

# La méta-analyse : comment, pourquoi ?

## Mise en pratique dans l'évaluation du bénéfice de la maintenance dans le cancer bronchique non à petites cellules

Dr Gaëtan Des Guetz \*, Dr Bernard Uzzan \*\*, Dr Kader Chouahnia \* et Dr Voahirana Andriambololona \*

### INTRODUCTION

Réaliser une méta-analyse semble complexe. Les analyses statistiques couplées à une méthodologie mal connue rendent ces études hermétiques au premier abord. Néanmoins, comme toute méthode, elle peut être simplifiée et rendue accessible au plus grand nombre. La technique méta-analytique est basée sur plusieurs principes dont le but est de recueillir toutes les données disponibles pour répondre à une question dont les résultats sont controversés.

Dans ce dossier, nous tenterons de clarifier dans une première partie les bases pour faire une méta-analyse. Le plus pédagogique est de prendre un exemple d'une méta-analyse, c'est ce que nous proposons dans la seconde partie avec un travail sur le bénéfice ou non d'un traitement de maintenance en 1<sup>re</sup> ligne des carcinomes bronchiques métastatiques ou évolués localement. Ceci est l'exemple le plus classique de méta-analyse d'études cliniques, à partir de plusieurs études de phase III, randomisées et contrôlées.

Cette technique s'est beaucoup développée depuis les deux dernières décennies. On a l'habitude de différencier les méta-analyses à **partir des données individuelles** (difficilement réalisable : refus des investigateurs, des laboratoires pharmaceutiques ou lourdeur du travail) ou à **partir des données de la littérature**. La méthode est initialement la même et les deux approches se complètent afin de répondre de façon exhaustive aux nombreuses questions issues des études contradictoires publiées.

La première partie de cet article est inspirée du livre de M. Cucherat (Méthodologie et interprétation des essais cliniques) (1).

### PRINCIPES DE RÉALISATION D'UNE MÉTA-ANALYSE (MA)

#### QU'EST-CE QU'UNE MA ?

Une méta-analyse consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études per-

tinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative. Le terme de méta-analyse a été créé par Glass en 1976. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer son impartialité et sa reproductibilité. Elle inclue généralement une revue qui est systématique impliquant la **recherche exhaustive** de toutes les études favorables ou non à l'hypothèse, publiées ou non. Elle est

**quantifiée** car elle implique des calculs statistiques donnant une estimation précise de l'effet thérapeutique par exemple. Ce n'est pas simplement la moyenne de plusieurs résultats mais le résultat de l'utilisation de techniques statistiques permettant de prendre en compte les différents essais. **La méta-analyse n'est applicable que si différentes études utilisent des stratégies identiques et fournissent des données quantitatives semblables.**

#### POURQUOI FAIRE UNE MA ?

La MA permet entre autres :

- d'augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet traitement (en augmentant la taille de l'échantillon) ;
- de lever les doutes en cas de résultats discordants ;
- d'augmenter la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement (plus grande quantité d'informations) ;
- de tester et d'augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients ;
- d'expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais) ;
- de réaliser des analyses en sous-groupes et d'effectuer une recherche des groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement, ou au contraire de ne pas en bénéficier ;

\* Service d'oncologie médicale, Hôpital Avicenne, Bobigny  
\*\* Pharmacologie, Hôpital Avicenne, Bobigny

- de mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine ;
- de constater le manque de données fiables dans un domaine et de mettre en place un essai ;
- de répondre à une question non initialement posée par les essais.

## CALCULS DE LA MA ET CONCEPTS ASSOCIÉS

Les calculs de MA se réalisent à partir des effectifs et des nombres d'événements des essais inclus dans la MA. Le risque relatif (RR) est une notion souvent mise en avant. Pour une étude qui compare deux traitements dont le but est d'éviter la rechute d'un cancer du poumon, le RR est le rapport du risque (par exemple de récurrence) dans le groupe traité sur celui du groupe non traité. Le Hazard Ratio (HR) est fréquemment utilisé. L'odds ratio (ou rapport des cotes) est une approximation du risque relatif. Cet indice d'efficacité quantifie l'intensité de l'effet que l'on cherche à mesurer.

Les indices d'efficacité de chaque essai sont ensuite combinés entre eux afin de produire un seul indice, résumant l'ensemble des essais, HR ou RR global.

