	220
METLung, 2014	Erlotinib+Onartuzumab	250	62	140	35	182		40	5		161	222
Moran, 2014	Erlotinib+Dalotuzumab	37	62	27	0	37	33	11	2	33	27	37
Moran, 2014	Erlotinib	38	59	28	2	36	29	6	1	27	20	38
Natale, 2009	Vandetanib	83	63	48			69	16	0	71		83
Natale, 2009	Gefitinib	85	61	52			63	22	0	77		85
NCCTG N0626, 2011	Pemetrexed+Sorafenib	49						0				49
NCCTG N0626, 2011	Pemetrexed	51						0				51

NCIC CTG BR26, 2014	Placebo	240	66	120	70	144	212	44	58	155	64	172
NCIC CTG BR26, 2014	Dacomitinib	480	64	244	141	288	443	63	119	306	133	366
NVALT-10, 2013*	Erlotinib	115	64	75			86	40	9	108	115	115
NVALT-10, 2013*	Erlotinib+Chemotherapy	116	63	73			94	34	9	107	116	116
Paz-Ares, 2008	Docetaxel	422	63	302	5	381	343		62		422	422
Paz-Ares, 2008	Paclitaxel	427	62	308	5	397	342		57		427	427
POPLAR, 2016	Atezolizumab	144	62	93				49	2	117	93	133
POPLAR, 2016	Docetaxel	143	62	76				48	1	114	96	135
PROSE, 2014*	Chemotherapy	142	64	91			110	16	8	125	142	123
PROSE, 2014*	Erlotinib	143	66	99			121	31	8	122	143	126
Ramalingam, 2011	Erlotinib	57	62	37	0	55	46	12		48	43	57
Ramalingam, 2011	Erlotinib+R1507 3W	57	62	38	0	56	50	16		52	39	57
Ramalingam, 2011	Erlotinib+R1507 W	58	63	39	0	55	50	15		50	44	58
Ramalingam, 2012	Dacomitinib	94	60	55	23	68		32	19	76	51	75
Ramalingam, 2012	Erlotinib	94	62	56	24	67		33	3	75	63	83
Ramlau, 2006	Topotecan	414	59	311	31	368	308	155	58		414	414
Ramlau, 2006	Docetaxel	415	59	310	39	359	298	181	65		415	415
Ramlau, 2012	Docetaxel+Aflibercept	456	60	305	34	411	414	0	21		456	456
Ramlau, 2012	Docetaxel	457	60	300	40	405	410	0	23		457	457
REVEL, 2014	Docetaxel	625	61	415	86	503		171	0	484	625	607
REVEL, 2014	Docetaxel+Ramucirumab	628	62	419	74	526		157	0	519	628	613
Sbar, 2010	Erlotinib	70		50				17		61		70
Sbar, 2010	BMS-690514	71		50				18		61		71
Scagliotti, 2012	Erlotinib+Sunitinib	480	61	297	52	412	438	135	1	384	340	480
Scagliotti, 2012	Erlotinib	480	61	284	51	413	448	135	0	390	340	480
Scagliotti, 2014	Erlotinib	290	62	225	23	238	235	263	54	264		290
Scagliotti, 2014	Erlotinib+Figitumumab	293	62	228	21	249	230	263	56	277		293
Schiller, 2010	Pemetrexed+Matuzumab 1600	49	63	27	0	47	41	17	0		49	49
Schiller, 2010	Pemetrexed	50	61	33	0	47	44	18	0		50	50

Schiller, 2010	Pemetrexed+Matuzumab 800	51	62	35	0	47	42	11	0		51	51
SIGN, 2006	Gefitinib	68	63	47	0	61	41		25	50	68	68
SIGN, 2006	Docetaxel	73	60	51	0	61	41		21	55	73	73
Spigel, 2011	Erlotinib	56	65	26	0	47		17	10	48	28	53
Spigel, 2011	Erlotinib+Sorafenib	112	65	62	0	97		33	13	93	73	110
Spigel, 2012	Erlotinib	67	67	39							43	67
Spigel, 2012	Erlotinib+Pazopanib	134	66	71							64	134
Spigel, 2013	Erlotinib	68	63	42	1	61		20	2	60	46	62
Spigel, 2013	Erlotinib+Onartuzumab	69	64	40	2	61		20	4	59	46	62
Sun, 2013	Docetaxel	104	56	61	104	0	84	25	11	55	104	104
Sun, 2013	Pemetrexed	107	57	73	107	0	81	27	12	57	107	107
TAILOR, 2013	Docetaxel	110	67	73	1	109	103	23	7	80	102	110
TAILOR, 2013	Erlotinib	112	66	77	1	108	103	31	9	93	100	109
TALISMAN, 2015	Docetaxel+Erlotinib	37	66	36				37		37	37	37
TALISMAN, 2015	Erlotinib	36	68	36				36		36	36	36
TAX 317, 2000	Placebo	49	61	32			40		12		37	49
TAX 317, 2000	Docetaxel	55	61	35			40		14		44	55
TITAN, 2012*	Chemotherapy	221	59	160	26	190	170	77	46	177	221	211
TITAN, 2012*	Erlotinib	203	59	161	28	172	162	77	39	173	203	195
TORI L-03, 2013	Erlotinib+Fulvestrant	50										50
TORI L-03, 2013	Erlotinib	50										50
V15-32, 2008	Docetaxel	244		151	244	0	150	41	10	157	201	244
V15-32, 2008	Gefitinib	245		151	245	0	159	37	11	174	212	245
Wen, 2016	Docetaxel+Tamoxifen	60	58	44	60	0	27	32	0	35	60	60
Wen, 2016	Docetaxel	60	59	47	60	0	30	31	0	37	60	60
Witta, 2012	Entinostat+Erlotinib	67	66	39	1	55		18	8	56	66	64
Witta, 2012	Erlotinib	65	67	43	2	55		21	9	54	64	62
WJOG 5108L, 2016	Gefitinib	279	68	127	279	0	193	0	17	138	199	76
WJOG 5108L, 2016	Erlotinib	280	67	128	280	0	194	0	21	139	193	82
ZEAL, 2011	Pemetrexed+Vandetanib	256	59	159	28	197	219	54	18	199	217	256

ZEAL, 2011	Pemetrexed	278	60	171	34	218	232	60	13	224	240	278
ZEST, 2011	Erlotinib	617	61	393	207	388	519	143	77	472	391	617
ZEST, 2011	Vandetanib	623	60	381	202	401	517	129	65	493	404	623
Zhang, 2015	Erlotinib	43	55	24	43	0		6	2	31	43	43
Zhang, 2015	Nab-Paclitaxel+Erlotinib	45	55	23	45	0		7	3	35	45	45
ZODIAC, 2010	Docetaxel+Vandetanib 100	694	59	497	259	410	598	184	6	536	694	662
ZODIAC, 2010	Docetaxel	697	58	473	252	417	590	160	2	524	697	679

* Trials in which patients in the control arm received a chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion; [□] during the trial, some patients have been detected for EGFR mutation so we provided the number of patients excluding patients identified EGFR positive.

Appendix 13: Results of objective response rate of individual studies

Trials	Treatment (arm 1)	Objective response rate	Treatment (arm 2)	Objective response rate	Treatment (arm 3)	Objective response rate
ARCHER 1009, 2014	Erlotinib	8%	Dacomitinib	11%		
ARQ 197-209, 2011	Erlotinib	6%	Erlotinib+Tivantinib	8%		
ATTENTION, 2015	Erlotinib	6%	Erlotinib+Tivantinib	8%		
Bergqvist, 2014	Docetaxel	12%	AXL1717	0%		
Besse, 2014	Erlotinib+Everolimus	12%	Erlotinib	10%		
BeTa, 2011	Erlotinib	6%	Erlotinib+Bevacizumab	12%		
Bhatnagar, 2012	Docetaxel	27%	Gefitinib	33%		
Blumenschein, 2015	Docetaxel	11%	Trametinib	11%		
BR21, 2005	Placebo	1%	Erlotinib	8%		
CALGB 30704, 2014	Pemetrexed+Sunitinib	22%	Pemetrexed	14%	Sunitinib	17%
CheckMate017, 2015	Nivolumab	20%	Docetaxel	9%		
CheckMate057, 2015	Nivolumab	19%	Docetaxel	13%		
Chen, 2011	Tegafur-uracil+Gefitinib	37%	Gefitinib	35%		
CTONG0806, 2014	Pemetrexed	14%	Gefitinib	12%		
Dai, 2013	Gefitinib	17%	Pemetrexed	13%		
DATE, 2015	Gefitinib+Nimotuzumab	14%	Gefitinib	22%		
DELTA, 2014	Erlotinib	17%	Docetaxel	17%		
Dittrich, 2014	Pemetrexed+Erlotinib	16%	Pemetrexed	11%		
E1512, 2015	Erlotinib+Cabozantinib	5%	Cabozantinib	10%	Erlotinib	2%
Esteban, 2003	Docetaxel	3%	Paclitaxel	14%		
Gerber, 2014	Erlotinib+Tivantinib	0%	Chemotherapy	9%		
GFPC 05-06, 2011	Docetaxel	11%	Pemetrexed	12%		
Groen, 2013	Erlotinib+Sunitinib	5%	Erlotinib	3%		
Hainsworth, 2010	Selumetinib	5%	Pemetrexed	5%		
Han, 2011	Docetaxel	10%	Pemetrexed	14%		
HANSHIN Oncology Group 0110, 2015	Docetaxel+Bevacizumab	20%	Bevacizumab+S1	2%		

