



HAL
open science

Méta-analyse en réseau et cancer ORL : utilité des critères de jugement multiples

Claire Petit

► **To cite this version:**

Claire Petit. Méta-analyse en réseau et cancer ORL : utilité des critères de jugement multiples. Cancer. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR010 . tel-03046541

HAL Id: tel-03046541

<https://theses.hal.science/tel-03046541>

Submitted on 8 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Méta-analyse en réseau et cancer ORL : intérêt des critères de jugement multiples

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : Santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé Publique – Recherche clinique
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France
Référent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue à Villejuif,
le 23 Novembre 2020, par**

Claire PETIT

Composition du Jury

Eric DEUTSCH PU-PH, Université Paris-Saclay	Président
Agnès DECHARTRES PU-PH, Sorbonne Université, Paris	Rapporteur & Examinatrice
Florence HUGUET PU-PH, Sorbonne Université, Paris	Rapporteur & Examinatrice
Silvy LAPORTE MCU-PH, HDR, Université Jean Monnet, Saint-Etienne	Examinatrice
Haïtham MIRGHANI PU-PH, Université Paris Descartes	Examineur
Pierre BLANCHARD PH, HDR, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
Jean-Pierre PIGNON PH retraité, HDR, Université Paris-Saclay	Invité

Avant-propos

Cette thèse a été préparée dans le Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, dirigé par le Dr Ellen Benhamou puis le Dr Stefan Michiels, et au sein de l'équipe INSERM ONCOSTAT du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP) dirigé par le Dr Stefan Michiels.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Dr Jean-Pierre Pignon, biostatisticien au sein du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, et du Dr Pierre Blanchard, oncologue radiothérapeute au sein du Département d'Oncologie Radiothérapie de Gustave Roussy.

Ce travail été réalisé en parallèle de mon activité clinique d'oncologue-radiothérapeute, au cours de ma dernière année d'internat et de mon clinicat.

Remerciements

Je remercie le Pr Eric Deutsch d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse. Je remercie également le Dr Agnès Dechartes et le Pr Florence Huguet d'avoir accepté d'être rapporteurs et examinatrices de mon travail de thèse. Enfin, je remercie le Dr Silvy Laporte et le Pr Haïtham Mirghani d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à grandement remercier le Dr Jean-Pierre Pignon et le Dr Pierre Blanchard pour leur aide, leur temps, leur disponibilité et leur rigueur pendant mon master 2 puis cette thèse.

Merci également à toutes les personnes qui ont été impliquées dans les méta-analyses MARCH, MACH-NC et MAC-NPC au cours des années, en particulier Cécile Landais, Alexandra Carmel et Benjamin Lacas.

Je remercie Béranger Lueza pour son initiation à la différence de survie moyenne restreinte et son aide précieuse pour une des parties de cette thèse. Et également pour toutes les sympathiques ascensions du bâtiment principal en direction du self en compagnie de Fédérico Rotolo.

Je remercie le Dr Stefan Michiels de m'avoir intégrée à l'équipe Oncostat du CESP.

Je remercie Edouard Ollier pour son aide à la prise en compte de l'âge dans la méta-analyse en réseau MAC-NPC.

Aux investigateurs et statisticiens pour avoir partagé avec notre équipe les données de leurs essais.

Aux patients pour avoir accepté de participer à ces essais thérapeutiques.

Aux statisticiens juniors du SBE et plus particulièrement à Marie-Athina, Marguerite et Nathalie.

Au Docteur Edouard Auclin, co-interne, co-master 2, co-thésard (qui m'a devancé sur ce point !), et peut être co-mobilité ?

A mes collègues du Bubu *for ever*: Dr Sophie Bockel, Dr Angella Botticella et Dr Elaine Limkin.

Je remercie ma famille et mes amis pour avoir pris des nouvelles de ma thèse ces quatre années et pour m'avoir encouragée.

A Quentin et Victor, mes rayons de soleil, ma source de bonheur chaque jour.

Liste des productions scientifiques

Articles directement issus du travail de thèse

Petit C, Blanchard P, Pignon J, Lueza B. Individual patient data network meta-analysis using either restricted mean survival time difference or hazard ratios: is there a difference? A case study on locoregionally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Syst Rev*. 2019; 8: 96.

Articles en rapport avec la thématique de la thèse

Fayard F, Petit C, Lacas B, Pignon J-P. Impact of missing individual patient data on 18 meta-analyses of randomised trials in oncology: Gustave Roussy experience. *BMJ Open*. 2018; 8 (8): e020499.

Résumés

Blanchard P, Landais C, Petit C, Zhang Q, Grégoire V, Tobias J, Burtness B, Ghi MG, Janot F, Overgaard J, Wolf G, Lewin F, Hitt R, Corvo R, Budach V, Trotti A, Fortpied C, Hackshaw A, Bourhis J, Pignon JP. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group P. ESMO meeting, Copenhagen, October 2016. *Ann Oncol* 2016;27 (Supplement 6): 328, abstract 9500

Petit C, Pignon JP, Landais C, Trotti A, Gregoire V, Overgaard J, Tobias J, Zackrisson B, Parmar MK, Lee JW, Ghi MG, Corvo R, Janot F, O' Sullivan B, Horiuchi M, Zhang Q, Fortpied C, Grau C, Bourhis J, Blanchard P. What is the most effective treatment for head and neck squamous cell carcinoma? An individual patient data network meta-analysis from the MACH-NC and MARCH collaborative groups. ECCO 2017 January 2017, Amsterdam. *Eur J Cancer* 2017;72 (Suppl 1):S140

Blanchard P, Landais C, Lacas B, Petit C, Bourhis J, Pignon JP. Update of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC)26th ICH NO, March 2017, Barcelona. *Radiother Oncol* 2017;122 (Suppl 1): 9 (SP-010).

Fayard F, Petit C, Lacas B, Pignon JP. Comparaison des essais selon la disponibilité de leurs données individuelles dans le cadre de 18 méta-analyses sur données individuelles en oncologie. 11^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique, Saint-Etienne, Mai 2017. *Rev Epidemiol Santé Pub* 2017;65 (Suppl 2) : S57.

Petit C, Lee AW, Carmel A, et al. Network-meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): An update on 8,221 patients. *J Clin Oncol* 2020; 38: (suppl; abstr 6523).

Communications orales

- ECCO 2017

C. Petit, J.P. Pignon, C. Landais et al. What is the most effective treatment for head and neck squamous cell carcinoma? An individual patient data network meta-analysis from the MACH-NC and MARCH collaborative groups. Eur J Cancer February 2017;72:S101-2

- EPICLIN Nice 2017 - Seminar on network meta-analysis

Individual patient data network meta-analysis: an example in oncology

- 20ème Colloque de la Recherche de la Ligue contre le cancer - 25 et 26 janvier 2018

Comment les méta-analyses permettent d'identifier le traitement le plus efficace des cancers ORL avancés

- GDR « Statistique et Santé » 2017

Petit C, Blanchard P, Pignon J, Lueza B. Méta-analyse en réseau sur données individuelles : comparaison du hazard ratio et du bénéfice de survie restreint pour les cancers du nasopharynx.

- ASCO 2020 – Poster discussion

C. Petit, A. Lee, A. Carmel, WT. Ng, J. Ma, A. TC Chan, RL. Hong, MY. Chen, Lei Chen, G. Zhu, WF. Li, S.S.X. Poh, R. Ngan, HQ. Mai, PY. Huang, L. Zhang, G. Fountzilias, J. Bourhis, JP. Pignon, P. Blanchard. Network-meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): An update on 8,214 patients.

Abréviations

5-FU	5-fluorouracile
95% IC	Intervalle de confiance à 95%
CT	Chimiothérapie
EBV	Epstein Barr Virus
G-CSF	Facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain (<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
Gy	Gray
HPV	Papillomavirus humain
HR	Rapport des risques instantanés (<i>hazard ratio</i>)
IMRT	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
MAC-NPC	<i>Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma</i>
MAC-NPC1	Publication originale
MAC-NPC2	Première actualisation de la méta-analyse MAC-NPC
MAC-NPC3	Seconde actualisation de la méta-analyse MAC-NPC
MACH-NC	<i>Meta-analysis of chemotherapy in head and neck carcinomas</i>
MACH-NC1	Publication originale
MACH-NC2	Première actualisation de la méta-analyse MACH-NC
MACH-NC3	Seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC
MARCH	<i>Meta-analysis of radiotherapy in head and neck carcinomas</i>
OR	Rapport des côtes (<i>odds ratio</i>)
ORL	Oto-rhino-laryngologie(que)
PF	Association sel de platine et 5-fluorouracile
RT	Radiothérapie
RMST	Survie moyenne restreinte (<i>Restricted mean survival time</i>)
rmstD	Différence de survie moyenne restreinte (<i>Restricted Mean Survival Time Difference</i>)
TaxPF	Association taxane, sel de platine et 5-fluorouracile
VADS	Voies aérodigestives supérieures

Table des matières

Avant-propos.....	2
Remerciements.....	3
Liste des productions scientifiques.....	4
Articles directement issus du travail de thèse.....	4
Articles en rapport avec la thématique de la thèse	4
Résumés.....	4
Communications orales.....	5
Abréviations.....	6
Table des matières	7
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures	12
Chapitre 1 – Introduction.....	13
1.1 Contexte et objectif de la thèse	13
1.2 Cancers des voies aérodigestives supérieures.....	18
1.2.1 Carcinome épidermoïde	18
1.2.2 Carcinome du nasopharynx.....	19
1.2.3 Traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures	20
1.2.4 Toxicités des traitements.....	23
1.3 Responsabilité personnelle dans les travaux et plan de thèse	25
Chapitre 2 – Méthodes	26
2.1 Méthodologie générale des méta-analyses sur données individuelles	26
2.1.1 Processus de réalisation des méta-analyses sur données individuelles.....	26
2.1.2 Définition des critères de jugement et de leur mesure.....	27
2.1.3 Validité des résultats : hétérogénéité et analyses de sensibilité.....	29
2.2 Méthodologie des méta-analyses en réseau	30
2.2.1 Principes d'une méta-analyse en réseau	30
2.2.2 Hypothèses d'une méta-analyse en réseau.....	31
2.2.3 Problèmes spécifiques aux essais multi-bras.....	32
2.2.4 Processus de réalisation des analyses statistiques.....	32
2.3 Différence de survie moyenne.....	34
2.3.1 Contexte pour son utilisation.....	34