## LES SOURCES DE DONNÉES OU COMMENT RÉPERTORIER LES ÉTUDES ?

Plusieurs sources de données peuvent être utilisées pour la recherche des publications : les bases bibliographiques informatisées (Medline, Embase, Pascal,...), la *Cochrane Library*, les registres des essais thérapeutiques (INCA, NCI), les *abstracts* des comptes-rendus de congrès (ASCO, ESMO, AACR...), la littérature grise (thèse, rapport interne...), les laboratoires pharmaceutiques...

## REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA MA

Toute MA se doit de présenter les résultats sous la forme d'un graphique "en lignes" horizontales avec un aspect d'empilement qui

## En pratique : comment faire une MA ?

Un protocole doit d'abord être écrit, précisant les étapes de la méta-analyse ; il s'articule autour des rubriques suivantes :

1. définir un objectif correspondant à la question controversée qui justifie la réalisation de ce travail de MA ;
2. établir la liste des critères d'inclusion des essais à partir de l'objectif ;
3. rechercher et sélectionner tous les essais publiés et non publiés, pouvant correspondre aux critères d'inclusion (justifier les exclusions) ;
4. recueillir et synthétiser dans des tableaux les données (au moins deux relecteurs afin d'éviter les erreurs de saisie) ;
5. estimer l'effet du traitement sur les critères de jugement : méthodes statistiques si données suffisantes et disponibles ;
6. synthèse quantitative des résultats par analyses de sensibilité (par exemple pour une MA concernant des études randomisées sur les cancers du poumon avec pour certains essais l'inclusion de patients en mauvais état général, exclure les études ayant inclus ces patients et risquant de dégrader les résultats favorables de la MA) ;
7. analyser et tester l'hétérogénéité : lorsqu'il existe une hétérogénéité, en rechercher les causes si possible.

donne ce côté hermétique et difficilement accessible par rapport aux courbes de survie que l'on a l'habitude de voir (*forest-plot*). Il existe autant de lignes que d'études.

La lecture de ce graphique est la suivante :

- l'axe horizontal indique la valeur de l'odds ratio (OR) sur une échelle logarithmique,
- les barres horizontales rapportent les intervalles de confiance (IC) à 95 % de l'OR. Plus les IC sont larges, moins l'OR est précis. Ces barres sont toujours proportionnelles à la variance de l'OR.
- la ligne verticale en trait plein indique l'absence d'association entre le traitement et l'effet recherché (OR=1) (par comparaison la ligne est équivalente au centre d'une balance).
- Lorsque l'IC franchit la ligne verticale, l'effet du traitement dans l'étude correspondante n'est pas significatif.
- Si l'IC est totalement localisé d'un côté, le HR ou OR est significatif. En effet, le résultat, en prenant encore cette comparaison de la balance penche franchement d'un côté ou de l'autre !

Ce type de schéma permet aussi de positionner facilement chaque essai par rapport au résultat global.

## HOMOGENÉITÉ ET HÉTÉROGENÉITÉ

L'homogénéité ou l'hétérogénéité, est un aspect important de l'approche d'une méta-analyse. L'homogénéité statistique d'une MA signifie que les résultats de chaque essai individuel sont compatibles, c'est-à-dire :

- s'il existe des différences entre les essais, elles ne sont dues qu'au hasard (fluctuations d'échantillonnage),
- l'efficacité du traitement est identique d'un essai à l'autre.

L'hétérogénéité se définit par le rejet de l'hypothèse d'homogénéité des effets du traitement. Le recouvrement entre les essais n'a donc plus de sens. Il convient alors de recourir à des techniques spéciales (modèle d'effet aléatoire) ou *random-effect model*.

## BIAIS

### ■ Biais de publication

De nombreuses publications peuvent être "oubliées" dans une MA. Les raisons peuvent être diverses : ré-

sultats d'étude non significatifs non retenus, autocensure des auteurs, sélection par des comités de lecture, essais non destinés à être publiés...

Il faut ainsi prendre garde à ce que la totalité des essais réalisés dans le domaine d'étude soit pris en considération pour la méta-analyse. Si aucune recherche poussée de ces essais non publiés n'est entreprise, le risque couru est de ne travailler qu'avec les essais positifs, ce qui conduit à une surestimation de l'efficacité du traitement.