Herbst, 2007	Erlotinib+Bevacizumab	18%	Chemotherapy	12%	Chemotherapy+Bevacizumab	13%
Heymach, 2007	Docetaxel+Vandetanib 100	26%	Docetaxel	12%	Docetaxel+Vandetanib 300	18%
HORG, 2013	Pemetrexed	11%	Erlotinib	8%		
Hosomi, 2015	Docetaxel+Ramucirumab	29%	Docetaxel	19%		
ICOGEN, 2013	Gefitinib	27%	Icotinib	28%		
INTEREST, 2008	Gefitinib	8%	Docetaxel	7%		
ISEL, 2005	Placebo	1%	Gefitinib	7%		
ISTANA, 2010	Docetaxel	8%	Gefitinib	28%		
Janne, 2013	Docetaxel	0%	Docetaxel+Selumetinib	36%		
JMEI, 2004	Pemetrexed	8%	Docetaxel	8%		
Jones, 2008	Topotecan	8%	Docetaxel	7%		
Juan, 2014	Docetaxel+Erlotinib	3%	Erlotinib	8%		
Kapoor, 2015	Gefitinib	-	Docetaxel	-		
Katakami, 2014	Amrubicin	14%	Docetaxel	19%		
KCSG-LU08-01, 2012	Pemetrexed	27%	Gefitinib	44%		
Kelly, 2012	Pralatrexate	2%	Erlotinib	7%		
KEYNOTE-010, 2015	Pembrolizumab	18%	Docetaxel	9%		
Kim A, 2012	Pemetrexed+Cetuximab	7%	Pemetrexed	4%		
Kim B, 2012	Docetaxel	7%	Docetaxel+Cetuximab	8%		
Kim, 2015	Pemetrexed	13%	Gefitinib	8%		
Krzakowski, 2010	Vinflunine	4%	Docetaxel	5%		
Kuo, 2013	Docetaxel	-	Gefitinib	-		
Lee, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	44%	Pemetrexed	10%	Erlotinib	29%
Levy, 2014	Docetaxel	0%	Docetaxel+PX-866	6%		
Li, 2010	Docetaxel	19%	Gefitinib	22%		
Li, 2012	Docetaxel	4%	Pemetrexed	8%		
Li, 2013	Pemetrexed	11%	Pemetrexed+Erlotinib	27%		
Li, 2014	Erlotinib	20%	Pemetrexed	8%		
Liu, 2015	Pemetrexed	11%	Nab-paclitaxel	14%		
LUME-LUNG 1, 2014	Docetaxel+Nintedanib	4%	Docetaxel	3%		

LUME-LUNG 2, 2013	Pemetrexed+Nintedanib	9%	Pemetrexed	8%		
Lux-Lung 8, 2015	Erlotinib	3%	Afatinib	6%		
Maitland, 2014	Cetuximab	0%	Pemetrexed+Cetuximab	13%		
Marangolo, 2000	Docetaxel	7%	Vinorelbine	0%		
MARQUEE, 2013	Erlotinib	7%	Erlotinib+Tivantinib	10%		
MARVEL, 2013	Erlotinib	-	Pemetrexed	-		
METLung, 2014	Erlotinib	9%	Erlotinib+Onartuzumab	6%		
Moran, 2014	Erlotinib+Dalotuzumab	3%	Erlotinib	8%		
Natale, 2009	Vandetanib	8%	Gefitinib	1%		
NCCTG N0626,2011	Pemetrexed+Sorafenib	-	Pemetrexed	-		
NCIC CTG BR.26, 2014	Placebo	1%	Dacomitinib	7%		
NVALT-10, 2013	Erlotinib	7%	Erlotinib+Chemotherapy	13%		
Paz-Ares, 2008	Docetaxel	12%	Paclitaxel	8%		
POPLAR, 2016	Atezolizumab	15%	Docetaxel	15%		
PROSE, 2014	Chemotherapy	9%	Erlotinib	7%		
Ramalingam, 2011	Erlotinib	9%	Erlotinib+R1507 3W	7%	Erlotinib+R1507 W	9%
Ramalingam, 2012	Dacomitinib	17%	Erlotinib	5%		
Ramlau, 2006	Topotecan	5%	Docetaxel	5%		
Ramlau, 2012	Docetaxel+Aflibercept	21%	Docetaxel	8%		
REVEL, 2014	Docetaxel	14%	Docetaxel+Ramucirumab	23%		
Sbar, 2010	Erlotinib	-	BMS-690514	-		
Scagliotti, 2012	Erlotinib+Sunitinib	11%	Erlotinib	7%		
Scagliotti, 2014	Erlotinib	4%	Erlotinib+Figitumumab	5%		
Schiller, 2010	Pemetrexed+Matuzumab 1600	2%	Pemetrexed	4%	Pemetrexed+Matuzumab 800	16%
SIGN, 2006	Gefitinib	13%	Docetaxel	14%		
Spigel, 2011	Erlotinib	11%	Erlotinib+Sorafenib	8%		
Spigel, 2012	Erlotinib	0%	Erlotinib+Pazopanib	6%		
Spigel, 2013	Erlotinib	4%	Erlotinib+Onartuzumab	6%		
Sun, 2013	Docetaxel	4%	Pemetrexed	9%		
TAILOR, 2013	Docetaxel	14%	Erlotinib	3%		

TALISMAN, 2015	Docetaxel+Erlotinib	8%	Erlotinib	3%
TAX 317, 2000	Best supportive care	0%	Docetaxel	6%
TITAN, 2012	Chemotherapy	6%	Erlotinib	8%
TORI L-03, 2013	Erlotinib+Fulvestrant	24%	Erlotinib	14%
V15-32, 2008	Docetaxel	10%	Gefitinib	18%
Wen, 2016	Docetaxel+Tamoxifen	37%	Docetaxel	15%
Witta, 2012	Entinostat+Erlotinib	3%	Erlotinib	9%
WJOG 5108L, 2014	Gefitinib	46%	Erlotinib	44%
ZEAL, 2011	Pemetrexed+Vandetanib	19%	Pemetrexed	8%
ZEST, 2011	Erlotinib	12%	Vandetanib	12%
Zhang, 2015	Erlotinib	19%	Erlotinib+Nab-Paclitaxel	33%
ZODIAC, 2010	Docetaxel+Vandetanib 100	17%	Docetaxel	10%

Appendix 14: Results of overall survival and progression free survival of individual studies

Trials	Treatment (arm 1)	Treatment (arm 2)	Overall Survival HR (95% CI)	Progression Free Survival HR (95% CI)
ARCHER 1009, 2014	Dacomitinib	Erlotinib	1,08 (0,91-1,27)	0,94 (0,8-1,1)
ARQ 197-209, 2011	Erlotinib+Tivantinib	Erlotinib	0,87 (0,59-1,27)	0,74 (0,51-1,06)
ATTENTION, 2015	Erlotinib+Tivantinib	Erlotinib	0,89 (0,67-1,18)	0,72 (0,54-0,95)
Bergqvist, 2014*	AXL1717	Docetaxel	1,10 (0,80-1,50)	1,30 (0,83-2,02)
Besse, 2014	Erlotinib+Everolimus	Erlotinib	1,28 (0,69-2,37)	0,77 (0,51-1,17)
BeTa, 2011	Erlotinib+Bevacizumab	Erlotinib	0,97 (0,8-1,18)	0,62 (0,52-0,75)
Bhatnagar, 2012	Docetaxel	Gefitinib	-	-
Blumenschein, 2015	Trametinib	Docetaxel	0,97 (0,52-1,83)	1,23 (0,81-1,87)
BR21, 2005	Erlotinib	Placebo	0,73 (0,60-0,87)	0,61 (0,51-0,73)
CALGB 30704, 2014	Sunitinib	Pemetrexed	1,40 (0,90-2,30)	1,40 (0,90-2,20)
CALGB 30704, 2014	Pemetrexed+Sunitinib	Pemetrexed	2,00 (1,20-3,20)	1,30 (0,90-2,10)
CheckMate017, 2015	Nivolumab	Docetaxel	0,59 (0,44-0,79)	0,62 (0,47-0,81)
CheckMate057, 2015*	Nivolumab	Docetaxel	0,73 (0,60-0,89)	0,92 (0,77-1,09)
Chen, 2011	Gefitinib+Tegefur-uracil	Gefitinib	-	0,65 (0,43-0,97)
CTONG0806, 2014	Pemetrexed	Gefitinib	0,72 (0,49-1,04)	0,53 (0,38-0,75)
Dai, 2013	Gefitinib	Pemetrexed	-	1,29 (0,70-2,38)
DATE, 2015	Gefitinib+Nimotuzumab	Gefitinib	0,86 (0,57-1,30)	1,03 (0,71-1,41)
DELTA, 2014	Erlotinib	Docetaxel	0,91 (0,68-1,22)	1,22 (0,97-1,55)
Dittrich, 2014	Pemetrexed+Erlotinib	Pemetrexed	0,68 (0,47-0,98)	0,63 (0,44-0,9)
E1512, 2015*	Cabozantinib	Erlotinib	0,59 (0,35-0,99)	0,38 (0,22-0,65)
E1512, 2015*	Erlotinib+Cabozantinib	Erlotinib	0,44 (0,24-0,80)	0,35 (0,19-0,65)
Esteban, 2003	Docetaxel	Paclitaxel	-	-
Gerber, 2014	Erlotinib+Tivantinib	Chemotherapy	1,07 (0,66-1,74)	1,19 (0,71-1,97)
GFPC 05-06, 2011	Docetaxel	Pemetrexed	0,85 (0,61-1,20)	0,93 (0,67-1,29)
Groen, 2013*	Erlotinib+Sunitinib	Erlotinib	1,07 (0,71-1,61)	0,90 (0,46-1,76)
Hainsworth, 2010	Selumetinib	Pemetrexed	-	1,08 (0,62-1,86)

Han, 2011	Pemetrexed	Docetaxel	-	-
HANSHIN Oncology Group 0110, 2015	Docetaxel+Bevacizumab	Bevacizumab+S1	1,25 (0,73-2,14)	0,84 (0,53-1,32)
Herbst, 2007	Chemotherapy+Bevacizumab	Chemotherapy	0,71 (0,41-1,21)	0,66 (0,38-1,16)
Herbst, 2007	Erlotinib+Bevacizumab	Chemotherapy	0,78 (0,46-1,31)	0,72 (0,42-1,23)
Heymach, 2007	Docetaxel+Vandetanib 100	Docetaxel	0,91 (0,55-1,52)	0,64 (0,38-1,05)
Heymach, 2007	Docetaxel+Vandetanib 300	Docetaxel	1,28 (0,78-2,10)	0,83 (0,50-1,36)
HORG, 2013	Pemetrexed	Erlotinib	0,99 (0,78-1,29)	-
Hosomi, 2015	Docetaxel+Ramucirumab	Docetaxel	-	0,83 (0,59-1,16)
ICOGEN, 2013	Icotinib	Gefitinib	1,02 (0,82-1,27)	0,84 (0,67-1,05)
INTEREST, 2008*	Gefitinib	Docetaxel	1,02 (0,91-1,14)	1,04 (0,93-1,16)
ISEL, 2005	Gefitinib	Placebo	0,89 (0,77-1,02)	-
ISTANA, 2010*	Gefitinib	Docetaxel	0,87 (0,61-1,24)	0,73 (0,50-1,06)
Janne, 2013	Docetaxel+Selumetinib	Docetaxel	0,81 (0,48-1,36)	0,58 (0,36-0,94)
JMEI, 2004*	Pemetrexed	Docetaxel	0,99 (0,74-1,32)	0,97 (0,75-1,26)
Jones, 2008	Topotecan	Docetaxel	-	-
Juan, 2014	Docetaxel+Erlotinib	Erlotinib	0,70 (0,41-1,19)	0,65 (0,39-1,06)
Kapoor, 2015	Gefitinib	Docetaxel	0,89 (0,49-1,29)	1,12 (0,77-1,45)
Katakami, 2014	Amrubicin	Docetaxel	1,02 (0,72-1,43)	0,96 (0,69-1,34)
KCSG-LU08-01, 2012	Gefitinib	Pemetrexed	0,80 (0,50-1,30)	0,54 (0,37-0,79)
Kelly, 2012	Pralatrexate	Erlotinib	0,84 (0,61-1,14)	0,91 (0,63-1,32)
KEYNOTE-010, 2015	Pembrolizumab	Docetaxel	0,61 (0,49-0,75)	0,79 (0,66-0,94)
Kim A, 2012	Pemetrexed+Cetuximab	Pemetrexed	1,01 (0,86-1,20)	1,03 (0,87-1,21)
Kim B, 2012	Docetaxel+Cetuximab	Docetaxel	1,13 (0,90-1,41)	0,91 (0,73-1,13)
Kim, 2015	Pemetrexed	Gefitinib	0,98 (0,64-1,50)	0,96 (0,64-1,44)
Krzakowski, 2010	Vinflunine	Docetaxel	0,97 (0,81-1,18)	1,00 (0,84-1,12)
Kuo, 2013	Docetaxel	Gefitinib	-	-
Lee, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	Erlotinib	1,08 (0,69-1,67)	0,57 (0,40-0,81)
Lee, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	Pemetrexed	0,75 (0,49-1,13)	0,58 (0,39-0,85)
Lee, 2013	Erlotinib	Pemetrexed	0,69 (0,45-1,06)	1,01 (0,71-1,43)