2.3.2 Définitions.....	34
2.3.3 Application à la méta-analyse en réseau.....	36
Chapitre 3 – Méta-analyse en réseau et différents critères de jugement d'efficacité pour les carcinomes épidermoïdes.....	37
3.1 Motivation.....	37
3.2 Matériel : les méta-analyses MACH-NC et MARCH.....	38
3.3 Analyse.....	40
3.3.1 Survie globale.....	43
3.3.2 Survie sans évènement, contrôle loco-régional et métastatique.....	47
3.3.3 Décès liés au cancer et non liés au cancer.....	50
3.3.4 Analyses de sensibilité.....	52
3.4 Discussion.....	55
Chapitre 4 – Comparaison de deux mesures d'efficacité : <i>hazard ratio</i> et différence de survie moyenne restreinte.....	59
4.1 Motivation.....	59
4.2 Matériel : la méta-analyse MAC-NPC2.....	60
4.3 Analyse.....	62
4.4 Discussion.....	79
Chapitre 5 – Méta-analyse en réseau et différents critères de jugement d'efficacité pour les carcinomes du nasopharynx.....	83
5.1 Motivation.....	83
5.2 Matériel : la méta-analyse MAC-NPC3.....	83
5.3 Analyse.....	86
5.3.1 Survie globale.....	86
5.3.2 Survie sans progression, contrôle loco-régional et métastatique.....	90
5.3.3 Analyses de sensibilité.....	92
5.3.4 Méta-analyse en réseau par composantes.....	95
5.3.5 Analyse de l'effet pronostic de l'âge.....	97
5.4 Discussion.....	99
Chapitre 6 – Discussion générale.....	103
6.1. Synthèse des résultats et apports de la thèse.....	103
6.1.1 Synthèse méthodologique.....	103
6.1.2 Synthèse clinique.....	105

6.1.3 Intérêt des critères de jugement multiples.....	106
6.2. Les méta-analyse en réseau dans la littérature.....	107
6.2.1 Méta-analyses en réseau sur données individuelles.....	107
6.2.2 Approche fréquentiste ou bayésienne.....	108
6.2.3 Les méta-analyse en réseau en oncologie.....	109
6.2.4 Les méta-analyses en réseau en cancérologie ORL.....	110
6.3. Limites de la thèse.....	114
6.4. Conclusion et perspectives.....	119
Références.....	121
Annexes.....	147

Liste des tableaux

Tableau 1 - Analogie entre une méta-analyse en réseau et un réseau électrique.	30
Tableau 2 - Description des 35 comparaisons de traitement avec les effectifs et le nombre de comparaisons correspondantes pour la survie globale.....	42
Tableau 3 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.	44
Tableau 4 - Résumé des résultats pour les critères de jugement principaux d'efficacité. ...	46
Tableau 5 - Résumé des résultats pour les critères de jugement de mortalité liée au cancer et non liée au cancer.	51
Tableau 6 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie globale.	54
Tableau 7 - Tableau récapitulatif des résultats de survie globale pour le HR et le rmstD à $t^*= 5$ ans et 10 ans et les intervalles de confiance respectifs pour chaque comparaison de la méta-analyse en réseau.	63
Tableau 8 - Tableau descriptif du RMST par étude et par bras et du rmstD à $t^*= 5$ ans et $t^*= 10$ ans pour la survie globale, exprimé en mois et des informations de suivi.	66
Tableau 9 - League table présentant les résultats avec le rmstD (en mois) et avec le HR de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle inférieur) et de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale à $t^*= 10$ ans.....	68
Tableau 10 - Tableau récapitulatif des résultats de la méta-analyse en réseau pour la différence de survie moyenne restreinte et le hazard ratio pour les six traitements comparés à la radiothérapie seule et pour les trois critères de jugement d'efficacité.....	75
Tableau 11 - League tables présentant les résultats avec la différence de survie moyenne restreinte (en mois) $t^*= 10$ ans (effets aléatoires, triangle inférieur) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans progression.	76
Tableau 12 - League tables présentant les résultats avec la différence de survie moyenne restreinte (en mois) $t^*= 10$ ans (effets aléatoires, triangle inférieur) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.....	78
Tableau 13 - Description des 13 comparaisons de traitement avec les effectifs et le nombre de comparaisons correspondants pour la survie globale de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.....	85
Tableau 14 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.	87
Tableau 15 - Résumé des résultats pour les critères de jugement principaux d'efficacité pour la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.	88
Tableau 16 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les rmstD($t^*= 5$ ans) et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les	

résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.	89
Tableau 17 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie globale de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.	94
Tableau 18 - Tableau présentant l'efficacité propre de chaque composante en comparaison à la radiothérapie seule.	96
Tableau 19 - Tableau comparant les résultats d'une méta-analyse en réseau classique à ceux d'une méta-analyse en réseau par composantes avec un modèle additif.	96
Tableau 20 - Comparaison des résultats obtenus avec la méta-analyse en réseau fréquentiste et avec la méta-analyse en réseau avec Cox prenant en compte l'âge, pour la survie globale.	98
Tableau 21 - Tableau descriptif des dix méta-analyses en réseau publiées concernant la prise en charge des cancers du nasopharynx.....	113

Liste des figures

Figure 1 - Représentation schématique d'un réseau thérapeutique de 4 traitements (A, B, C et D).	14
Figure 2 - Evolution du nombre de méta-analyses en réseau en oncologie publiées par an de 2008 à 2019.	16
Figure 3 - Représentation schématique d'un réseau thérapeutique de 3 traitements (A, B, C).	31
Figure 4 - Représentation graphique du réseau d'essais combinant les données des méta-analyses MACH-NC et MARCH pour la survie globale.	41
Figure 5 - Forest plot pour la survie globale (à gauche) et pour la survie sans évènement (à droite), montrant les résultats des comparaisons directes (modèle à effet fixe et aléatoire) et de la méta-analyse en réseau.	49
Figure 6 - Schéma du réseau thérapeutique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2.	61
Figure 7 - Courbe d'incidence cumulée pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle loco-régional. OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; LRC : contrôle loco-régional.	65
Figure 8 - Estimation de l'effet du traitement pour chacune des comparaisons pour la survie globale selon le hazard ratio et la différence de survie moyenne restreinte à $t^* = 10$ ans.	69
Figure 9 - P-score pour la survie globale et la survie sans progression d'après les résultats de la méta-analyse en réseau utilisant le HR et le $rmstD(t^* = 10 \text{ ans})$	71
Figure 10 - Forest plot pour la survie globale avec les HR (partie gauche) et les $rmstD(t^* = 10 \text{ ans})$ (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau.	72
Figure 11 - Schéma du réseau thérapeutique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3. .	85
Figure 12 - Forest plot pour la survie globale (à gauche) et la survie sans progression (à droite), montrant les résultats des comparaisons directes et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.	91

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Contexte et objectif de la thèse

En médecine, les décisions concernant la prise en charge des patients sont au cœur de la pratique. La recherche clinique et ses résultats sont intégrés dans la décision médicale depuis les années 1980, lorsque s'est développée une démarche appelée la médecine fondée sur les preuves, en anglais « evidence-based medicine »¹. Cette démarche consiste à intégrer dans la décision de traitement les données les plus récentes de la science, l'expérience du praticien et la préférence du patient. Dans cette démarche, les essais randomisés ont le plus haut niveau de preuve pour la catégorie études individuelles. Ils sont couramment utilisés en recherche clinique pour comparer une nouvelle modalité de traitement (seule ou en association) au traitement de référence. Cependant, l'augmentation du nombre de ces essais randomisés complique le choix du meilleur traitement. Par exemple, si cinq thérapeutiques ont été comparées à un traitement standard, il faudrait en théorie dix essais randomisés pour comparer tous les traitements entre eux et cela engendrerait des coûts importants pour financer ces essais. Par ailleurs, comme chacun de ces nouveaux traitements est supérieur au traitement standard (et en général, à peu près dans les mêmes proportions), nous risquons de comparer plusieurs traitements à efficacité très proches. Cela nécessitera des effectifs importants pour avoir une puissance suffisante et ainsi pouvoir conclure. Il apparaît donc irréaliste voire éthiquement discutable de vouloir comparer toutes les thérapeutiques entre elles, en particulier, quand leur différence d'efficacité attendue est faible. Toutefois, l'évaluation de l'efficacité n'est pas le seul intérêt de ces essais, de ce fait il y a une place pour la réalisation d'essais d'équivalence avec l'évaluation de critères secondaires de toxicité et de qualité de vie pour aider au choix du/des nouveau(x) standard(s) thérapeutique(s). Les méta-analyses classiques d'essais randomisés ont pour but de pratiquer la synthèse de l'ensemble des essais randomisés ayant comparé deux traitements entre eux dans une situation clinique donnée. Elles permettent de répondre à une question précise avec le minimum de biais et le maximum de puissance et fournissent ainsi un niveau de preuve maximal. Elles sont le plus souvent sur des données résumées extraites des publications. La méta-analyse basée sur les données individuelles de chaque patient est la méthode de référence^{2,3}.

Cependant, pour une maladie donnée, il existe souvent plusieurs traitements qui coexistent et on peut alors définir un réseau thérapeutique. La problématique d'un réseau thérapeutique peut être expliquée à l'aide d'un exemple fictif où quatre traitements existent et ont été comparés dans des

essais randomisés. Ces essais sont considérés sur le plan clinique et statistique suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse. Ces quatre alternatives thérapeutiques sont donc regroupées et forment un réseau, représenté en **Figure 1**. Pour la représentation schématique du réseau, un trait entre deux traitements (par exemple entre A et B) signifie qu'il existe un ou plusieurs essais cliniques ayant comparé les traitements A et B. En d'autres termes, il existe de l'information directe sur la différence AB. L'absence de trait signifie qu'il n'existe pas d'essai randomisé comparant les deux traitements et l'information sera donc indirecte. Un réseau peut être considéré comme fermé dans le cas où tous ces traitements ont été comparés deux à deux. A l'inverse, il sera considéré comme ouvert si certaines comparaisons n'ont pas été étudiées. Sur la **Figure 1**, le réseau est considéré comme ouvert puisqu'il manque la comparaison directe entre les traitements B et D. Au sein du réseau mais à l'échelle du dessous, on raisonne par boucle. Ces boucles peuvent également être ouvertes ou fermées. Sur la **Figure 1**, il y a trois boucles : ABC et ACD sont fermées alors que ABD est ouverte.