### ■ Les autres biais possibles

Par ailleurs M. Cucherat signale également la présence de :

- *biais dans la recherche des essais : qualité insuffisante de la recherche, exclusion arbitraire d'essais ;*
- *essais inappropriés vis à vis de la question posée ;*
- *publications multiples non détectées ;*
- *biais dans les données : dans le recueil des données (absence de vérification), dans la publication des essais (erreur typographique, contact avec les investigateurs) ;*
- *biais dans les essais eux-mêmes ;*
- *inadéquation de la méthode statistique. »*

La recherche de biais est toujours un gage de qualité du travail.

## BÉNÉFICE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE DE MAINTENANCE EN PREMIÈRE LIGNE DES CARCINOMES BRONCHIQUES MÉTASTATIQUES OU ÉVOLUÉS LOCALEMENT ÉVALUÉ PAR MA

Etude présentée à l'ESMO, *European Society of Medical Oncology* Oct 2011, Stockholm

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE MAINTENANCE

On peut définir le traitement de maintenance par le fait de pro-

longer un traitement après obtention d'une réponse, ou tout du moins, d'une stabilité de la maladie après une 1<sup>re</sup> ligne de traitement.

Il existe différents types de maintenance :

- **prolonger un traitement efficace**, les traitements de première ligne étant quasi exclusivement basés sur des associations avec le platine, c'est l'autre composant qui est poursuivi (le taxane ou la gemcitabine ou plus récemment le pemetrexed).
- **la switch maintenance** basée également sur une chimiothérapie mais différente de la première ligne.
- **débiter un traitement cible inhibiteur de tyrosine kinase** (on propose actuellement l'erlotinib ou le gefitinib) ou de poursuivre le bévacizumab qui peut être associé à la chimiothérapie de première ligne. Ces nouveaux traitements cibles inhibiteurs de kinase étant particulièrement efficaces lorsqu'il existe une mutation du site de fixation du récepteur de l'EGF).

### INTÉRÊT D'UNE MA

Le but d'un traitement de maintenance est de prolonger la survie des patients sans rajouter de toxicités réhabilitaires. La question est donc de **savoir si la prolongation d'un traitement jusqu'à la rechute ou la reprise évolutive de la maladie est bénéfique comparativement au fait d'arrêter le traitement au terme de 6 cycles**. L'on retrouve dans la littérature des études en faveur et d'autres en défaveur d'un tel traitement, cette question controversée justifie donc la réalisation d'une MA.

Les études en faveur retrouvent un bénéfice en termes de survie sans rechute et parfois en survie globale. Celles que l'on peut considérer en défaveur ne retrouvent pas ces résultats positifs mais, par contre, montrent qu'une toxicité supplémentaire est induite par la

maintenance comparativement à la surveillance.

On peut considérer, également, que le traitement prolongé est un concept très ancien en cancérologie, de nombreuses études, pour différents types de cancers ont tenté de répondre à la question de la durée optimale de la chimiothérapie.

### RECHERCHE DES ÉTUDES À CONSIDÉRER POUR LA MA

La question posée est celle du bénéfice ou non d'un traitement prolongé. Nous avons à notre disposition des études randomisées comparant un traitement court à un traitement long.

La première obligation, lors de la réalisation d'une MA est d'avoir un recueil exhaustif des différentes publications. Nous avons dans le cas présent réalisé une MA sur données de la littérature.

### Critères d'inclusion

Il s'agira d'études randomisées de phase III comparant un traitement de maintenance à un placebo ou une surveillance. Les patients inclus dans ces études auront donc une maladie stabilisée ou contrôlée (ce qui définit la maintenance l'opposant ainsi à une seconde ligne lorsqu'il existe à proprement parler une progression de la maladie).

La survie sans progression et/ou globale devra être disponible. Enfin les traitements administrés correspondront à des chimiothérapies usuelles ou des biothérapies ayant l'AMM.

### ■ Source de données

A partir d'une interrogation Pubmed avec les mots clés "maintenance" et "chemotherapy", 79 références étaient obtenues. Néanmoins, la plupart de ces études ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Les références exclues étaient des revues (18 cas), des phases III avec d'autres buts (32 cas) ou encore des phases I/II (19 cas). Nous avons également

retrouvé 6 abstracts à partir des congrès de l'ASCO.