Levy, 2014	Docetaxel+PX-866	Docetaxel	-	-
Li, 2010	Gefitinib	Docetaxel	0,97 (0,63-1,49)	-
Li, 2012	Pemetrexed	Docetaxel	-	-
Li, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	Pemetrexed	1,40 (0,90-2,40)	1,60 (1,00-2,60)
Li, 2014	Erlotinib	Pemetrexed	1,01 (0,66-1,54)	0,92 (0,62-1,37)
Liu, 2015	Pemetrexed	Nab-Paclitaxel	1,23 (0,78-1,59)	1,12 (0,69-1,31)
LUME-LUNG 1, 2014	Docetaxel+Nintedanib	Docetaxel	0,94 (0,83-1,05)	0,79 (0,68-0,92)
LUME-LUNG 2, 2013	Pemetrexed+Nintedanib	Pemetrexed	1,01 (0,85-1,21)	0,84 (0,70-1,00)
Lux-Lung 8, 2015	Afatinib	Erlotinib	0,81 (0,69-0,95)	0,81 (0,69-0,96)
Maitland, 2014	Pemetrexed+Cetuximab	Cetuximab	0,63 (0,32-1,26)	0,59 (0,32-1,10)
Marangolo, 2000	Docetaxel	Vinorelbine	-	-
MARQUEE, 2013	Erlotinib+Tivantinib	Erlotinib	0,98 (0,84-1,14)	0,74 (0,64-0,85)
MARVEL, 2013	Erlotinib	Pemetrexed	-	-
METLung, 2014	Erlotinib+Onartuzumab	Erlotinib	1,27 (0,98-1,65)	0,99 (0,81-1,20)
Moran, 2014	Erlotinib+Dalotuzumab	Erlotinib	1,80 (0,87-3,72)	0,86 (0,47-1,57)
Natale, 2009	Vandetanib	Gefitinib	1,19 (0,84-1,68)	0,69 (0,50-0,96)
NCCTG N0626, 2011	Pemetrexed+Sorafenib	Pemetrexed	-	-
NCIC CTG BR.26, 2014	Dacomitinib	Placebo	1,00 (0,83-1,21)	0,66 (0,55-0,79)
NVALT-10, 2013	Erlotinib+Chemotherapy	Erlotinib	0,67 (0,49-0,91)	0,76 (0,58-1,02)
Paz-Ares, 2008	Paclitaxel	Docetaxel	1,09 (0,94-1,27)	-
POPLAR, 2016	Atezolizumab	Docetaxel	0,73 (0,53-0,99)	0,94 (0,72-1,23)
PROSE, 2014	Erlotinib	Chemotherapy	1,14 (0,88-1,49)	1,27 (0,99-1,62)
Ramalingam, 2011	Erlotinib+R1507 W	Erlotinib	0,84 (0,58-1,21)	1,09 (0,79-1,50)
Ramalingam, 2011*	Erlotinib+R1507 3W	Erlotinib	0,72 (0,50-1,04)	0,93 (0,64-1,36)
Ramalingam, 2012	Dacomitinib	Erlotinib	0,82 (0,59-1,15)	0,66 (0,47-0,91)
Ramlau, 2006	Topotecan	Docetaxel	1,16 (1,00-1,35)	-
Ramlau, 2012	Docetaxel+Aflibercept	Docetaxel	1,01 (0,87-1,17)	0,82 (0,72-0,94)
REVEL, 2014	Docetaxel+Ramucirumab	Docetaxel	0,86 (0,75-0,98)	0,76 (0,68-0,86)
Sbar, 2010	BMS-690514	Erlotinib	-	-
Scagliotti, 2012	Erlotinib+Sunitinib	Erlotinib	0,94 (0,82-1,08)	0,81 (0,7-0,94)

Scagliotti, 2014	Erlotinib+Figitumumab	Erlotinib	1,09 (0,91-1,31)	1,08 (0,90-1,29)
Schiller, 2010	Pemetrexed+Matuzumab 800	Pemetrexed	0,67 (0,37-1,21)	0,96 (0,59-1,56)
Schiller, 2010	Pemetrexed+Matuzumab 1600	Pemetrexed	1,66 (0,97-2,86)	1,46 (0,90-2,38)
SIGN, 2006	Gefitinib	Docetaxel	0,97 (0,61-1,52)	0,94 (0,64-1,39)
Spigel, 2011	Erlotinib+Sorafenib	Erlotinib	0,89 (0,59-1,34)	0,86 (0,60-1,22)
Spigel, 2012	Erlotinib+Pazopanib	Erlotinib	1,10 (0,77-1,55)	0,59 (0,43-0,83)
Spigel, 2013	Erlotinib+Onartuzumab	Erlotinib	0,80 (0,50-1,28)	1,09 (0,73-1,62)
Sun, 2013	Pemetrexed	Docetaxel	1,02 (0,74-1,40)	1,05 (0,75-1,46)
TAILOR, 2013	Docetaxel	Erlotinib	0,78 (0,51-1,05)	0,72 (0,55-0,94)
TALISMAN, 2015	Docetaxel+Erlotinib	Erlotinib	-	-
TAX 317, 2000	Docetaxel	Best supportive care	0,56 (0,35-0,88)	-
TITAN, 2012	Erlotinib	Chemotherapy	0,96 (0,78-1,19)	1,19 (0,97-1,46)
TORI L-03, 2013	Erlotinib+Fulvestrant	Erlotinib	0,96 (0,60-1,55)	0,85 (0,55-1,33)
V15-32, 2008	Gefitinib	Docetaxel	1,12 (0,89-1,40)	0,90 (0,72-1,12)
Wen, 2016	Docetaxel+Tamoxifen	Docetaxel	0,72 (0,48-1,06)	0,67 (0,45-0,96)
Witta, 2012	Entinostat+Erlotinib	Erlotinib	0,85 (0,59-1,23)	0,99 (0,68-1,44)
WJOG 5108L, 2014	Gefitinib	Erlotinib	1,03 (0,83-1,29)	1,07 (0,89-1,28)
ZEAL, 2011*	Pemetrexed+Vandetanib	Pemetrexed	0,86 (0,68-1,09)	0,86 (0,71-1,04)
ZEST, 2011*	Vandetanib	Erlotinib	1,01 (0,89-1,15)	0,98 (0,87-1,10)
Zhang, 2015	Erlotinib+Nab-Paclitaxel	Erlotinib	0,68 (0,25-0,81)	0,24 (0,14-0,74)
ZODIAC, 2010*	Docetaxel+Vandetanib	Docetaxel	0,91 (0,79-1,04)	0,79 (0,71-0,88)

Appendix 15: Results of the number of serious adverse events (SAE) of individual studies

Trials	Treatment (arm 1)	Serious adverse event (%)	Treatment (arm 2)	Serious adverse event (%)	Treatment (arm 3)	Serious adverse event (%)
ARCHER 1009, 2014	Erlotinib	9%	Dacomitinib	12%		
Besse, 2014	Erlotinib+Everolimus	41%	Erlotinib	18%		
BeTa, 2011	Erlotinib	36%	Erlotinib+Bevacizumab	42%		
Bhatnagar, 2012	Docetaxel	13%	Gefitinib	0%		
Blumenschein, 2015	Docetaxel	21%	Trametinib	37%		
CALGB 30704, 2014	Pemetrexed+Sunitinib	51%	Pemetrexed	31%	Sunitinib	40%
CheckMate017, 2015	Nivolumab	47%	Docetaxel	54%		
CheckMate057, 2015	Nivolumab	47%	Docetaxel	41%		
Dittrich, 2014	Pemetrexed+Erlotinib	70%	Pemetrexed	52%		
Gerber, 2014	Erlotinib+Tivantinib	4%	Chemotherapy	11%		
Groen, 2013	Erlotinib+Sunitinib	45%	Erlotinib	44%		
Hainsworth, 2010	Selumetinib	3%	Pemetrexed	7%		
Herbst, 2007	Erlotinib+Bevacizumab	33%	Chemotherapy	55%	Chemotherapy+Bevacizumab	41%
Hosomi, 2015	Docetaxel+Ramucirumab	30%	Docetaxel	32%		
ICOGN, 2013	Gefitinib	8%	Icotinib	7%		
INTEREST, 2008	Gefitinib	22%	Docetaxel	29%		
ISTANA, 2010	Docetaxel	25%	Gefitinib	16%		
Janne, 2013	Docetaxel	67%	Docetaxel+Selumetinib	84%		
Katakami, 2014	Amrubicin	15%	Docetaxel	22%		
KCSG-LU08-01, 2012	Pemetrexed	15%	Gefitinib	19%		
Kelly, 2012	Pralatrexate	32%	Erlotinib	32%		
Kim A, 2012	Pemetrexed+Cetuximab	41%	Pemetrexed	30%		
Kim B, 2012	Docetaxel	40%	Docetaxel+Cetuximab	53%		
Kuo, 2013	Docetaxel	17%	Gefitinib	25%		
Lee, 2013	Pemetrexed+Erlotinib	33%	Pemetrexed	29%	Erlotinib	22%