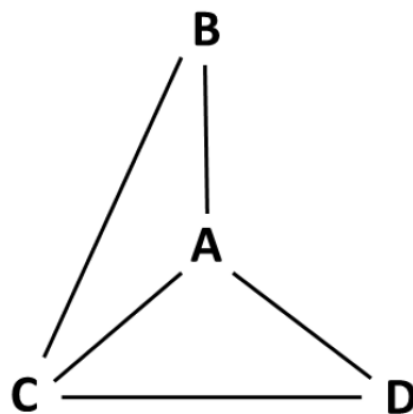


Figure 1- Représentation schématique d'un réseau thérapeutique de 4 traitements (A, B, C et D).

Il est fréquent, en cancérologie en particulier, que plusieurs options thérapeutiques coexistent pour une même situation clinique ; c'est notamment le cas en cancérologie ORL comme cela sera expliqué dans le paragraphe *1.2.3 Traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures*. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association définissant un réseau thérapeutique.

Dans la situation où plusieurs traitements coexistent, et où ceux-ci ont été développés et étudiés par rapport au traitement de référence, mais jamais (ou plus rarement) comparés entre eux, la réalisation d'une méta-analyse standard permet de fournir une estimation de l'efficacité de chaque traitement par rapport à son comparateur. Or ce qui nous intéresse est la différence d'efficacité entre

l'ensemble de ces traitements. Il est alors nécessaire de développer des techniques statistiques afin d'évaluer ensemble, si possible en un temps, la totalité des traitements actuellement disponibles dans une situation clinique donnée et de les classer selon leur efficacité relative.

Une méta-analyse en réseau permet une analyse groupée de tous ces essais randomisés, en utilisant les informations directes et indirectes disponibles pour déterminer l'efficacité relative des traitements. Ceci permet d'identifier les modalités thérapeutiques non comparées directement, de définir le(s) meilleur(s) traitement(s), de proposer de nouveaux essais randomisés de plus forte puissance, notamment si les meilleurs traitements n'ont pas été comparés entre eux et ainsi de guider la recherche. Ce type d'analyse s'appelle en anglais : *network meta-analysis*, *multiple-treatment meta-analysis*, ou *mixed treatment comparison meta-analysis*. On appelle informations indirectes celles obtenues par comparaison des résultats des traitements étudiés par rapport à une référence commune.

On assiste ces dernières années à une augmentation majeure de l'utilisation des méta-analyses en réseau pour évaluer un large éventail d'interventions de soins de santé, y compris en oncologie, comme cela est illustré **Figure 2**. En fait, les médecins et chercheurs ont adopté ces nouvelles méthodes, car elles semblent répondre à leur préoccupation principale, à savoir déterminer le meilleur traitement disponible malgré l'absence d'essais face-face. En outre, les agences nationales d'évaluation des technologies de santé et les organismes de réglementation des médicaments utilisent de plus en plus ces méthodes⁴⁻⁶.

De plus, des recommandations ont été rédigées et publiées par le groupe PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) avec une extension spécifique aux méta-analyse en réseau⁷.

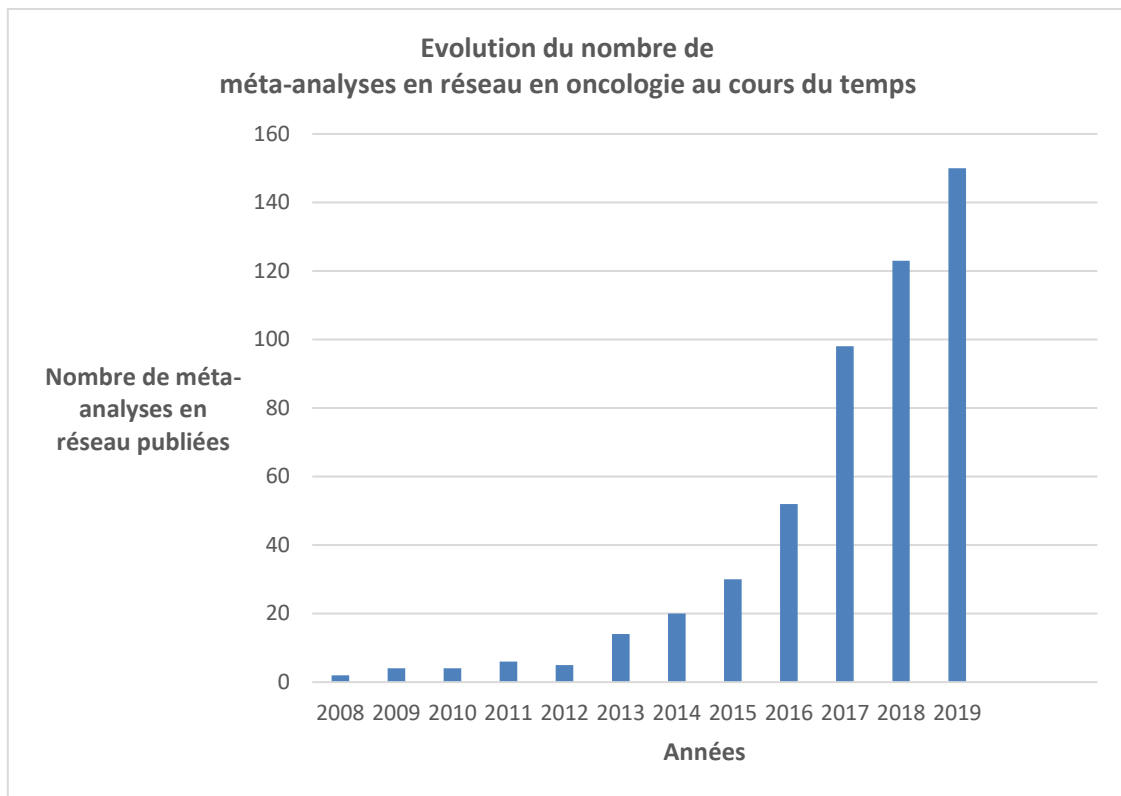


Figure 2 - Evolution du nombre de méta-analyses en réseau en oncologie publiées par an de 2008 à 2019.

Recherche pubmed : cancer [Title/Abstract] AND (network meta-analysis [Title/Abstract] OR mixed treatment comparison [Title/Abstract] OR multiple treatment comparison [Title/Abstract])

Plusieurs critères de jugement peuvent être utilisés pour déterminer quel est le meilleur traitement⁸. Habituellement en cancérologie, la survie globale est le critère de jugement de référence utilisé pour comparer les traitements. La survie sans progression est un critère de jugement également très souvent utilisé, en général comme critère de jugement secondaire mais dans certaines pathologies, il s'est avéré être un bon critère de substitution à la survie globale⁹⁻¹¹, en particulier pour les cancers du nasopharynx⁹. Concernant les carcinomes épidermoïdes des VADS, c'est la survie sans évènement qui s'est montrée être un bon critère de jugement de substitution à la survie globale¹². Il existe néanmoins d'autres critères de jugement qui permettent de s'intéresser plus spécifiquement à certaines évolutions de la maladie comme le contrôle au niveau loco-régional ou à distance mais aussi à la cause du décès qui peut être liée ou non liée au cancer. Ces différents critères de jugement d'efficacité ont été étudiés dans cette thèse. Par ailleurs, une préoccupation importante lorsque l'on a déterminé qu'un traitement est efficace est de connaître son profil de toxicité. Pour cela, les effets secondaires des traitements doivent être systématiquement rapportés lors de la publication des essais randomisés. Cela fait partie des recommandations du groupe

CONSORT¹³. Ainsi, les méta-analyses en réseau peuvent être pratiquées à partir de données d'efficacité et de toxicité. Cela permet une évaluation globale des traitements les uns par rapport aux autres.

Autant nous sommes familiers avec l'utilisation de plusieurs critères de jugement en cancérologie, autant l'utilisation de plusieurs mesures de l'effet du traitement est moins habituelle. Les types de mesure couramment utilisés sont des mesures relatives, prenant en compte le temps avec le *hazard ratio* (HR) pour les mesures d'efficacité ou lorsqu'ils ne dépendent pas du temps avec un rapport de cote (*odds ratio* en anglais) ou un risque relatif pour les mesures des toxicités. Des mesures absolues de l'effet traitement sont souvent associées en complément comme des critères secondaires. Il s'agit par exemple de la différence des médianes de survie ou de la différence des taux de survie à un moment donné. L'avantage de ces dernières mesures sont qu'elles sont quantifiables mais l'inconvénient est qu'elles ne reflètent la situation qu'en un point¹⁴⁻¹⁸. Une autre mesure absolue pour estimer les critères d'efficacité a été dérivée des évaluations médico-économiques et permet de prendre en compte le temps : il s'agit de la différence de survie moyenne restreinte à un horizon temporel donné (*restricted mean survival time difference* en anglais). Cette mesure est alternative aux mesures relatives de l'effet d'un traitement notamment dans le cas de non proportionnalité des risques de décès, c'est-à-dire lorsque l'effet du traitement varie au cours du temps¹⁹. Il correspond graphiquement à l'aire entre les deux courbes de survie jusqu'à l'horizon temporel considéré t^* et s'exprime en temps de vie gagné (mois ou années). Cette mesure est présentée comme plus intuitive que le *hazard ratio* et plusieurs auteurs ont proposé son utilisation pour le design et l'analyse d'un essai clinique¹⁹⁻²³. Elle est plébiscitée pour l'évaluation de l'effet des immunothérapies où typiquement l'effet du traitement varie au cours du temps²⁴. Elle a également été appliquée aux méta-analyses sur données individuelles²⁵⁻²⁸.

L'objectif de cette thèse est d'étudier différents types de critères de jugement et différentes mesures de l'effet du traitement appliqués à des méta-analyses en réseau pour le traitement de cancers des voies aérodigestives supérieures.