**■ Etudes retenues**

Finalement 12 études randomisées ont été sélectionnées. Les études sont présentées dans le **tableau 1**. On y retrouve les premières études publiées par T. Brodowicz en 2001 (2) et C.P. Belani en 2003 (3) jusqu'aux dernières communications à l'ASCO (étude Paramount) (4). On notera que l'étude de M. Perol (5) a été incluse deux fois puisqu'il existe 3 bras dans

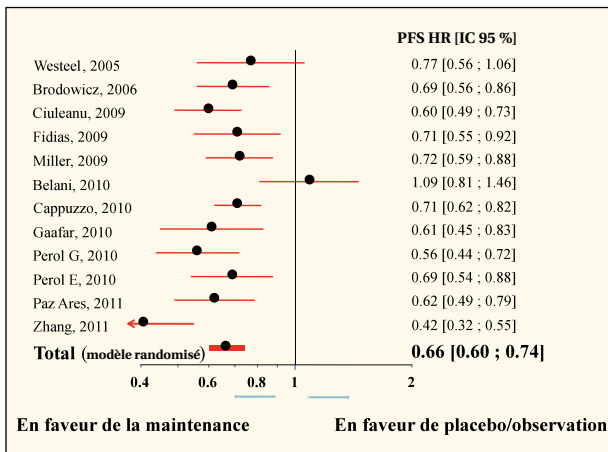
son étude, l'un comparant la gemcitabine à la surveillance, l'autre l'erlotinib à la surveillance. Nous décrivons également dans le tableau les principales caractéristiques des études incluses. Au total 4998 patients ont été inclus, âge médian 61 ans, 4033 stade IV et 2704 adénocarcinomes. Il existe trois groupes d'études. Le premier groupe correspond aux chimiothérapies de maintenance, le second aux *switch* chimiothérapies et le troisième aux biothérapies de maintenance.

**DES RÉSULTATS EN FAVEUR D'UNE MAINTENANCE**

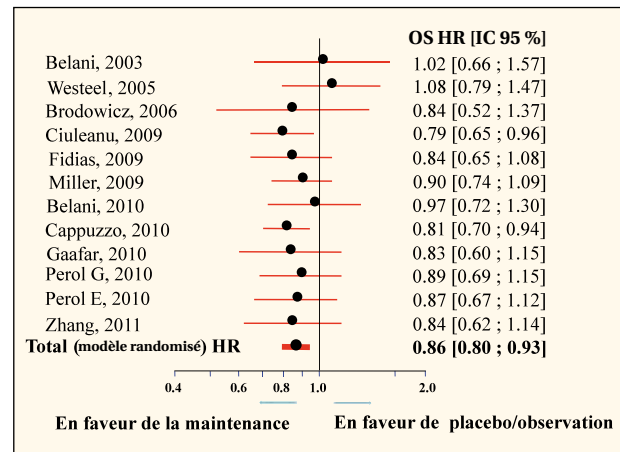
Les résultats de cette MA apparaissent favorables pour la maintenance. Les deux premiers résultats obtenus correspondent aux deux MA globales, c'est à dire incluant toutes les études disponibles. Les Hazard Ratio sont statistiquement significatifs, 0,66 (IC 95%: 0,60-0,74; p=0,002) pour la survie sans rechute, c'est-à-dire une diminution de 34 % du risque de rechute et 0,85 (0,80-0,93; p=0,001) pour la survie globale, ce qui représente une