Li, 2014	Erlotinib	7%	Pemetrexed	5%		
LUME-LUNG 1, 2014	Docetaxel+Nintedanib	34%	Docetaxel	31%		
LUME-LUNG 2, 2013	Pemetrexed+Nintedanib	30%	Pemetrexed	33%		
Lux-Lung 8, 2015	Erlotinib	44%	Afatinib	44%		
Maitland, 2014	Cetuximab	55%	Pemetrexed+Cetuximab	30%		
MARQUEE, 2013	Erlotinib	37%	Erlotinib+Tivantinib	42%		
MARVEL, 2013	Erlotinib	0%	Pemetrexed	0%		
Moran, 2014	Erlotinib+Dalotuzumab	30%	Erlotinib	34%		
NCIC CTG BR.26, 2014	Placebo	36%	Dacomitinib	39%		
POPLAR, 2016	Atezolizumab	35%	Docetaxel	34%		
PROSE, 2014	Chemotherapy	2%	Erlotinib	3%		
Ramalingam, 2011	Erlotinib	14%	Erlotinib+R1507 3W	25%	Erlotinib+R1507 W	32%
Ramalingam, 2012	Dacomitinib	37%	Erlotinib	32%		
Ramlau, 2012	Docetaxel+Aflibercept	48%	Docetaxel	35%		
REVEL, 2014	Docetaxel	45%	Docetaxel+Ramucirumab	45%		
Scagliotti, 2012	Erlotinib+Sunitinib	44%	Erlotinib	38%		
Scagliotti, 2014	Erlotinib	53%	Erlotinib+Figitumumab	71%		
Spigel, 2012	Erlotinib	28%	Erlotinib+Pazopanib	35%		
Spigel, 2013	Erlotinib	33%	Erlotinib+Onartuzumab	42%		
Sun, 2013	Docetaxel	8%	Pemetrexed	5%		
TAILOR, 2013	Docetaxel	4%	Erlotinib	2%		
TALISMAN, 2015	Docetaxel+Erlotinib	27%	Erlotinib	42%		
TITAN, 2012	Chemotherapy	15%	Erlotinib	10%		
V15-32, 2008	Docetaxel	14%	Gefitinib	17%		
Witta, 2012	Entinostat+Erlotinib	49%	Erlotinib	46%		
ZEAL, 2011	Pemetrexed+Vandetanib	32%	Pemetrexed	34%		
ZEST, 2011	Erlotinib	18%	Vandetanib	22%		
ZODIAC, 2010	Docetaxel+Vandetanib 100	38%	Docetaxel	34%		

Appendix 16: Assessment of Risk of Bias for included trials

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of patients and care providers*	Blinding of outcomes assessors*	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
ARCHER 1009, 2014	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
ARQ 197-209, 2011	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
ATTENTION, 2015	unclear	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
Bergqvist, 2014	unclear	unclear	high risk	low risk	unclear	low risk
Besse, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	high risk
BeTa, 2011	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Bhatnagar, 2012	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear
Blumenschein, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
BR21, 2005	low risk	low risk	low risk	unclear	low risk	unclear
CALGB 30704, 2014	low risk	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
CheckMate017, 2015	unclear	unclear	high risk	low risk	low risk	low risk
CheckMate057, 2015	unclear	unclear	high risk	low risk	low risk	low risk
Chen, 2011	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
CTONG0806, 2014	low risk	unclear	high risk	low risk	low risk	low risk
Dai, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear
DATE, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	low risk
DELTA, 2014	low risk	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Dittrich, 2014	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
E1512, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	low risk
Esteban, 2003	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Gerber, 2014	unclear	unclear	high risk	low risk	unclear	unclear
GFPC 05-06, 2011	unclear	unclear	high risk	low risk	high risk	unclear
Groen, 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Hainsworth, 2010	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Han, 2011	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear

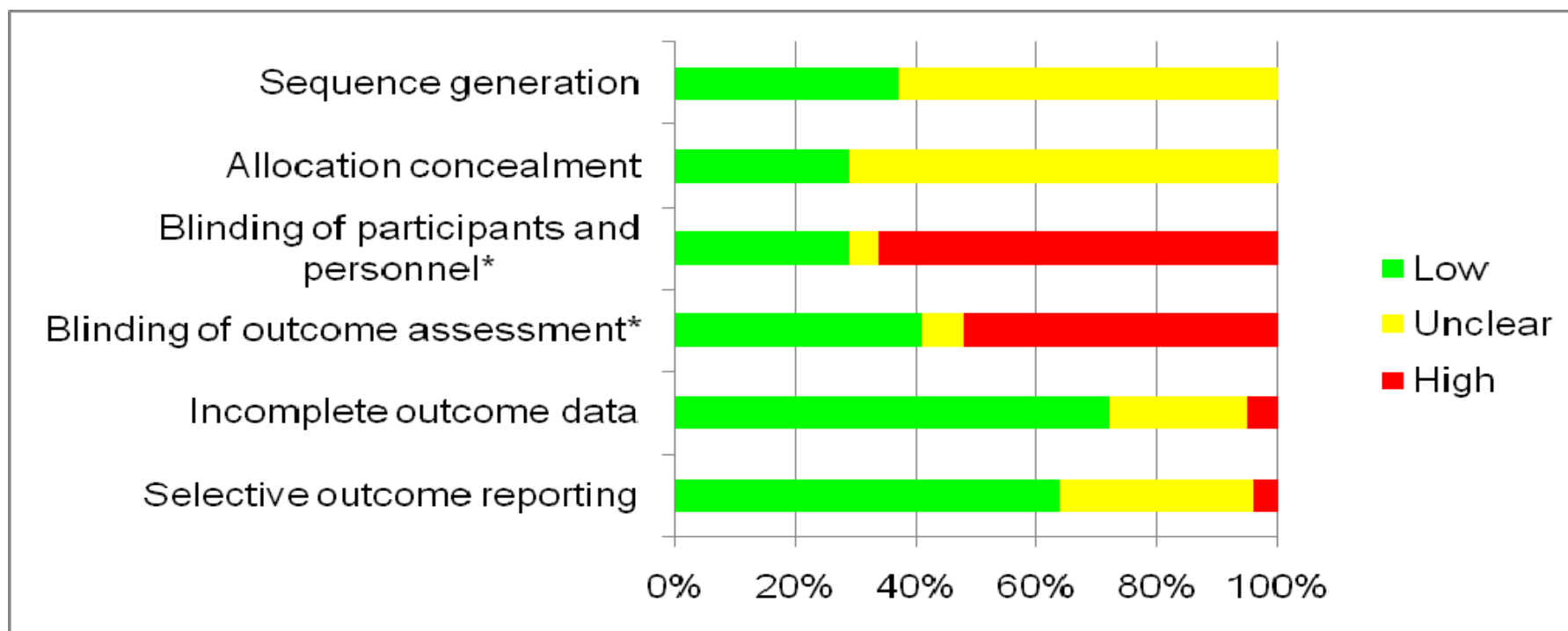
HANSHIN, 2015	unclear	unclear	high risk	low risk	low risk	unclear
Herbst, 2007	unclear	unclear	unclear	high risk	low risk	unclear
Heymach, 2007	unclear	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
HORG, 2013	low risk	unclear	high risk	low risk	low risk	high risk
Hosomi, 2015	unclear	unclear	low risk	low risk	high risk	low risk
ICOGEN, 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
INTEREST, 2008	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
ISEL, 2005	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	unclear
ISTANA, 2010	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Janne, 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
JMEI, 2004	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Jones, 2008	low risk	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Juan, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Kapoor, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear
Katakami, 2014	unclear	unclear	high risk	unclear	unclear	low risk
KCSG-LU08-01, 2012	low risk	unclear	high risk	low risk	low risk	low risk
Kelly, 2012	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
KEYNOTE-010,2015	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk
Kim A, 2012	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk
Kim B, 2012	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk
Kim, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	high risk
Krzakowski, 2010	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Kuo, 2013	unclear	unclear	high risk	low risk	unclear	unclear
Lee, 2013	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
Levy, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Li, 2010	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear
Li, 2012	unclear	unclear	high risk	high risk	high risk	unclear
Li, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	low risk
Li, 2014	low risk	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Liu, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear

LUME-LUNG 1, 2014	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
LUME-LUNG 2, 2013	unclear	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
Lux-Lung 8, 2015	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk
Maitland, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	high risk	low risk
Marangolo, 2000	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear
MARQUEE, 2013	unclear	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
MARVEL, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear
METLung, 2014	unclear	unclear	low risk	low risk	unclear	low risk
Moran, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Natale, 2009	unclear	unclear	unclear	unclear	low risk	high risk
NCCTG N0626, 2011	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear
NCIC CTG BR.26, 2014	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
NVALT-10, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Paz-Ares, 2008	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
POPLAR, 2016	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
PROSE, 2014	low risk	low risk	high risk	high risk	high risk	low risk
Ramalingam, 2011	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Ramalingam, 2012	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Ramlau, 2006	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Ramlau, 2012	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
REVEL, 2014	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Sbar, 2010	unclear	unclear	low risk	low risk	unclear	unclear
Scagliotti, 2012	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Scagliotti, 2014	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk
Schiller, 2010	low risk	unclear	high risk	unclear	low risk	low risk
SIGN, 2006	unclear	low risk	high risk	high risk	low risk	unclear
Spigel, 2011	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
Spigel, 2012	unclear	unclear	low risk	low risk	unclear	low risk
Spigel, 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Sun, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	low risk

TAILOR, 2013	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
TALISMAN, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	unclear
TAX 317, 2000	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
TITAN, 2012	low risk	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk
TORI L-03, 2013	unclear	unclear	high risk	high risk	unclear	low risk
V15-32, 2008	unclear	unclear	high risk	low risk	low risk	low risk
Wen, 2016	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
Witta, 2012	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	unclear
WJOG 5108L, 2016	unclear	low risk	high risk	high risk	low risk	unclear
ZEAL, 2011	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
ZEST, 2011	unclear	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk
Zhang, 2015	unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear
ZODIAC, 2010	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

* For performance and detection bias, only assessment of subjective outcomes (progression free survival, objective response rate) was reported, objective outcome (mortality) was always considered “low risk”.