1.2 Cancers des voies aérodigestives supérieures

Les cancers des voies aérodigestives supérieures ou Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL) se situent au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents, tous sexes confondus, en France. En 2017, leur nombre est estimé à 15 264 nouveaux cas dont 71% survenant chez les hommes. Le nombre de décès a été estimé cette année-là, à 3 623²⁹. Ce type de tumeur peut se développer principalement au niveau :

- de la cavité buccale (langue, mandibule, plancher buccal, joue, palais, lèvres) ;
- de l'oropharynx (amygdale, voile du palais, base de langue, vallécule) ;
- du larynx (corde vocale, épiglotte, bandes ventriculaires, sous-glotte) ;
- de l'hypopharynx (sinus piriforme, paroi postérieure, bouche de l'œsophage) ;
- du nasopharynx ;

mais également au niveau du massif facial et des glandes salivaires. Ces deux dernières localisations tumorales ne seront pas abordées dans cette thèse.

Le type histologique le plus fréquent des cancers des voies aérodigestives supérieures est le carcinome épidermoïde. Toutefois, un type histologique spécifique peut se développer au niveau du naso-pharynx, il s'agit du carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT pour *Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type* en anglais). La description de ces deux types de tumeurs va faire l'objet des deux prochains paragraphes. Les bases de leurs traitements qui sont relativement similaires et ainsi que leurs toxicités feront l'objet des paragraphes suivants.

1.2.1 Carcinome épidermoïde

D'après le GLOBOCAN 2018, plus de 700 000 nouveaux cas de cancers du larynx, de l'hypopharynx, de l'oropharynx, de la cavité buccale et de la lèvre ont été diagnostiqués au niveau mondial et près de 360 000 décès sont survenus, hommes et femmes confondus. Ces cancers se classent au 6^{ème} rang des plus fréquents au niveau mondial. Ils ont une prédominance masculine (en France, ces cancers étaient les 5^{èmes} plus fréquents chez les hommes, les 10^{èmes} chez les femmes). La France est le pays où les taux d'incidence et de prévalence sont parmi les plus élevés au monde³⁰. Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures sont des cancers le plus souvent liés à la consommation d'alcool et de tabac, avec un effet multiplicatif de cette association. Mais de plus en plus fréquemment, des patients sans intoxication alcoolo-tabagique ont ce type de cancer. Cela peut être dû la présence du Papillomavirus humain (HPV : *Human Papilloma Virus*)³¹. Les cancers liés à

l'HPV sont généralement localisés au niveau de l'oropharynx, où se situent des formations lymphoïdes d'où se développent ces tumeurs. Le pronostic des cancers de l'oropharynx HPV-positifs est meilleur que celui des cancers HPV-négatifs, avec un risque de décès à 5 ans près de trois fois plus faible^{32,33} grâce à des facteurs cliniques associés de meilleur pronostic (patients plus jeunes, en bon état général, non-fumeurs,...)³⁴.

1.2.2 Carcinome du nasopharynx

Les carcinomes du nasopharynx ont une épidémiologie et une origine distincte des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. D'après le GLOBOCAN 2018, l'incidence du carcinome du nasopharynx se situe au 23^{ème} rang mondial avec 129 000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde, ce qui correspond à 0,7% de tous les cancers diagnostiqués en 2018³⁵. L'incidence du carcinome du nasopharynx est supérieure chez les hommes aux femmes avec un ratio estimé à 2,5 en Chine en 2015³⁶. La mortalité était estimée à près de 73 000 décès en 2018. La répartition géographique de ce type de carcinome est très inégale avec plus de 80% des cas en Chine et dans le sud-est de l'Asie. On observe également un nombre important de cas dans le pourtour méditerranéen. Il existe 3 sous-types histologiques mais un est largement prédominant, il s'agit du sous-type non kératinisant (>95% des cas) et celui-ci est associé à une infection au virus Epstein Barr (EBV). Néanmoins l'infection à EBV n'est pas le seul facteur de risque de carcinome nasopharyngé ; il existe une susceptibilité génétique avec, entre autres, la présence de gènes HLA sur la région MHC du chromosome 6p21^{37,38}. Il existe également d'autres potentiels facteurs de risques, mis en évidence par des études épidémiologiques comme l'antécédent familial de carcinome du nasopharynx, l'intoxication active ou passive de tabac, la consommation d'alcool ou de certains aliments et l'hygiène orale³⁹⁻⁴³. Les traitements possibles de ce cancer seront abordés dans le paragraphe suivant mais le traitement de base pour les stades localement avancés non métastatiques est actuellement la chimio-radiothérapie avec une technique de radiothérapie avec modulation de l'intensité⁴⁴. Enfin, il existe un facteur pronostic important qui est la quantification dans le plasma de l'ADN d'EBV avant et après traitement^{45,46}. Ce facteur a également été testé avec succès pour le dépistage du cancer du nasopharynx⁴⁷.

1.2.3 Traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures

La prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures non métastatiques repose sur plusieurs modalités de traitement. Toutes ces modalités thérapeutiques peuvent être utilisées seules ou en association. Il s'agit de la chirurgie et de la radiothérapie, qui sont des traitements locaux ainsi que de la chimiothérapie, qui est un traitement systémique.

1.2.3.1 Les traitements locaux

La chirurgie consiste à retirer la tumeur puis à reconstruire la zone mais elle ne peut être mise en œuvre que lorsque la totalité de la tumeur peut être retirée et lorsque les séquelles fonctionnelles attendues restent tolérables après la reconstruction. Elle est en général associée à une chirurgie ganglionnaire quand leur envahissement est mis en évidence cliniquement ou en imagerie ou à haut risque compte tenu de la présentation clinique. A noter que la chirurgie est rarement utilisée pour les carcinomes du nasopharynx du fait de leur localisation anatomique.

La radiothérapie consiste à délivrer des radiations ionisantes qui en vont permettre, en répétant les séances, de détruire la tumeur tout en préservant les tissus avoisinants. Il existe plusieurs schémas de radiothérapie qui diffèrent par leur fractionnement, correspondant au nombre de séances par jour et par semaine. On distingue : le fractionnement classique (1 séance par jour, 5 jours par semaine avec une dose de 1,8 à 2 Gray (Gy) par fraction) et le fractionnement modifié (modification de la dose par fraction ou du nombre de séances par jour ou par semaine). Il existe donc différents schémas de radiothérapie :

- une radiothérapie standard : elle délivre une dose de 70 Gy sur la tumeur (en une fraction quotidienne de 1,8 à 2 Gy, 5 jours par semaine, soit une durée de 7 semaines) ;
- une radiothérapie hyperfractionnée : elle délivre une dose supérieure à la radiothérapie standard (autour de 80 Gy), en deux fractions quotidiennes, sans allonger la durée de traitement. Ce fractionnement permet de minimiser la toxicité de l'irradiation et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur, elle a été étudiée uniquement pour les carcinomes épidermoïdes ;
- une radiothérapie modérément accélérée : elle délivre une dose de radiothérapie identique ($\pm 5\%$) à la radiothérapie standard mais au lieu de 5 séances par semaine, les patients ont 6 ou 7 séances hebdomadaires, ce qui permet de réduire la durée d'une semaine environ par rapport à la RT standard ; elle a surtout été étudiée pour les carcinomes épidermoïdes.

- une radiothérapie très accélérée : elle délivre une dose de radiothérapie inférieure à la radiothérapie standard mais au lieu de 5 séances par semaine, les patients ont 6 ou 7 séances hebdomadaires (voire plus), ce qui permet de réduire la durée de moitié par rapport à la RT standard ; elle a été étudiée uniquement pour les carcinomes épidermoïdes.

1.2.3.2 Les traitements systémiques

La chimiothérapie peut être administrée selon différents timing :

- avant tout traitement, appelée chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante,
- en même temps que la radiothérapie, appelée chimiothérapie concomitante,
- en complément après un autre traitement, appelée chimiothérapie adjuvante.

Concernant, la chimiothérapie d'induction, de multiples associations ont été testées au cours du temps. Une méta-analyse a montré la supériorité de l'association taxane, platine et 5-Fluorouracil (Tax-PF) en comparaison à l'association platine et 5-Fluorouracil (PF) pour les carcinomes épidermoïdes. Cependant, la place de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie pour le traitement loco-régional après la chimiothérapie d'induction n'est pas clairement établie⁴⁸.

Concernant la chimiothérapie concomitante, là aussi de multiples molécules ont été testées au cours du temps et ce sont les sels de platines et en particulier le cisplatine qui ont montré la meilleure efficacité⁴⁹.

Concernant la chimiothérapie adjuvante, elle est délivrée après le traitement loco-régional qui peut être une chirurgie, une radiothérapie (ou chimio-radiothérapie) ou une combinaison des deux. Dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes, elle n'a pas démontré son efficacité alors que pour les carcinomes du nasopharynx, la méta-analyse en réseau publiée par notre équipe en 2017 a montré que la chimio-radiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante a les meilleurs résultats⁵⁰.

D'autres types de traitements ont été étudiés ou sont à l'étude actuellement pour les carcinomes épidermoïdes ORL. Il s'agit d'une part des traitements par anticorps anti-EGFR (de l'anglais *Epidermal Growth Factor Receptor*) qui ont été étudiés en association concomitante avec la radiothérapie dans plusieurs études^{51,52}. Ce type de traitement fait l'objet d'une méta-analyse standard menée par notre équipe, dont les données sont actuellement en cours de récupération et de vérification. Il s'agit d'autre part des immunothérapies, pour lesquelles des études (industrielles et académiques) sont en cours de réalisation pour les carcinomes épidermoïdes au stade localement avancé en induction ou en concomitant avec la radio-chimiothérapie ou encore en adjuvant après le traitement local.

Actuellement, les immunothérapies sont validées pour les patients ayant des carcinomes épidermoïdes ORL en récurrence ou métastatique. Des recommandations ont été publiées par la *Society for Immunotherapy of Cancer* et cet article fait un état des lieux des essais existants dans ce domaine⁵³.

1.2.3.3 Les combinaisons thérapeutiques

Les différentes modalités de traitements locaux et systémiques peuvent être combinées, que ce soit pour les carcinomes épidermoïdes ou pour les carcinomes du nasopharynx.