**Tableau 1 - Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.**

Etudes (1 <sup>er</sup> auteur)	Nombre de patients inclus	Âge médian	Phase III	Stade IV	Adénocarcinomes	SCC		Initial	Maintenance
Belani 2003 (PubM) (3)	255	67	39	215	-	-	Continuation	Paclitaxel Carboplatine	Paclitaxel
Brodowicz 2006 (PubM) (2)	206	61	56	150	89	84		Gemcitabine Cisplatine	Gemcitabine
Perol Ge (ASCO 2010) (5)	464	58	39	429	304	90		Gemcitabine Cisplatine	Gemcitabine
Belani (ASCO 2010) (6)	255	61	39	215	-	-		Gemcitabine Carboplatinie	Gemcitabine
Paz Ares (ASCO 2011) (4)	539	61	50	489	470	0		Pémétréxed Cisplatine	Pémétréxed
Westeel 2005 (PubM) (7)	181	62	94	87	54	108	Switch	Mitomycine Ifosfamide Cisplatine	Vinorelbine
Fidias 2009 (PubM) (8)	309	65	51	256	156	54		Gemcitabine Carboplatine	Docétaxel
Ciuleanu 2009 (PubM) (9)	663	60	126	536	328	182		Gemcitabine Docétaxel Paclitaxel-Platine	Pémétréxed
Gaafar (ASCO 2010) (10)	173	61	29	144	85	31	Biothérapies	Chimiothérapie à base de platine	Gefitinib
Capuzzo 2010 (PubM) (11)	889	60	225	664	403	360		Chimiothérapie à base de platine	Erlotinib
Miller (ASCO 2010) (12)	768	64	69	627	606	17		Gemcitabine Docétaxel Paclitaxel-Platine	Erlotinib Bevacizumab
Perol Erl (ASCO 2010) (5)	-	-	-	-	-	-		Gemcitabine Cisplatine	Erlotinib
Zhang (ASCO 2011) (13)	296	54	74	221	209	57		Chimiothérapie à base de platine	Gefitinib
<b>Total</b>	<b>4998</b>	<b>61</b>	<b>891</b>	<b>4033</b>	<b>2704</b>	<b>983</b>			



**Figure 1 - Comparaison des survies sans progression (PFS) entre les traitements de maintenance et les placebo ou la surveillance.**



**Figure 2 - Comparaison des survies globales entre les traitements de maintenance et les placebo ou la surveillance.**

diminution du risque de décès de 15 % (Fig. 1 et 2). Ces résultats sont tout à fait impressionnants, ils montrent le réel bénéfice clinique de la maintenance tout traitement confondu. Analysons plus en détail ces résultats. Voyons d'abord la MA correspondant à la survie sans rechute (Fig. 1). On note sur le *forest plot* correspondant que deux HR ne sont pas significatifs (c'est à dire coupent la ligne médiane à 1) : celui de l'étude de C.P. Belani présentée à l'ASCO en 2010 et l'étude de V. Westeel plus ancienne. Cette étude de C.P. Belani a été beaucoup discutée, il est à signaler qu'elle incluait beaucoup de patients fragiles, PS.2. L'étude de V. Westeel incluait un nombre moins important de patients et était à la limite de la significativité. Les autres études sont par contre positives.

En ce qui concerne les différents types de maintenance, il n'apparaît pas d'amélioration significative pour les traitements de maintenance type poursuite d'une drogue. Pour les 4 études analysées le HR est de 0,93 (0,79-1,09 ; p = 0,39) et pour les 3 études pour lesquelles on poursuit la gemcitabine de seulement 0,91 (0,76-1,09). Ce sont les *switch maintenance* à base de chimiothérapies qui apparaissent les plus efficaces

(3 études : HR 0,85 ; 0,75-0,98 ; p = 0,02) ; ainsi que les thérapies ciblées avec l'erlotinib ou le gefitinib et les deux inhibiteurs de tyrosine kinase (5 études : HR 0,85 ; 0,77-0,93 ; p = 0,001).

Les toxicités ont été recherchées dans les études analysées. Les toxicités hématologiques sont plus importantes pour les chimiothérapies de maintenance. Ceci est statistiquement significatif pour l'anémie, la neutropénie et les thrombopénies grades 3/4. Par contre les neutropénies fébriles sont difficilement évaluables vu le peu d'événement.

## DISCUSSION

### ■ Réponse à la problématique

La problématique posée par cette méta-analyse rejoint celle de toute étude randomisée.

Existe-t-il un bénéfice en faveur du bras test des études. La réponse est globalement oui puisque le premier résultat de notre méta-analyse est statistiquement en faveur d'un traitement de maintenance. A une autre question sur le bénéfice d'une maintenance ou d'une autre, sachant que 3 types de maintenance étaient testées, on peut répondre que la *switch maintenance* est la meilleure

### ■ Interrogation sur la validité des résultats

Cette MA est basée sur des données de la littérature. Ceci est une critique fréquente, néanmoins on peut considérer qu'il n'est pas envisageable d'avoir toutes les données de toutes les études ayant évalué cette question. Comme on peut le voir les publications viennent de pays différents avec des investigateurs différents. Ces études sont également issues de laboratoires différents lorsqu'il s'agit d'études industrielles. A ce propos la qualité des données est normalement validée par des CRO qui ont l'obligation de fournir des data base de qualité. Enfin, on signalera que les données complètes sont publiées dans des revues de renom, plusieurs publications dans *Lancet Oncology* ou *Journal of Clinical Oncology*. On peut donc considérer que la réalisation d'une MA sur données individuelles serait extrêmement lourde vu le bénéfice attendu. Il faut aussi noter que les auteurs sont contactés afin de préciser des HR indisponibles ou difficiles à déterminer dans notre MA.