Appendix 17: Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



*only subjective outcomes (progression free survival, objective response rate) were reported, objective outcome (mortality) was always considered “low risk”

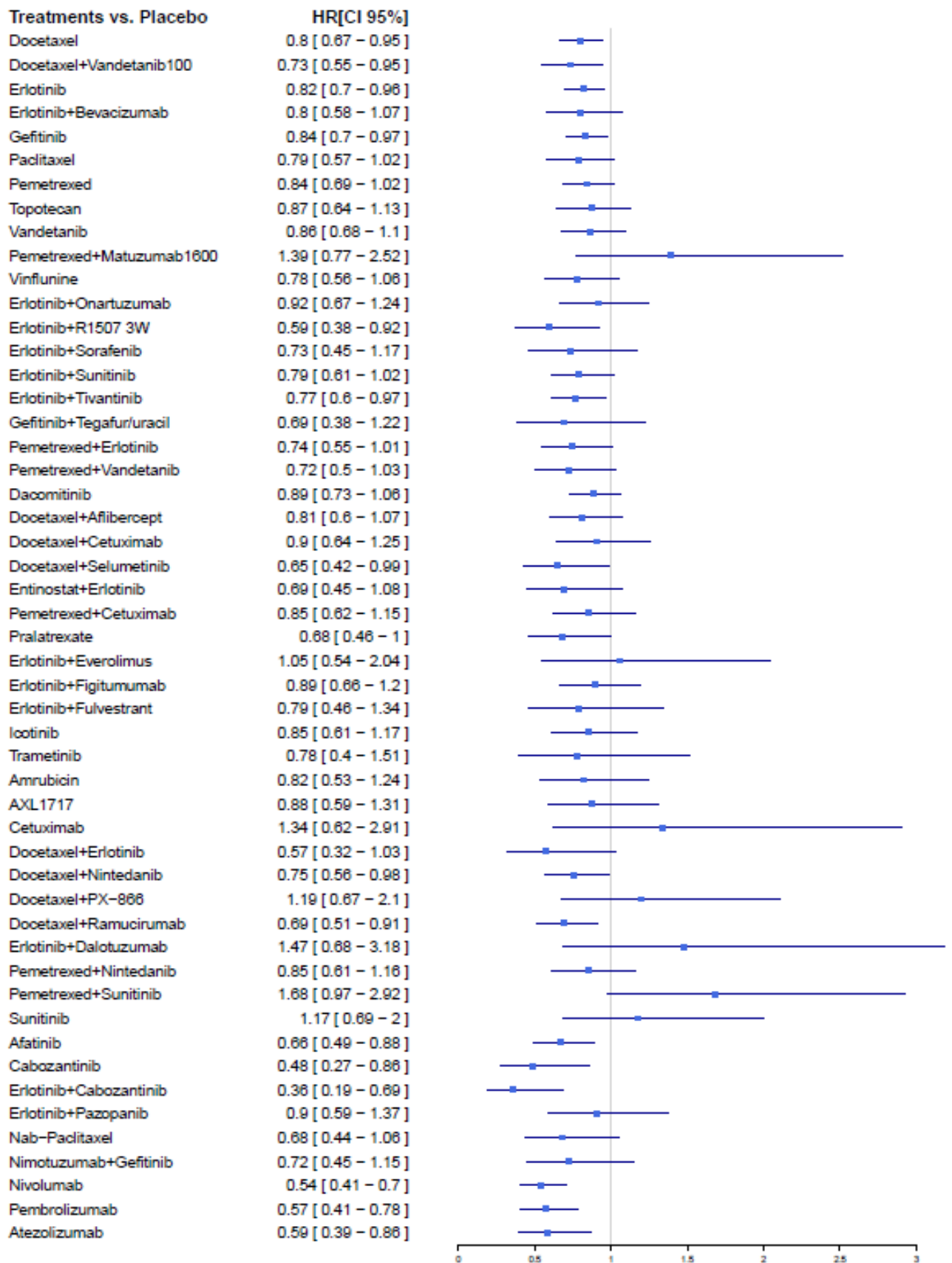
Appendix 18: Results of the 16 pairwise meta-analyses for OS and characteristics of corresponding patients for second-line treatments in NSCLC EGFR wild-type or unknown

Treatment Comparisons	GEF vs DOC	PEM vs DOC	ERL vs PEM	GEF vs PEM	PEM+ ERL vs PEM	DAC vs ERL	DOC vs PACL	DOC+ VAN vs DOC	ERL vs DOC	ERL vs Chem	ERL+ ONAR vs ERL	ERL+ SUN vs ERL	ERL+ TIV vs ERL	DOC+ ERL vs ERL	NIV vs DOC	TOP vs DOC	DOC +RA M vs DOC
Trials included in MA /total available trials*	6/8	3/5	3/4	3/4	3/3	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	3/3	1/2	2/2	2/2	2/2
Patients included in MA*	2462	932	642	397	399	1066	920	1474	523	709	636	1092	1522	70	854	909	1445
Pairwise meta-analyses HR [95%CI]	1.02 [0.93-1.11]	1.05 [0.88-1.26]	0.92 [0.74-1.14]	1.07 [0.78-1.47]	0.71 [0.56-0.90]	0.98 [0.76-1.27]	0.74 [0.45-1.24]	0.91 [0.8-1.04]	1.06 [0.76-1.48]	1.03 [0.87-1.21]	1.05 [0.67-1.64]	0.95 [0.84-1.09]	0.95 [0.84-1.08]	NA	0.68 [0.55-0.83]	1.02 [0.72-1.46]	0.86 [0.76-0.98]
I² (%)	0	0	13.94	39.46	0	52.25	75.45	0	51.57	0	64.81	0	0	NA	28.52	59	0
Mean age	60	57	61	61	60	63	62	59	67	61,4	63	61	62	65	62	59	62
Men[†]	65,6	66,1	56,8	52,9	47,1	61,7	77,5	62,4	69,5	71,2	58	62	62,5	92,3	65,7	66,2	69
Stage IV[†]	66,2	71	77,2	87,8	85,7	91,4	90,3	77,1	86,6	79,7	NA	95,4	86,6	84,4	79,8	73,1	NA
Squamous cell carcinoma[†]	27,4	27,9	7	6	0	31,1	32,5	27,3	22,3	26,4	21,7	26,9	11	70,8	50	40,5	26,2
PS2[†]	16	10	8,5	16,5	9,9	10,9	24,6	0,2	5,6	12,8	3	0,4	0,3	15,7	0	11,7	0
Smokers[†]	72,1	53,1	53	44	53,2	81	NA	83,4	76,3	84,7	86,9	84,3	78	97,1	86,7	NA	80
Patients receiving 2nd line[†]	95,5	96,4	88,3	91,3	100	61	86,7	100	87,2	100	65,4	67,6	62	98,6	94,2	100	100
Asian patients[†]	77,8	76	63	100	27,6	22,7	1,1	14,7	50,5	12,8	8,3	6,5	51	0	2,6	8,4	56,4

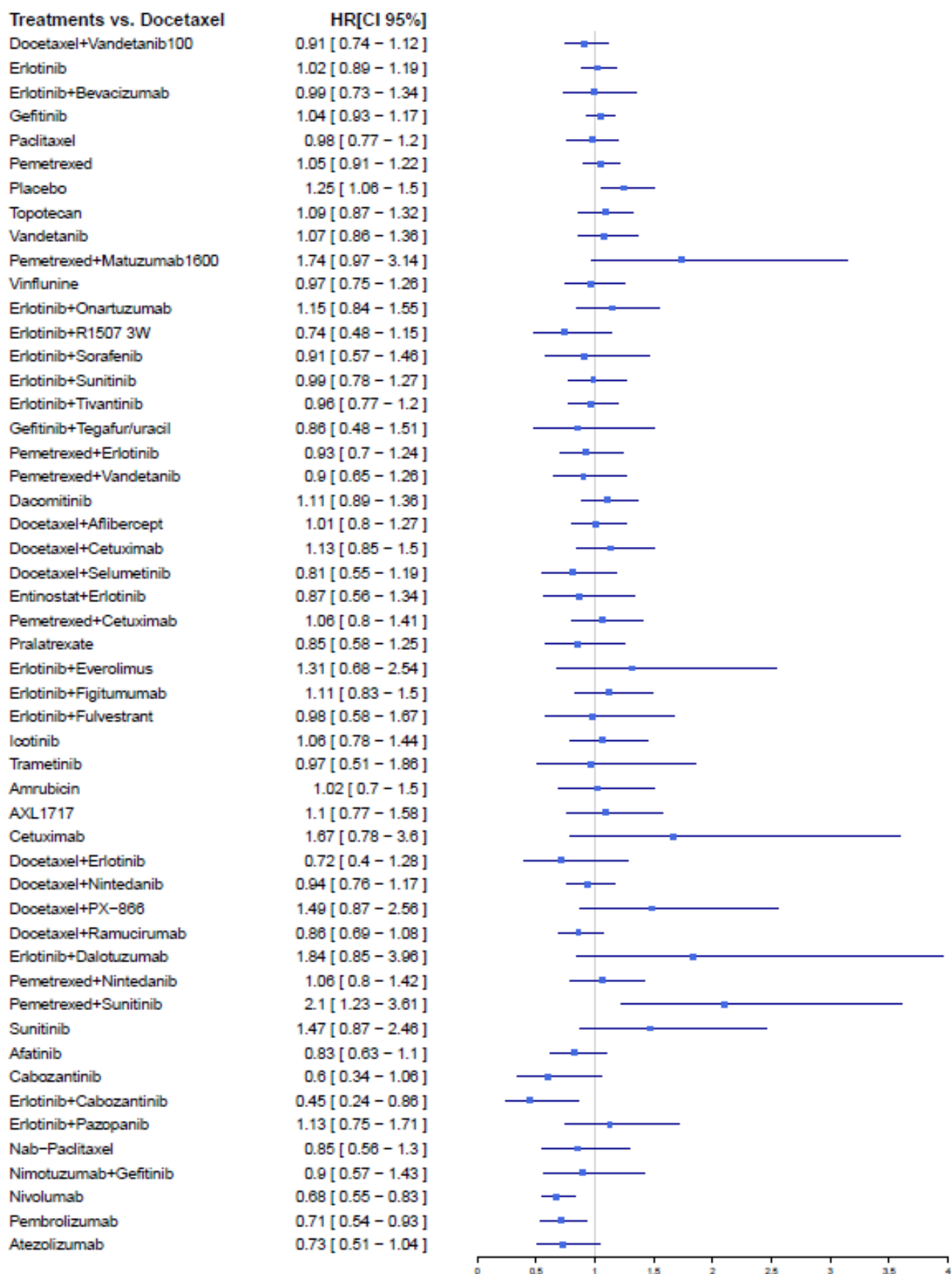
* : number ; † : mean proportion ; MA : pairwise meta-analysis

Appendix 19: Forest plots for efficacy (overall survival) of all second-line treatments versus placebo (A), docetaxel (B), pemetrexed (C), erlotinib (D) and gefitinib (E) in NSCLC EGFR wild-type or unknown