Actuellement, les traitements considérés comme standard sont^{28,49,50,54,55} :

- une radio-chimiothérapie concomitante : elle délivre une radiothérapie standard associée à une chimiothérapie administrée en même temps que la radiothérapie. Le standard de la chimiothérapie repose sur des sels de platine, en mono ou poly-chimiothérapie ;
- un traitement local précédé d'une chimiothérapie d'induction : la chimiothérapie d'induction est délivrée avant le traitement loco-régional (chirurgie, radiothérapie (ou chimio-radiothérapie) ou combinaison des deux). Son standard est une association de plusieurs drogues comportant également des sels de platine ;
- une radio-chimiothérapie concomitante suivie de chimiothérapie adjuvante, uniquement pour les cancers du nasopharynx.

D'autres associations ont fait l'objet d'essais thérapeutiques et ont permis la constitution des réseaux thérapeutiques qui seront présentés plus tard dans cette thèse, spécifiquement pour les carcinomes épidermoïdes et du nasopharynx.

Par ailleurs, il existe une situation spécifique pour les carcinomes épidermoïdes localisés au niveau du larynx, pour lesquels un protocole de préservation d'organe peut être proposé aux patients. Cela consiste à tester la chimio-sensibilité de la tumeur en commençant par une chimiothérapie néo-adjuvante. Si la tumeur répond à ce traitement une radio-chimiothérapie concomitante peut être proposée pour préserver le larynx alors que si la réponse est mauvaise, il est nécessaire de réaliser un traitement chirurgical qui pourra être suivi d'une radiothérapie selon les constatations anatomopathologiques. Ce type d'essais a été exclu de la méta-analyse MACH-NC et ne figure donc pas dans cette thèse.

1.2.4 Toxicités des traitements

Les traitements en oncologie peuvent avoir des effets sur les cellules saines, dans la région de la tumeur (pour la chirurgie et la radiothérapie) mais aussi à distance (pour la chimiothérapie), entraînant des effets secondaires, plus communément appelés « toxicités ». Ces toxicités sont nombreuses, elles dépendent des types de traitements administrés, de leurs doses, des traitements associés mais aussi des patients, certains tolérants mieux les traitements que d'autres. On distingue deux types de toxicités selon la chronologie où elles surviennent. Certaines toxicités peuvent survenir durant le traitement ou peu de temps après, on les appelle toxicités aiguës. D'autres peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ; on parle de toxicités à long terme.

Les effets secondaires de la chimiothérapie surviennent en cours de traitement plus ou moins rapidement en fonction des produits, de leurs modalités d'administration et des patients. Ils disparaissent généralement une fois le traitement terminé. Les toxicités aiguës sont dans ce cas fréquentes, contrairement aux toxicités à long terme. Les chimiothérapies administrées dans les cancers des voies aérodigestives supérieures peuvent engendrer principalement des toxicités hématologiques, des mucites (inflammation des muqueuses de la bouche), des nausées ou des vomissements mais aussi des réactions cutanées. Les sels de platine ont un profil de toxicités spécifiques : des toxicités neurologiques (baisse de l'acuité auditive, neuropathie périphérique...), ou des toxicités rénales peuvent être observées et doivent être prévenues. Une surveillance rapprochée est nécessaire pour adapter les doses de chimiothérapie car ces toxicités peuvent devenir irréversibles.

Contrairement à la chimiothérapie, les toxicités de la radiothérapie mettent plus de temps à apparaître et se poursuivent après la fin du traitement. La radiothérapie peut également entraîner l'apparition de toxicités spécifiques plusieurs mois après la fin du traitement. Les toxicités à long terme sont donc davantage fréquentes qu'avec la chimiothérapie. Parmi les toxicités attendues, on trouve en phase aiguë : la mucite, la perte de poids et des réactions cutanées et à long terme : la fibrose cervicale, la xérostomie, la nécrose osseuse, principalement au niveau de la mandibule, des troubles de l'émail dentaire ou encore des difficultés de déglutition. D'autres toxicités sont possibles selon la localisation précise de la tumeur et les doses de radiothérapie délivrées aux organes sains. Néanmoins, les progrès de la radiothérapie et notamment le développement de la radiothérapie avec modulation de l'intensité a permis de réduire considérablement les toxicités observées, que ce soit en aiguë ou à long terme⁵⁶.

En recherche clinique, la sévérité d'une toxicité est cotée avec un grade. Les critères permettant de déterminer ce grade sont différents pour chaque toxicité et tous les grades n'existent pas pour toutes les toxicités. L'échelle la plus connue est la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁵⁷. Une échelle dédiée aux toxicités à long terme dues à la radiothérapie a également été développée par le RTOG et l'EORTC⁵⁸. Lorsque tous les grades sont représentés, ils peuvent aller de 1 à 5. Le grade 1 signifie que la toxicité est peu sévère tandis que le grade 5 signifie que le patient est décédé de la toxicité. Il est admis qu'une toxicité est considérée comme sévère à partir du grade 3, bien qu'il existe quelques exceptions.

1.3 Responsabilité personnelle dans les travaux et plan de thèse

Je n'ai pas participé à la phase de vérification et de réanalyse des données, étape essentielle et fastidieuse lorsque l'on réalise une méta-analyse sur données individuelles. J'ai directement bénéficié des données vérifiées pour chaque essai des différentes méta-analyses. Néanmoins, pour la seconde actualisation de MACH-NC et MAC-NPC, j'ai participé à la phase finale de vérification des données, lors de la réalisation de la méta-analyse classique.

J'ai réalisé toutes les analyses de la méta-analyse en réseau combinant les données de la seconde actualisation de MACH-NC et de la première actualisation de MARCH et également les analyses de la méta-analyse en réseau avec les données de la deuxième actualisation de MAC-NPC. Pour la partie sur la différence de survie moyenne restreinte, j'ai bénéficié des analyses de la première actualisation de MAC-NPC déjà publiée. Béranger Lueza m'a aidée à quantifier les différences de survies moyennes restreintes pour chaque essai, en particulier lorsqu'une extrapolation était nécessaire puis j'ai réalisé la méta-analyse en réseau avec les données de différence de survie moyenne restreinte. Enfin, j'ai comparé les résultats à ceux obtenus avec les *hazard ratios*. Dans la deuxième actualisation de la méta-analyse en réseau MAC-NPC, nous avons cherché à prendre en compte l'effet de l'âge sur les résultats. Pour ce projet, Edouard Ollier nous a conseillé sur le modèle à utiliser et a fourni un code sur une base test que j'ai ensuite utilisé avec notre base de données.

Pour tous ces projets mon rôle consistait en la conception des projets en tant que *clinical manager* (recherche bibliographique et écriture des protocoles), dans l'interprétation des données, dans la présentation des résultats et dans la rédaction des publications associées.

Nous décrirons tout d'abord les différentes méthodes utilisées dans cette thèse, puis les résultats des différents travaux seront présentés séparément. Nous débuterons par ceux relatifs à la méta-analyse concernant les traitements des carcinomes épidermoïdes, nous enchaînerons par la comparaison du *hazard ratio* et de la différence de survie moyenne restreinte appliquée à la méta-analyse des carcinomes du nasopharynx déjà publiée et nous poursuivrons avec les résultats de l'actualisation de la méta-analyse des carcinomes du nasopharynx. Une discussion de chacun des travaux sera présente à la fin de chacun des chapitres correspondants et nous terminerons par une discussion générale.

Chapitre 2 – Méthodes

2.1 Méthodologie générale des méta-analyses sur données individuelles

2.1.1 Processus de réalisation des méta-analyses sur données individuelles

La première étape d'une méta-analyse consiste à en rédiger le protocole. Celui-ci présente le rationnel de la méta-analyse, les critères d'inclusion et d'exclusion des essais, la méthode de recherche de ces essais, le plan d'analyse statistique et la liste des données collectées. Il décrit également les essais identifiés comme éligibles et leurs principales caractéristiques (nombre de patients, type de radiothérapie et de chimiothérapie, suivi médian...). Les protocoles des trois méta-analyses utilisées dans le cadre de ce travail de thèse sont disponibles sur le site de Gustave Roussy : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/meta-analyses-protocoles-dessais-ori> ainsi que les protocoles spécifiques de mes travaux : méta-analyse en réseau combinant les essais des méta-analyses MACH-NC et MARCH, application de la différence de survie moyenne restreinte à une méta-analyse en réseau et méta-analyse en réseau de la 2ème actualisation de la méta-analyse MAC-NPC (sous-partie du protocole de la méta-analyse classique).

Les critères d'éligibilité des essais seront précisés spécifiquement pour chaque travail. La méthodologie de recherche des essais randomisés est commune à toutes les méta-analyses. Elle consiste à rechercher les essais correspondant aux critères d'éligibilité à différents endroits : dans des bases de données électroniques (Pubmed, Medline, SCOPUS), dans les publications d'autres méta-analyses ou d'essais déjà sélectionnés, dans des résumés de congrès (ASCO, ASTRO, ESMO, ESTRO, ECCO, ICHNO...), dans des registres d'essais (clinicaltrials.gov, Cochrane), et en contactant des experts du domaine. La description de ces revues systématiques, qui ont réalisées en amont de mes travaux, est présentée dans les annexes de chaque publication^{28,48} (MACH-NC3 soumis à la revue *Radiation Oncology*).