Nous retrouvons des résultats très proches dans la littérature (notamment dans la méta-analyse publiée récemment dans *Chest* par Zhang). Nous avons par contre inclus les dernières études présentées à l'ASCO.



### ■ Quelle maintenance préconiser ?

Il apparaît que la chimiothérapie de type *switch* ou une nouvelle biothérapie est particulièrement indiquée. Néanmoins, nous n'avons pas les résultats définitifs de l'étude Paramount. Ces derniers pourraient être intéressants, justifiant la poursuite d'une chimiothérapie telle que le pémétréxed déjà associé à un platine en 1<sup>re</sup> ligne.

### ■ Effets secondaires

Les toxicités sont différentes en fonction des différents types de maintenance.

Les effets secondaires des chimiothérapies sont principalement hématologiques et ceux des anti-EGFR, cutanés. On note également des toxicités digestives.

### ■ Quelle voie pour demain ?

Il apparaît évident que si l'on veut parler un jour de maladie chronique, il faudra envisager des traitements prolongés. Les résultats sont très encourageants, les traitements augmentent en moyenne de

2 mois la survie sans rechute. Les futurs protocoles seront des comparaisons entre différents types de maintenance, soit des associations de biothérapies soit des chimiothérapies histoguidées (comme le pémétréxed).

### CONCLUSION

Au total, nous aurons retenu que deux mots clés sont associés à la notion de MA, la rigueur et l'exhaustivité. La rigueur dans la définition des objectifs et le déroulement des différentes étapes de l'étude. L'exhaustivité dans le recueil des données et la recherche des études. La MA associe donc une synthèse des données qui, si elle est isolée sans analyse statistique, est appelée revue systématique.

Il apparaît donc clairement au vu des différentes études incluses un bénéfice net en faveur d'une maintenance. Ces traitements prolongés apparaissent bénéfiques en survie sans progression et en survie globale surtout. On peut ainsi considérer que pris globalement, ce type de traitement est bénéfique avec à

l'évidence des différences suivant les traitements. On notera l'apport des thérapies ciblées et d'une chimiothérapie récente : le pémétréxed. Des données de survies globales sont encore nécessaires pour valider le bénéfice d'association de ce type de chimiothérapie à un anti-angiogène par exemple, ou des comparaisons entre celle-ci à un anti-EGFR. Les thérapies ciblées prendront vraisemblablement plus de place dans l'avenir avec l'avancement du démantèlement du groupe des cancers bronchiques non à petites cellules. Néanmoins les techniques de MA seront toujours nécessaires pour mieux comprendre et synthétiser les nombreux essais qui verront le jour. ■

**Mots-clés :** Méta-analyse, CBNPC, Traitement de maintenance, Chimiothérapie

### ► BIBLIOGRAPHIE

1. Michel Cucherat, Michel Lièvre, Alain Leizorovicz et Jean-Pierre Boissel. Méthodologie et interprétation des essais cliniques. Flammarion, 2004.
2. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial. *Lung cancer* 2006 ; 52 : 155-63.
3. Belani CP, Barstis J, Perry MC et al. Multicenter randomized trial for stage IIIb or IV non small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 2933-9.
4. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting 2011. Abstracts 29 : CRA7510.
5. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. ASCO Meeting 2010. Abstracts 28 : 7507.
6. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting 2010. Abstracts 28 : 7506.
7. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 499-506.
8. Fidias P, Dakhil S, Lyss A et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 591-8.
9. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1432-40.
10. Gaafar RM, Surmont V, Scagliotti G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib (G) in patients (pts) with advanced NSCLC, non-progressing after first-line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021-ILCP 01/03). ASCO Meeting 2010. Abstracts 28 : 7518.
11. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 521-9.
12. Miller VA, O'Connor P, Soh C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting 2009. Abstracts 27 : LBA8002.
13. Zhang L, Shenglin M, Song X et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) (INFORM; C-TONG 0804). ASCO Meeting 2011. Abstracts 29 : LBA7511.