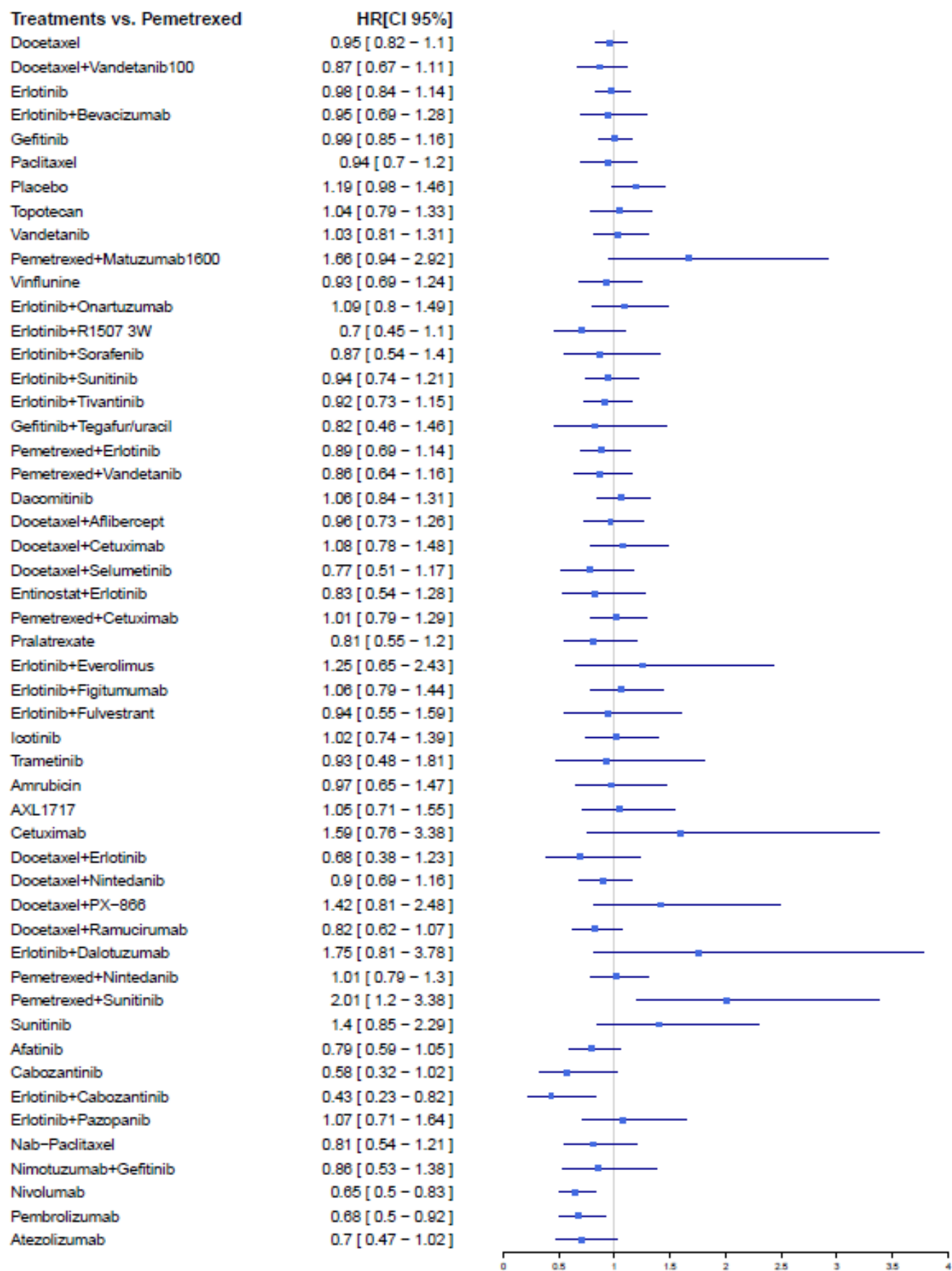
A.



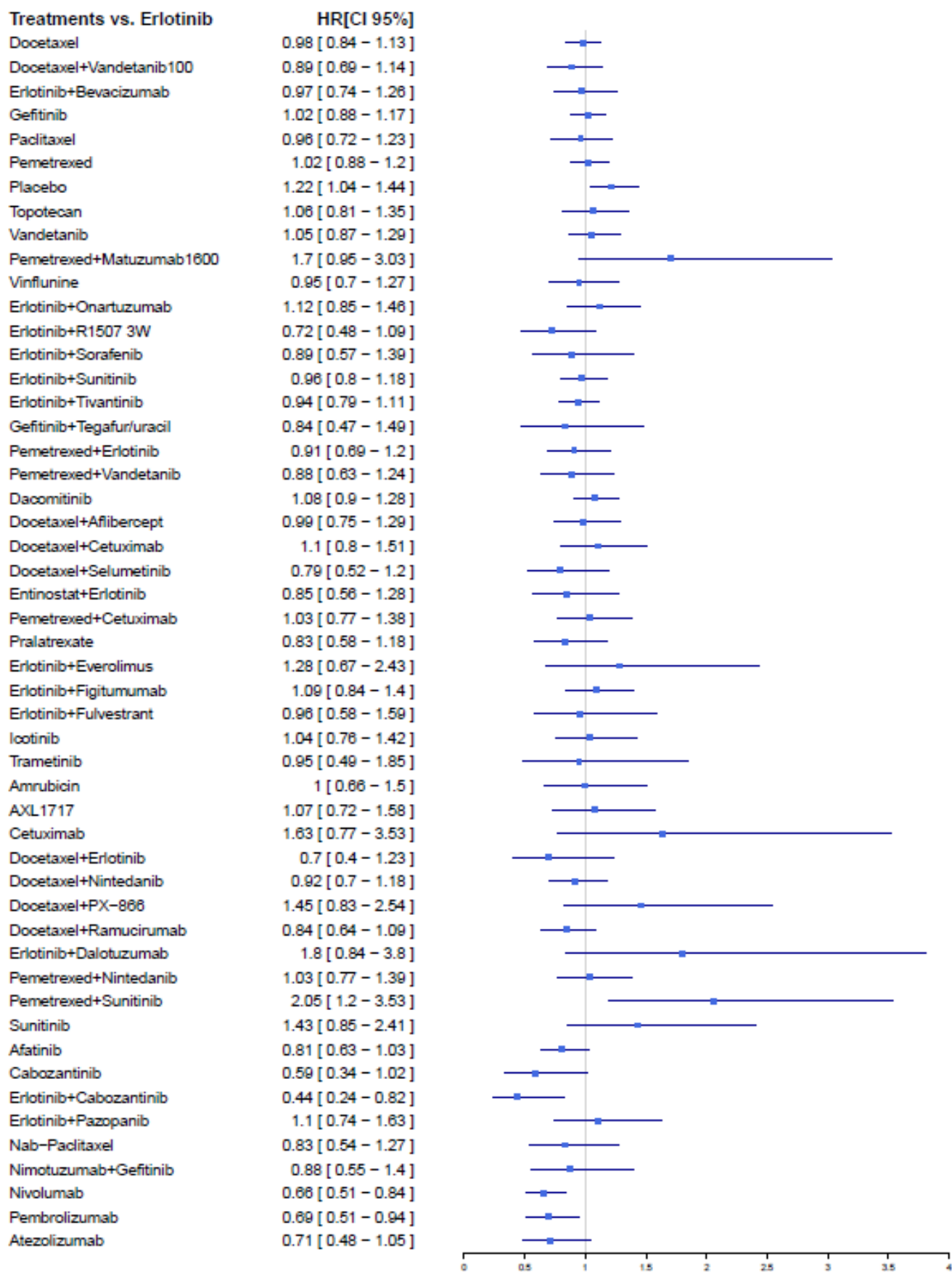
B.



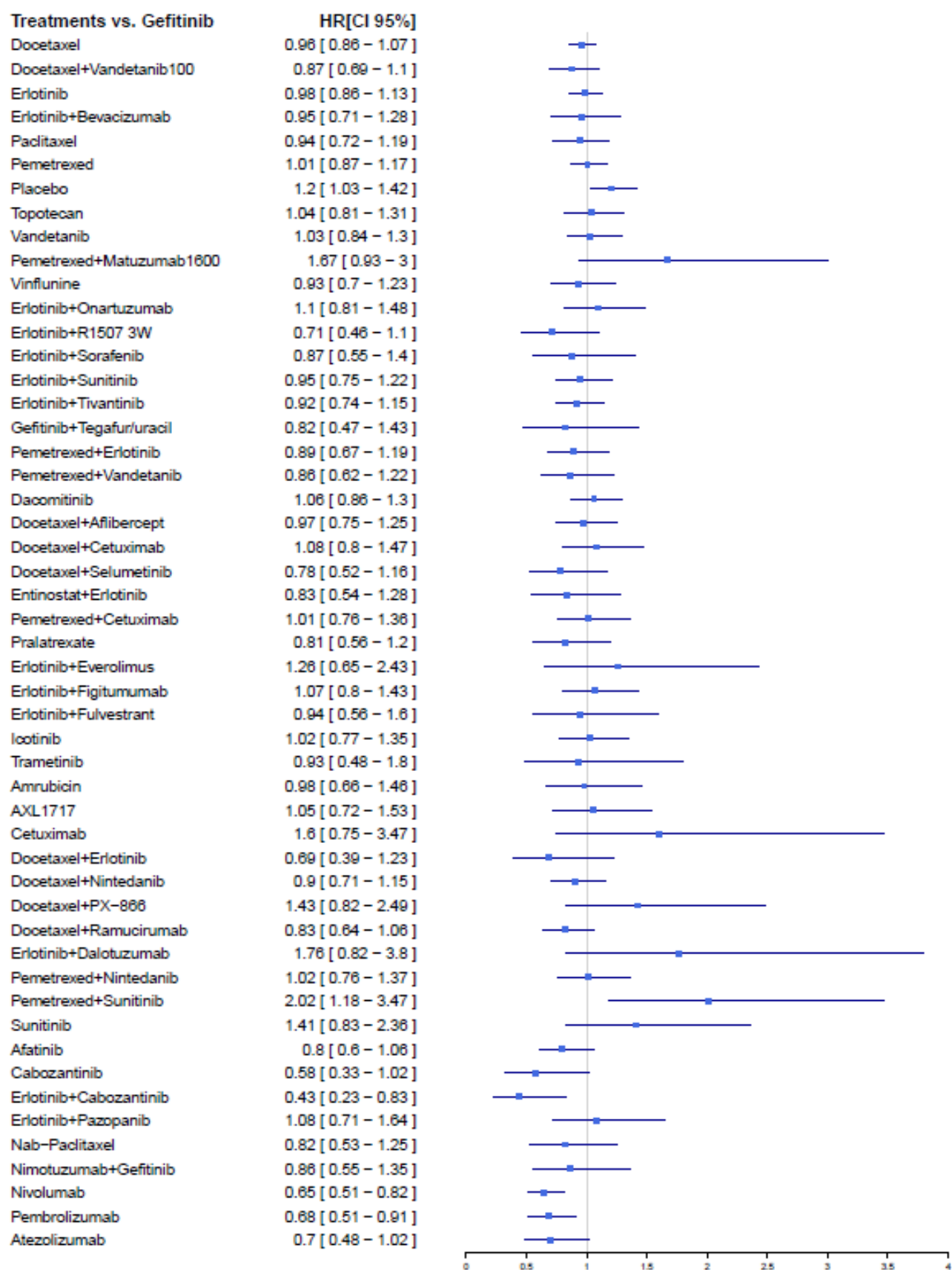
C.