Une fois les essais éligibles identifiés par la revue de la littérature, les données individuelles doivent être collectées. Pour cela, l'investigateur principal et/ou le groupe coopérateur ayant conduit l'essai était contacté pour obtenir l'accord de participation. Il était également demandé à ce moment-là, s'ils avaient connaissance d'autres essais randomisés éligibles. Une fois l'accord obtenu, les données individuelles sont transmises à notre équipe de façon anonymisée. Il est demandé de nous transmettre les données de survie, si possible actualisées, mais également des cofacteurs (âge, sexe, état général, tabagisme, localisation de la tumeur, TNM, statut HPV,...), des données sur les

traitements reçus (dose et nombre de cycles de chimiothérapie, dose et nombre de fractions de radiothérapie, date de début et de fin...) et des données de toxicité (aigüe et tardive). Afin de garantir la qualité de la méta-analyse, il est important d'évaluer la qualité des données individuelles reçues selon une procédure systématique. Dans notre équipe, les recommandations suivies sont celles recommandées par le groupe Cochrane à propos des méta-analyses sur données individuelles⁵⁹. Les vérifications réalisées concernent principalement la cohérence interne des données (chronologie des dates, valeurs extrêmes...), la validité de la randomisation (vérification des schémas d'attribution des traitements et de l'équilibre des caractéristiques de base entre les groupes de traitement) et le suivi des patients entre les groupes de traitement. Lorsque les vérifications sont réalisées, les résultats obtenus sont comparés à la base antérieure en cas d'actualisation et/ou à la publication. En cas de discordance, des questions sont envoyées à l'investigateur principal/groupe coopérateur afin de comprendre. Certains essais de qualité insuffisante peuvent ne pas être inclus dans la méta-analyse après avis du comité de pilotage de la méta-analyse. Lorsque l'inclusion de l'essai dans la méta-analyse est confirmée, les données sont réanalysées selon les critères de jugement de la méta-analyse, dont les définitions peuvent être différentes de celles utilisées dans les publications. Il sera ensuite demandé à l'investigateur de valider cette réanalyse et alors les données de l'essai seront considérées comme prêtes pour la méta-analyse.

2.1.2 Définition des critères de jugement et de leur mesure

La survie globale était le critère de jugement principal des trois méta-analyses. Il est le plus pertinent car il s'agit du critère le plus objectif, et donc le moins biaisé, et il est considéré comme le critère le plus important cliniquement. La survie globale était définie comme le temps entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. Les patients vivants étaient censurés à la date de dernières nouvelles. La survie sans progression ou sans évènement était définie comme le temps entre la randomisation et le premier évènement. Ce premier évènement pouvait être une progression mais également une rechute loco-régionale, métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause. Le terme de survie sans évènement a été utilisé pour la méta-analyse en réseau concernant les carcinomes épidermoïdes car ces patients pouvaient être opérés et dans ce cas, le terme de survie sans évènement est par convention considéré plus adapté. Les patients vivants sans progression ou rechute étaient censurés à la date de dernières nouvelles. La mortalité liée et non liée au cancer a également été analysée⁶⁰. Ce critère de jugement prend en compte d'autres informations que la cause de décès déclarée car cette information n'est pas toujours disponible et est sujette à erreur.

En plus des patients ayant pour cause de décès le cancer, ceux ayant eu une progression ou une rechute (quel que soit le type, peu importe la cause de décès) sont également classés dans la mortalité liée au cancer. Les patients n'ayant pas eu de progression ou de rechute mais étant décédés de causes inconnues sont également classés dans la mortalité liée au cancer, si le décès est survenu dans les 5 premières années de suivi. En effet, après 5 ans, le risque que la cause de décès soit liée au cancer est plus faible. Tous les autres décès sont considérés comme non liés au cancer.

La survenue des rechutes loco-régionales et métastatiques a été étudié séparément. Deux types de rechutes différents (par exemple, local et métastatique) espacés de moins de 30 jours ont été considérés comme simultanés, à la date de la première rechute. Les rechutes simultanées ont été analysées en tant qu'évènement dans le critère de jugement correspondant au type d'échec le plus grave afin de ne pas compter un type d'échec donné dans plusieurs analyses. Par exemple, une rechute régionale et métastatique simultanées seront considérées comme des évènements dans l'analyse des rechutes métastatiques et pas dans l'analyse des rechutes régionales. Le temps de survie était défini comme le temps entre la randomisation et la première rechute. Les patients n'ayant pas eu la rechute analysée étaient censurés à la date de leur autre rechute. Seuls les patients (vivants ou décédés) n'ayant eu aucune rechute, étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

La mesure de l'effet traitement la plus couramment utilisée pour les données de survie est un *hazard ratio* (HR), obtenu à l'aide d'un modèle à effets fixes. L'estimation du HR utilisée ici est celle proposée par Richard Peto et est dérivée de la statistique du log-rank. Elle permet la stratification sur l'essai⁶¹. Nous disposons comme données de base des logarithmes des HR déterminés pour chaque essai par la méthode du log-rank, leurs variances, la description du bras traitement et du bras de référence. Nous avons donc utilisé des données agrégées, qui ont été recalculées à partir des données individuelles actualisées de chaque essai. Pour l'analyse des rechutes loco-régionales et métastatiques, un modèle à risques compétitifs a été utilisé pour chaque essai (modèle de Fine and Grey avec le calcul de sub-HR)⁶². La problématique des risques compétitifs est présente lorsqu'un évènement concurrent, aussi appelé « compétitif », empêche d'observer l'évènement d'intérêt. C'est précisément le cas dans les analyses des rechutes loco-régionales et métastatiques car, bien que le premier échec de chaque type ait été demandé aux investigateurs, seul le premier a pu être recueilli dans la majorité des essais. Ainsi, l'information sur les rechutes métastatiques ne sera jamais disponible chez un patient ayant eu une rechute loco-régionale et inversement. Dans cet exemple, le décès est lui aussi un risque compétitif. Afin de conserver la comparabilité des groupes obtenus

grâce à la randomisation, toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter. Cela signifie que les patients ont été analysés dans le bras de traitement tiré au sort lors de la randomisation, peu importe le traitement réellement administré. Les données des patients randomisés mais exclus des analyses par les investigateurs des essais ont été demandées afin de pouvoir les prendre en compte dans nos réanalyses.

2.1.3 Validité des résultats : hétérogénéité et analyses de sensibilité

Lorsque les résultats des essais inclus dans une méta-analyse sont trop différents les uns des autres, les regrouper pour obtenir une seule valeur globale peut conduire à des résultats difficilement interprétables. Il est donc important de pouvoir estimer cette variation et de savoir quand elle doit être considérée comme trop importante. Il s'agit de l'hétérogénéité, estimée par le test de Cochran et le I^2 . Le test de Cochran permet de tester l'hypothèse d'homogénéité entre les essais⁶³. Le test d'hétérogénéité de Cochran est peu puissant. De ce fait, nous avons choisi un seuil de significativité à 10%. Lorsque l'hétérogénéité est significative, cela signifie que le résultat d'au moins un essai est significativement différent de l'estimation globale, cette dernière étant obtenue en prenant en compte tous les essais. Le I^2 de Higgins permet d'obtenir une meilleure quantification de l'hétérogénéité en prenant en compte le nombre d'essais⁶⁴, mais il a été montré qu'il augmente avec le nombre de patients inclus dans ces essais⁶⁵. Le résultat est un pourcentage compris entre 0% et 100% : il est admis qu'une hétérogénéité supérieure à 50% est considérée comme importante. En présence d'hétérogénéité, il est nécessaire d'essayer d'en rechercher la cause. Un ou plusieurs essais peuvent être à l'origine de cette hétérogénéité. Il est possible de les identifier, avec une approche pragmatique, sur le *forest plot*, en recherchant les essais pour lesquels l'intervalle de confiance du HR de l'essai ne chevauche pas l'intervalle de confiance du HR global. Une fois ces essais « *outliers* » identifiés, on effectue à nouveau les analyses après les avoir exclus pour vérifier qu'ils étaient bien la cause de l'hétérogénéité, et voir les conséquences de leur exclusion sur les conclusions globales de la méta-analyse. En l'absence d'explication claire pour l'hétérogénéité, l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires permet de la prendre en compte.

Des analyses de sensibilité sont réalisées pour tester la robustesse des résultats en méta-analyse standard comme en méta-analyse en réseau. Elles sont majoritairement prévues dès la rédaction du protocole d'analyse. Les analyses de sensibilité réalisées dans les différents travaux de cette thèse seront précisées spécifiquement pour chaque travail.

2.2 Méthodologie des méta-analyses en réseau

2.2.1 Principes d'une méta-analyse en réseau

La figure représentant le réseau est un élément clé pour l'analyse de celui-ci. Il existe des règles à respecter lors de sa représentation. Un réseau d'essais thérapeutiques est en général représenté par un graphique non orienté, dans lequel les nœuds représentent les interventions (traitement seul ou en association). Deux nœuds sont reliés par une ligne, si au moins un essai contrôlé randomisé a comparé les deux interventions correspondantes. Le graphique est généralement connecté, c'est-à-dire qu'il doit y avoir une chaîne de comparaisons directes qui relie chaque intervention avec d'autres interventions. Cependant, certaines comparaisons directes peuvent être manquantes. Il en résulte des schémas de comparaisons pouvant être complexes.

Les méta-analyses en réseau peuvent être réalisées de la même façon que les méta-analyses classiques, sur données agrégées (issues de la littérature médicale) ou sur données individuelles. Deux approches statistiques existent : une approche bayésienne (environ 75% des publications) et une approche fréquentiste. Dans ce travail, l'approche fréquentiste développée par G. Rücker a été choisie. Ce choix résulte d'un précédent travail réalisé dans notre équipe où des résultats similaires avaient été trouvés avec l'approche bayésienne et cette approche fréquentiste⁵⁰. Cette dernière permet de prendre en compte aisément les essais multi-bras. Elle utilise une analogie aux réseaux électriques⁶⁶, résumé dans le **Tableau 1**. Le paragraphe

6.2.2 *Approche fréquentiste ou bayésienne* dans le *Chapitre 6 – Discussion générale* détaille ces deux approches.

Tableau 1 - Analogie entre une méta-analyse en réseau et un réseau électrique.

Méta-analyse en réseau	Réseau électrique
Traitements $i=1, \dots, n$	Nœuds $i=1, \dots, n$
Comparaisons directes $e=1, \dots, m$	Fils $e=1, \dots, m$
Variance V_E	Résistance R_E
Poids, inverse de la variance $W_E=1/V_E$	Conductivité $1/R_E$
Résultat pour le traitement i	Potentiel au nœud i

L'information indirecte est obtenue à partir des résultats des traitements étudiés par rapport à une référence commune. Sur la **Figure 3**, on a trois traitements A, B et C pour lesquelles B et C ont été comparés à A mais pas entre eux, on raisonne de la façon suivante : $d_{AB} + d_{BC} = d_{AC}$ soit

$d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$. Ces distances représentent des mesures d'efficacité relatives des traitements qui peuvent être des *Odds Ratio* (OR), des risques relatifs (RR) ou des *hazard ratios* (HR). Dans le cas de la survie, on utilise des HR et on obtient alors : $HR_{BC} = HR_{AC} / HR_{AB}$. Grâce aux propriétés des logarithmes, on obtient enfin : $\text{Ln}(HR_{BC}) = \text{Ln}(HR_{AC}) - \text{Ln}(HR_{AB})$. Dans la suite de notre travail, cette différence sera un logarithme de *hazard ratio* car nous disposons de données de survie.

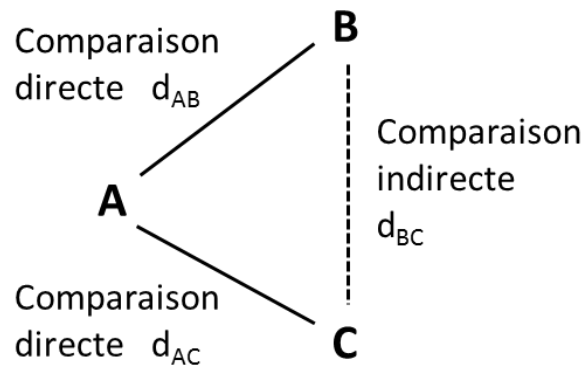


Figure 3 - Représentation schématique d'un réseau thérapeutique de 3 traitements (A, B, C).

2.2.2 Hypothèses d'une méta-analyse en réseau

Une méta-analyse en réseau repose sur plusieurs hypothèses ; certaines sont communes avec les méta-analyses classiques : l'homogénéité et l'interchangeabilité, tandis que d'autres sont propres aux méta-analyses en réseau : la cohérence et la transitivité.

L'homogénéité correspond au fait que l'effet du traitement est homogène entre les différents essais.

L'interchangeabilité correspond au fait que les patients inclus dans une étude auraient pu être inclus dans une autre étude de la méta-analyse. Les critères d'inclusion et d'exclusion des différents essais doivent donc être similaires.

La cohérence reflète l'absence de discordance entre les résultats issus de comparaisons directes et indirectes (en anglais, *consistency*). Il s'agit d'une extension de l'homogénéité que l'on peut évaluer uniquement dans les boucles fermées du réseau.

La transitivité qui peut être résumée ainsi : si $A \mathcal{R} B$ et $B \mathcal{R} C \rightarrow A \mathcal{R} C$; \mathcal{R} correspondant à un type de relation, par exemple inférieur ($<$). Celle-ci ne peut être testée statistiquement mais est étudiée au niveau conceptuel et épidémiologique. Une relation transitive est une relation binaire pour laquelle une suite d'objets reliés consécutivement aboutit à une relation entre le premier et le dernier. Elle est satisfaite dans les relations d'équivalences (en particulier les relations d'égalité) et les relations d'ordre.

2.2.3 Problèmes spécifiques aux essais multi-bras

Il est fréquent que des essais multi-bras soient inclus dans les méta-analyses en réseau. Un essai multi-bras comporte plus de deux groupes expérimentaux (utilisant chacun un traitement différent) qui sont tous comparés au même groupe contrôle. La prise en considération de ces comparaisons dans une méta-analyse pose le problème de la dépendance statistique des résultats car ces comparaisons utilisent le même groupe contrôle.

La première solution envisageable consiste à dédoubler les essais multi-bras en plusieurs essais à deux bras. Cela simplifie les calculs, mais fait compter deux fois les bras contrôle des essais à trois bras, ce qui donne donc un poids excessif à certains bras (contrôle) et introduit une corrélation dans les estimations des effets des deux traitements expérimentaux. Le risque est de biaiser l'estimation finale, surtout si le pourcentage de patients provenant d'essais multi-bras est important.

Une autre possibilité consiste à repondérer toutes les comparaisons de chaque essai multi-bras. En effet, même si l'on ne dédouble pas à proprement parler chaque bras des études, chacun des bras intervient dans deux comparaisons pour un essai à trois bras et augmente ainsi artificiellement le nombre de patients quand on additionne les effectifs des différentes comparaisons. La méthode de repondération des bras a été décrite par Rücker en 2012⁶⁶. Cela présuppose de déterminer les différences d'effet et les écarts-types correspondant pour toutes les comparaisons entre chaque bras de traitement, ce qui n'est pas réalisé classiquement (on ne compare qu'au bras de référence). Dans ce travail, cela a été possible car on disposait des données individuelles des patients inclus dans chaque étude.

2.2.4 Processus de réalisation des analyses statistiques

Dans un premier temps, les caractéristiques de tous les essais ont été regroupées et chaque bras de traitement a été classé selon une modalité thérapeutique. Les modalités thérapeutiques étudiées avaient été prédéfinies. Les estimations des O-E, leur variance, HR, logHR (logarithme népérien du HR) et son écart-type ont été déterminées à partir de l'analyse des données individuelles de chaque essai. Un estimateur de Peto basé sur la méthode du log-rank a été utilisé.

$$OR_i \text{ ou } HR_i = \exp\left[\frac{O_i - E_i}{Var(O_i - E_i)}\right]$$

Dans un second temps, l'analyse du réseau à proprement parler a été réalisée, selon une approche fréquentiste⁶⁶. Le logiciel R et le package netmeta ont été utilisés pour la réalisation de la méta-analyse en réseau.

La stratégie d'analyse a été la suivante :

1/ Analyse par un modèle à effet fixe.

2/ Détermination de l'homogénéité et de la cohérence par un test Q global, correspondant à une généralisation du test de Cochran, habituellement utilisé dans les méta-analyses standards. Il a été développé par Rücker et al⁶⁶ pour limiter le nombre de tests nécessaires à l'évaluation de l'hétérogénéité et de la cohérence dans les méta-analyses en réseau. Il correspond à la somme d'un test pour l'hétérogénéité (*within design*) et d'un test pour l'incohérence (*between design*).

3/ En cas d'hétérogénéité (définie par $p < 0,1$ en raison de la faible puissance de ce test statistique), un modèle à effet aléatoire aura été utilisé pour l'intégralité de l'analyse du réseau. De plus, une analyse de sensibilité aura été réalisée avec exclusion des essais avec un HR considéré comme valeur extrême aberrante dans la méta-analyse standard, et en prenant en compte des critères cliniques permettant d'expliquer l'hétérogénéité.

4/ En cas d'incohérence ($p < 0,1$ également pour des raisons de puissance), des analyses de sensibilité auront été réalisées. Le package netmeta permet d'identifier dans quelle boucle fermée se situe l'incohérence. Les essais responsables de l'incohérence auront été déterminés en comparant les estimations directes et indirectes et les *forest plot* d'essais dans la boucle fermée incohérente. L'effet du retrait d'essai sur la cohérence de l'ensemble du réseau et des estimations aura été étudié.

5/ Des analyses de sensibilité à finalité clinique ont été prévues initialement dans le protocole. Le but de ces analyses est d'appréhender la stabilité du réseau.

Les résultats comportent une description du réseau (pour chaque analyse effectuée), une description des effectifs dont proviennent l'information directe et la méta-analyse en réseau. Enfin, le classement des modalités de traitement a été réalisé avec le P-score qui est l'analogue du SUCRA (*Surface Under the Cumulative RAnking curve*) utilisé dans l'approche bayésienne⁶⁷. Le P-score fonctionne sans ré-échantillonnage, et mesure la probabilité cumulée qu'un traitement soit meilleur que les autres. Le P-score est de 1 lorsqu'un traitement est certain d'être le meilleur et de 0 lorsqu'un traitement est certain d'être le moins bon⁶⁸.

La méta-analyse en réseau comprend une estimation des HR obtenus par une méta-analyse standard. Cela permet la confrontation, pour une même comparaison, des HR obtenus par la méta-analyse standard et la méta-analyse en réseau. Dans le cadre de la méta-analyse standard,

l'hétérogénéité sera quantifiée par le I^2 , qui représente la proportion de variation totale des estimations due à l'hétérogénéité⁶⁴.

Enfin, ce travail a été réalisé en respectant les recommandations PRISMA et son extension pour les méta-analyse en réseau⁶⁹.

2.3 Différence de survie moyenne

2.3.1 Contexte pour son utilisation

En complément des mesures relatives habituellement utilisées dans les essais contrôlés randomisés et dans les méta-analyses standard et en réseau pour comparer les traitements (*hazard ratio* ou *odds ratio*), on calcule des mesures absolues qui ont l'avantage d'être plus concrètes pour les cliniciens. Il s'agit en général de différence des médianes de survie entre les deux bras d'un essai clinique ou de différence de taux de survie à un temps t . Dans la méta-analyse en réseau combinant MACH-NC et MARCH, la différence de taux de survie à 5 ans a été calculée pour les différentes modalités de traitement. La formule proposée par Stewart et Parmar² a été utilisée, en prenant les patients du groupe traitement loco-régional (LRT) comme groupe témoin :

$$B = [\exp(\ln P_t \times HR)] - P_t$$

où B correspond à l'effet absolu et P_t au taux de survie du groupe témoin.

Cette méthode représente la différence de l'effet du traitement en point, au temps t choisi, avec le risque de ne pas refléter l'effet du traitement au cours du temps. Afin de mieux prendre en compte l'effet du traitement au cours du temps, une mesure alternative a été proposée, issue des évaluations médico-économiques, la différence de survie moyenne. Cette mesure va être définie dans le paragraphe suivant.

2.3.2 Définitions

Il est nécessaire de définir d'abord la survie moyenne, ou espérance de vie moyenne, qui peut être calculée à l'aide de la fonction de survie et d'un horizon temporel. Lorsque l'on restreint l'estimation de la survie moyenne à un horizon temporel donnée t^* , on obtient la survie moyenne restreinte, appelée *restricted mean survival time*, qui se note $RMST(t^*)$ ¹⁹ et se définit ainsi :

$$RMST(t^*) = \mu(t^*) = \int_0^{t^*} S(t) dt$$

Graphiquement, la survie moyenne restreinte à l'horizon temporel t^* correspond à l'aire sous la courbe de survie définie $S(t)$ par entre 0 et t^* . Par exemple, pour un horizon fixé à 5 ans, le $RMST(t^*)$ peut au maximum être égal à 5 ans si aucun des patients ne décède.