D.



E.



Appendix 20: Results of the 14 pairwise meta-analyses for PFS for second-line treatments in NSCLC EGFR wild-type or unknown

Treatment Comparisons	GEF vs DOC	PEM vs DOC	ERL vs PEM	GEF vs PEM	PEM+ ERL vs PEM	DAC vs ERL	DOC vs PACL	DOC+ VAN vs DOC	ERL vs DOC	ERL vs Chem	ERL+ ONAR vs ERL	ERL+ SUN vs ERL	ERL+ TIV vs ERL	DOC+ ERL vs ERL	NIV vs DOC	TOP vs DOC	DOC+ RAM vs DOC
Trials included in MA /total available trials*	5/8	3/5	2/4	4/4	3/3	2/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	3/3	1/2	2/2	0/2	2/2
Patients included in MA*	2364	932	285	443	399	1066	0	1474	523	709	636	1092	1522	70	854	0	1445
Pairwise meta-analyses HR [95%CI]	0.98 [0.88- 1.11]	1.02 [0.86- 1.21]	0.97 [0.75- 1.26]	0.96 [0.53- 1.74]	0.61 [0.48- 0.77]	0.81 [0.58- 1.14]	NA	0.79 [0.71- 0.88]	1.29 [1.08- 1.54]	1.22 [1.04- 1.43]	1.01 [0.85- 1.2]	0.81 [0.7- 0.94]	0.74 [0.65- 0.83]	NA	0.77 [0.52- 1.13]	NA	0.77 [0.69- 0.86]
I²†	13.74	0	0	87.6	0	72	NA	0	0	0	0	0	0	NA	82.57	NA	0


Appendix 21: Meta-analysis (MA) and network MA (NMA) for the selected treatments for progression free survival







Placebo			0.61[0.51-0.73]															
0.64[0.45-0.92]	Docetaxel	1.02[0.86-1.21]	1.29[1.08-1.54]	0.98[0.88-1.11]	0.77[0.52-1.13]	0.88[0.74-1.05]	0.94[0.72-1.23]		0.77[0.69-0.86]						0.58[0.36-0.94]			
0.65[0.46-0.93]	1.01[0.84-1.21]	Pemetrexed	0.97[0.75-1.26]	0.96[0.53-1.74]														0.61[0.48-0.77]
0.68[0.51-0.92]	1.05[0.86-1.28]	1.04[0.84-1.28]	Erlotinib	1.07[0.89-1.28]					0.62[0.52-0.75]		0.81[0.69-0.96]	0.38[0.22-0.65]	0.35[0.19-0.65]		1.08[0.9-1.29]	0.85[0.55-1.33]	0.57[0.4-0.81]	
0.66[0.47-0.95]	1.03[0.87-1.2]	1.02[0.84-1.22]	0.98[0.8-1.19]	Gefitinib														
0.45[0.29-0.74]	0.71[0.51-0.98]	0.7[0.49-1]	0.67[0.47-0.98]	0.69[0.5-0.97]	Nivolumab													
0.57[0.34-0.95]	0.88[0.61-1.28]	0.87[0.57-1.33]	0.84[0.55-1.28]	0.86[0.57-1.29]	1.25[0.76-2.03]	Pembrolizumab												
0.6[0.35-1.05]	0.94[0.62-1.44]	0.93[0.59-1.48]	0.9[0.57-1.42]	0.92[0.58-1.45]	1.33[0.78-2.28]	1.07[0.61-1.87]	Atezolizumab											
0.42[0.26-0.68]	0.65[0.43-0.99]	0.64[0.42-0.99]	0.62[0.42-0.9]	0.63[0.42-0.97]	0.93[0.54-1.56]	0.74[0.42-1.28]	0.69[0.38-1.25]	Eri+Beva										
0.5[0.32-0.8]	0.78[0.59-1.04]	0.77[0.55-1.08]	0.74[0.53-1.05]	0.76[0.55-1.05]	1.1[0.72-1.69]	0.88[0.56-1.41]	0.83[0.5-1.37]	1.2[0.72-2]	Doc+Ram									
0.55[0.34-0.88]	0.85[0.56-1.29]	0.84[0.55-1.29]	0.81[0.56-1.17]	0.83[0.54-1.26]	1.2[0.71-2.04]	0.97[0.55-1.69]	0.9[0.49-1.64]	1.31[0.77-2.23]	1.09[0.66-1.8]	Afatinib								
0.26[0.15-0.45]	0.4[0.24-0.67]	0.39[0.24-0.66]	0.38[0.24-0.61]	0.39[0.23-0.65]	0.56[0.31-1.02]	0.45[0.24-0.85]	0.42[0.22-0.82]	0.61[0.33-1.12]	0.51[0.29-0.92]	0.47[0.26-0.86]	XL184							
0.24[0.13-0.45]	0.37[0.2-0.67]	0.36[0.2-0.67]	0.35[0.2-0.62]	0.36[0.2-0.66]	0.52[0.27-1.02]	0.42[0.21-0.84]	0.39[0.19-0.82]	0.56[0.29-1.11]	0.47[0.24-0.91]	0.43[0.22-0.85]	0.92[0.44-1.94]	Eri+XL184						
0.37[0.21-0.66]	0.58[0.37-0.91]	0.57[0.35-0.93]	0.55[0.34-0.9]	0.56[0.35-0.91]	0.82[0.47-1.43]	0.66[0.37-1.18]	0.61[0.33-1.14]	0.89[0.48-1.65]	0.74[0.44-1.27]	0.68[0.37-1.25]	1.45[0.73-2.86]	1.56[0.74-3.33]	Doc+Sel					
0.27[0.12-0.62]	0.43[0.2-0.94]	0.42[0.19-0.93]	0.41[0.19-0.86]	0.41[0.19-0.91]	0.6[0.26-1.41]	0.48[0.2-1.16]	0.45[0.19-1.11]	0.65[0.28-1.54]	1.2[0.24-1.25]	0.5[0.22-1.16]	1.06[0.43-2.63]	1.16[0.44-3.03]	0.74[0.3-1.83]	Eri+Figi				
0.22[0.09-0.54]	0.34[0.14-0.81]	0.33[0.14-0.81]	0.32[0.14-0.76]	0.33[0.14-0.79]	0.47[0.18-1.22]	0.38[0.15-1]	0.36[0.13-0.94]	0.51[0.2-1.33]	0.43[0.17-1.09]	0.39[0.16-1]	0.84[0.31-2.27]	0.9[0.32-2.56]	0.58[0.22-1.57]	0.79[0.44-1.39]	Eri+Fulv			
0.39[0.24-0.63]	0.61[0.42-0.88]	0.6[0.44-0.83]	0.58[0.4-0.85]	0.59[0.41-0.86]	0.86[0.53-1.39]	0.69[0.41-1.16]	0.65[0.37-1.12]	0.93[0.55-1.6]	0.78[0.49-1.23]	0.71[0.42-1.22]	1.52[0.83-2.78]	1.67[0.83-3.33]	1.49[0.81-2.78]	1.43[0.69-2.94]	1.82[0.79-4.17]	Pem+Eri		

Treatments with a significant improvement on PFS compared to the four recommended treatments were reported in this league table.

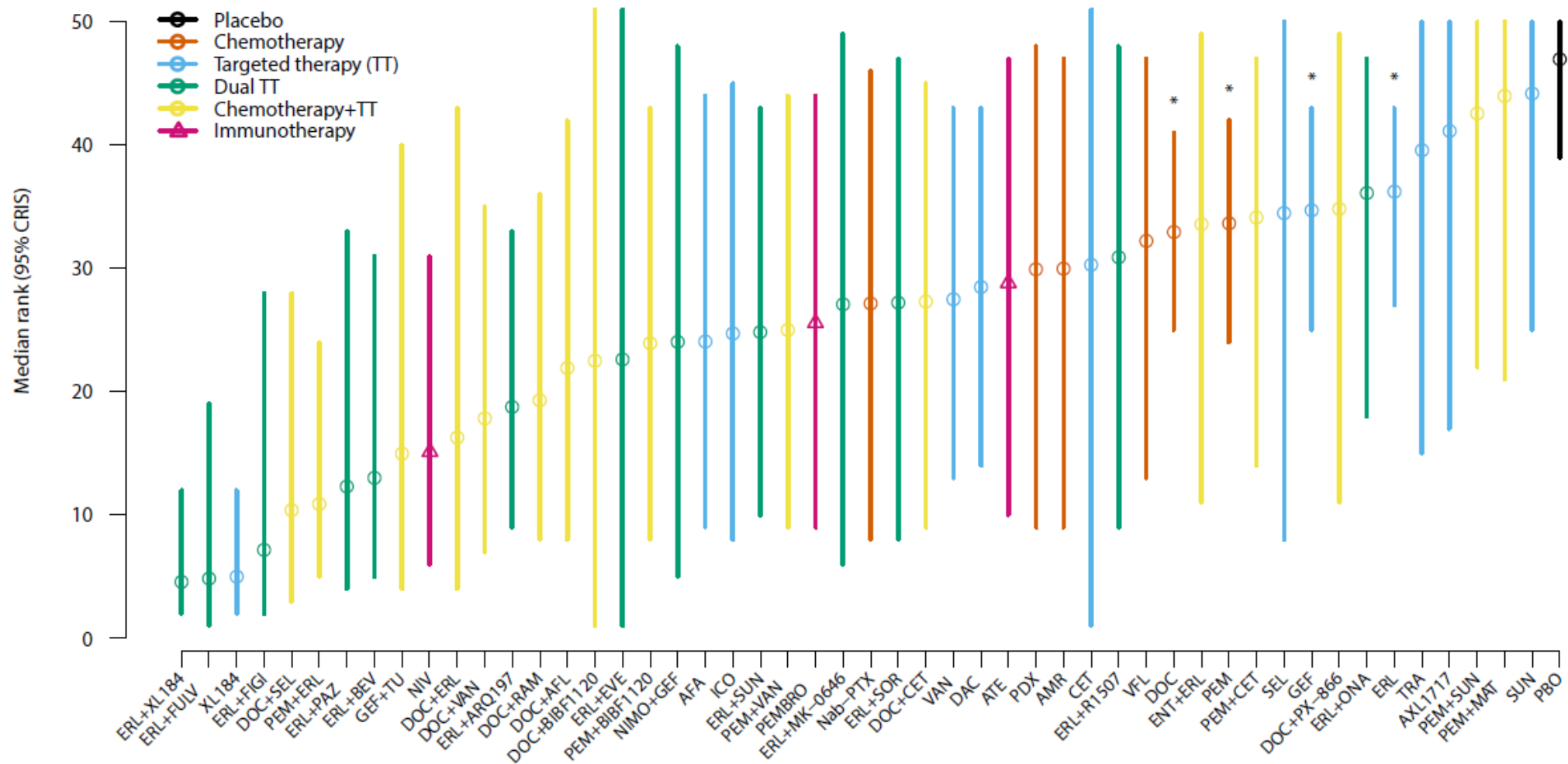
Doc: docetaxel; Erl: erlotinib; Nin: nintedanib; Ram: ramucirumab; Sel: selumetinib; Van: vandetanib, XL184: cabozantinib, Figi: figitumumab, Fulv: fulvestrant.

Treatments are reported in the diagonal. Data are hazard ratio (HRs) with 95% credible intervals. Above the diagonal, results of the pairwise MAs are reported; HRs compared the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Below the diagonal, results of the NMA are reported; HRs compared the row-defining treatment versus the column-defining treatment. Significant results are in bold.

 >=2 trials included in MAs

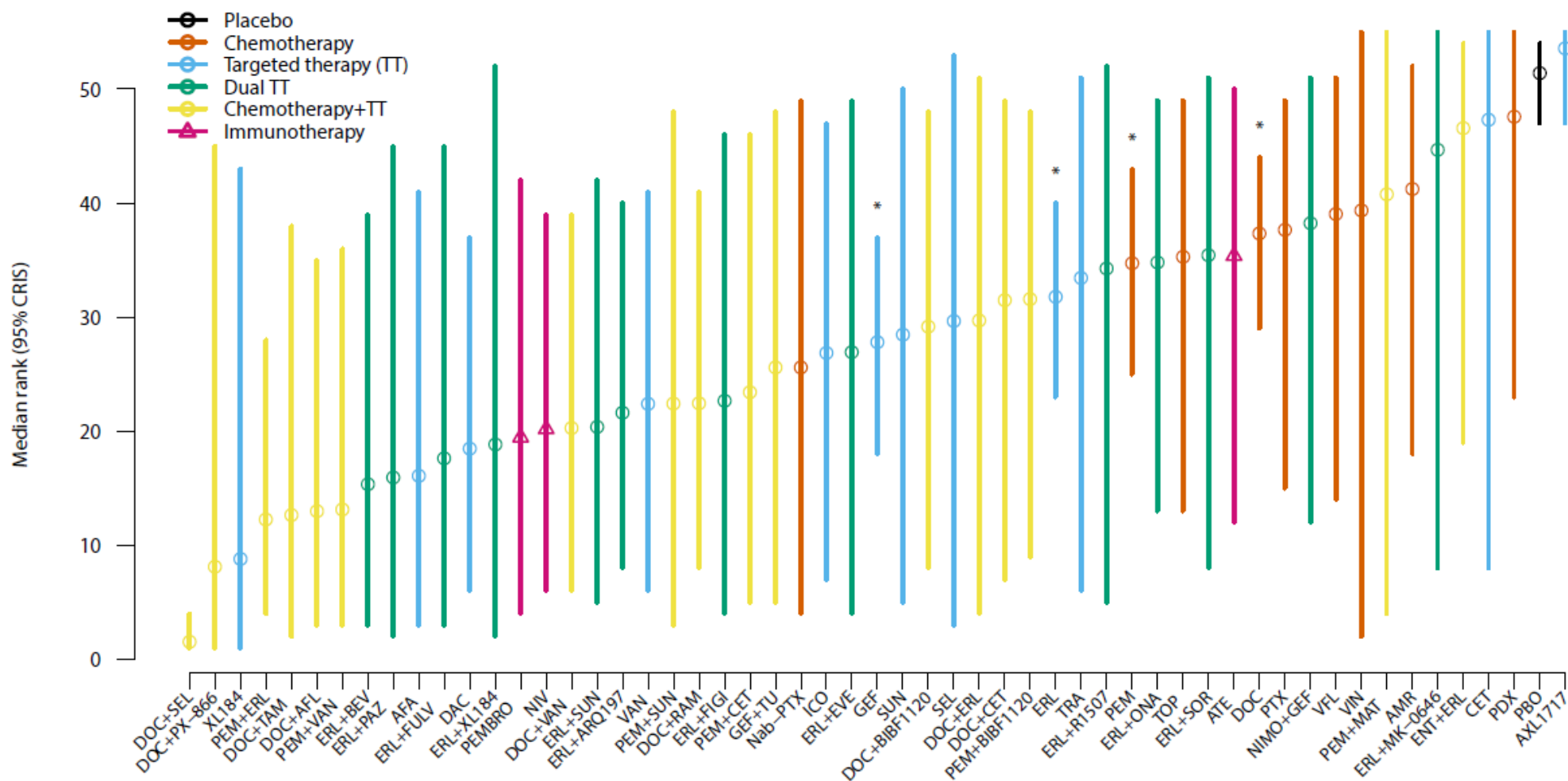
Drug class  Monochemotherapy  Chemotherapy+Targeted therapy  Placebo
 Targeted therapy  Dual targeted therapy  Immunotherapy

Appendix 22: Median rank of each treatment and their 95% credible interval for PFS



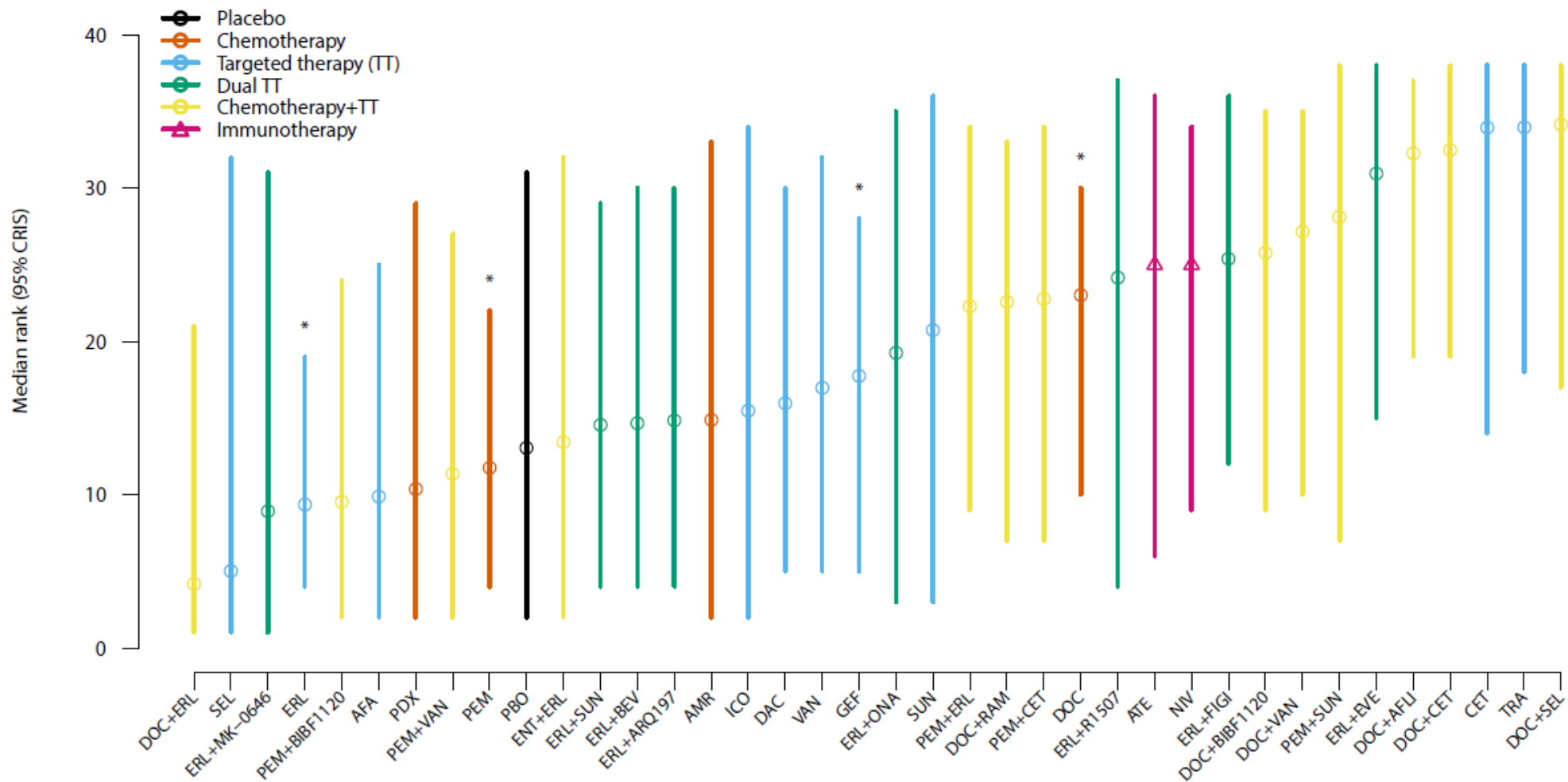
*corresponding to the four recommended treatments

Appendix 23: Median rank of each treatment and their 95% credible interval for OR



*corresponding to the four recommended treatments

Appendix 24: Median rank of each treatment and their 95% credible interval for SAE



*corresponding to the four recommended treatments

Appendix 25: Inconsistency model results

Posterior summaries from Random Effects consistency and inconsistency models:

Parameter/ outcome	OS		PFS		OR		SAE	
	Consistency model	Inconsistency model	Consistency model	Inconsistency model	Consistency model	Inconsistency model	Consistency model	Inconsistency model
resdev	-65.054	-67.835	-70.158	-70.650	889.465	886.192	569.239	571.154
pD	58.397	67.517	65.853	71.211	153.275	156.614	87.515	90.313
DIC	-6.657	-0.317	-4.305	0.561	1042.740	1042.810	656.754	661.467

resdev :posterior mean of the residual deviance

pD : measure of the complexity of the model

DIC (Deviance Information Criterion) corresponds to resdev + pD