La mesure de l'effet traitement qui en découle est la différence de survie moyenne, appelée également bénéfice de survie. Il est défini comme la différence des survies moyennes entre chaque bras de traitement et peut s'exprimer en années de vie gagnées. Il peut également être restreint à un horizon temporel t^* et se définit alors comme la différence des survies moyennes restreintes, appelée *difference in restricted mean survival time*, qui se note $rmstD(t^*)$ ^{19,20,25,70} et qui est estimée ainsi, à partir des deux bras de traitement :

$$rmstD(t^*) = \int_0^{t^*} S_{Exp}(t)dt - \int_0^{t^*} S_{Cont}(t)dt = RMST_{Exp} - RMST_{Cont}$$

où $S_{Exp}(t)$ et $S_{Cont}(t)$ sont les fonctions de survie respectivement des bras expérimental et contrôle.

La différence de survie moyenne restreinte $rmstD(t^*)$ peut correspondre à un gain maximal de t^* années de vie gagnées, et est égal à 0 en cas d'équivalence des deux bras de traitement. A l'inverse, le $rmstD(t^*)$ peut également être négatif et correspondre à une perte maximale de t^* années de vie.

Graphiquement, la différence de survie moyenne restreinte $rmstD(t^*)$ est calculée comme l'aire entre les deux courbes de survie définies par $S_{Cont}(t)$ pour le bras contrôle et $S_{Exp}(t)$ pour le bras expérimental entre 0 et t^* . Pour un traitement expérimental qui serait toujours plus efficace que le traitement du bras contrôle, cette aire sera d'autant plus grande que l'horizon temporel t^* est éloigné.

Concernant la variance de la différence de survie moyenne restreinte $Var(rmstD(t^*))$, d'après Karrison⁷¹, elle peut être estimée comme suit :

$$\widehat{Var}(rmstD(t^*)) = \widehat{Var}(RMST_{Exp}(t^*)) + \widehat{Var}(RMST_{Cont}(t^*))$$

2.3.3 Application à la méta-analyse en réseau

Nous venons de voir que le RMST doit être restreint à un horizon temporel prédéterminé t^* . Pour le travail de comparaison de mesures d'efficacité, nous avons choisi t^* égal à 10 ans pour l'analyse principale et t^* égal à 5 ans pour l'analyse de sensibilité en censurant les HR à 5 ans pour la comparaison. Lorsque le dernier évènement survient dans un groupe de traitement avant 10 ans, il a été nécessaire de réaliser une extrapolation jusqu'à t^* . Celle-ci a été réalisée selon la méthode proposée par Brown et al⁷². Pour l'horizon temporel de 5 ans, tous les essais avaient un suivi suffisant.

Le rmstD a été estimé pour chaque méta-analyse classique selon la méthode *Pooled Kaplan-Meier* avec effets aléatoires de DerSimonian-Laird⁷³. Cette méthode consiste à agréger le rmstD de chaque essai. Une étude antérieure a comparé différentes méthodes pour estimer le rmstD dans le cas de méta-analyses classiques sur données individuelles et a montré que cette méthode est le meilleur compromis en termes de biais et de variance⁷⁴. L'hétérogénéité a été quantifiée en utilisant le I^2 , qui représente la proportion de la variation totale dans les estimations des essais liée à l'hétérogénéité⁶⁴.

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon une méthode en deux étapes. La première étape a consisté à estimer le $rmstD(t^*)$ pour chaque essai ou bras d'essai à partir des données individuelles. La seconde étape est la méta-analyse en réseau à proprement parler ; elle a été réalisée selon une approche fréquentiste (comme précédemment décrite) en utilisant comme données d'entrée le rmstD et sa variance. Il avait été décidé dès le protocole que les effets aléatoires seraient utilisés même en l'absence d'hétérogénéité ($p > 0,1$). Ce choix avait été fait d'après un précédent travail qui avait montré que les effets fixes sous-estimaient la variance du $rmstD(t^*)$ global⁷⁴. Les traitements ont été classés en utilisant le P-score.

La proportionnalité des risques a été vérifiée avec le test de Grambsch-Therneau pour chaque essai ou bras d'essai et pour chaque branche du réseau^{25,75}. Le test global nommé Q test, décrit dans le paragraphe 2.2.4 *Processus de réalisation des analyses statistiques*, a été utilisé pour évaluer l'hétérogénéité et la cohérence⁶⁶.

Chapitre 3 – Méta-analyse en réseau et différents critères de jugement d'efficacité pour les carcinomes épidermoïdes

3.1 Motivation

La méta-analyse sur données individuelles concernant la chimiothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (MACH-NC) a clairement démontré que l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie améliore la survie globale, la survie sans progression, le contrôle loco-régional, le contrôle métastatique et la mortalité par cancer⁴⁹. Une méta-analyse spécifique a été menée pour la chimiothérapie d'induction : l'association de taxanes (docetaxel ou paclitaxel), du cisplatine et du 5-fluorouracile (Tax-PF) s'est avérée supérieure à l'association du cisplatine et du 5-fluorouracile (PF)⁴⁸.

Une autre méta-analyse concernant la radiothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (MARCH) a été réalisée et a montré que la radiothérapie avec fractionnement modifié était associée à un avantage significatif en termes de survie globale par rapport au fractionnement conventionnel²⁸. Cependant, le bénéfice en termes de survie globale était limité à la radiothérapie hyperfractionnée. La survie sans progression était améliorée par la radiothérapie avec modification de fractionnement, sans différence significative entre les types de fractionnement, grâce à une amélioration du contrôle local et régional.

Une méta-analyse en réseau a déjà été réalisée pour les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures ; elle comparait les traitements regroupés en six modalités et aboutissait à une probabilité de survie plus élevée avec une radiothérapie avec fractionnement modifié associée à une chimiothérapie concomitante⁷⁶. Depuis cette publication, les deux méta-analyses sur données individuelles ont été mises à jour et celle portant spécifiquement sur la chimiothérapie d'induction a été publiée. La collecte de toutes ces données a permis d'individualiser davantage de modalités de traitement et de les comparer par le biais d'une méta-analyse en réseau.

L'objectif de cette partie est de déterminer l'efficacité relative des différents traitements pour les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures localement avancés parmi 16 modalités en utilisant les données les plus récentes des méta-analyses sur données individuelles MACH-NC et MARCH.

3.2 Matériel : les méta-analyses MACH-NC et MARCH

Les données de la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC et celles de la première actualisation de la méta-analyse MARCH ont été utilisées pour la réalisation de cette méta-analyse en réseau.

Les critères d'éligibilité des essais ont été spécifiquement déterminés pour chaque méta-analyse, avec toutefois des critères communs. Ils sont les suivants :

- Pour la méta-analyse sur l'ajout de la chimiothérapie (MACH-NC), les essais devaient avoir comparé :
 - Le traitement loco-régional (radiothérapie et/ou chirurgie) associé à un timing de chimiothérapie (induction, concomitante ou adjuvante) à un traitement loco-régional seul.
 - Le traitement loco-régional associé à deux timings de chimiothérapie à un traitement loco-régional associé à l'un des deux mêmes timings de chimiothérapie. Par exemple, une radiothérapie, une chimiothérapie concomitante et une chimiothérapie adjuvante comparées à une radiothérapie et la même chimiothérapie concomitante.
 - Une chimiothérapie d'induction, un traitement loco-régional et éventuellement une chimiothérapie adjuvante au même traitement loco-régional avec de la chimiothérapie concomitante (ou alternée) identique.
- Pour la méta-analyse sur le fractionnement de la radiothérapie (MARCH), les essais devaient avoir comparé :
 - La radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée à la radiothérapie à fractionnement conventionnel, en tant que traitement postopératoire ou non. Les essais ayant prévu l'administration d'une chimiothérapie étaient éligibles à condition que cette chimiothérapie soit identique dans les deux bras de traitement.
 - La radiothérapie hyperfractionnée à la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante.
- Ces deux méta-analyses avaient des critères communs :
 - La méthode de randomisation devait garantir que l'assignement du traitement ne pouvait pas être déterminée a priori.
 - Les bras de traitement ne devaient différer que sur les modalités du traitement étudié (chimiothérapie ou radiothérapie). Dans la méta-analyse MACH-NC, une réduction de la dose de radiothérapie (et/ou une augmentation de la durée) dans le bras expérimental

était également autorisée, à condition que les modalités de fractionnement soient identiques à celles du bras contrôle.

- Les inclusions des patients devaient être terminées avant le 31 Décembre 2016 pour la méta-analyse MACH-NC et avant le 15 Juillet 2015 pour la méta-analyse MARCH.
- Les patients devaient être atteints de cancers épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx. Quelques patients atteints de tumeurs du nasopharynx pouvaient également être inclus.
- Le cancer ne devait pas être métastatique.
- Les patients ne devaient avoir aucune radiothérapie ou chimiothérapie préalable.
- Les patients ne devaient pas avoir déjà subi une chirurgie pour leur cancer, sauf s'ils étaient inclus dans un essai étudiant un traitement post-opératoire.

L'actualisation de la méta-analyse MARCH a inclus 34 essais et 11 969 patients²⁸. La revue systématique avait identifié 49 essais (14 060 patients) mais les données de 5 essais n'étaient pas disponibles (396 patients) et 8 essais ont été exclus pour différentes raisons (1 191 patients). La seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC a inclus 107 essais et 19 805 patients (Lacas et al, manuscrit soumis à *Radiation Oncology*). Les détails des revues systématiques initiales et de la première actualisation sont disponibles dans les publications respectives^{49,77}. Pour cette actualisation, 15 essais étaient potentiellement éligibles (2 922 patients) mais les données d'un essai ont été perdues (105 patients) et deux essais ont été identifiés tardivement et n'ont pu être inclus (391 patients). Les essais de la méta-analyse MACH-NC spécifiquement dédiée à l'étude de la chimiothérapie d'induction avec des taxanes ont également été inclus dans la méta-analyse en réseau⁴⁸, correspondant à 5 essais et 1 772 patients (pas de données individuelles non disponibles ou d'essais exclus). Il a été décidé au moment de la conception du protocole de la méta-analyse en réseau d'exclure les essais réalisés avant 1980 pour réduire l'hétérogénéité liée à ces anciens essais⁷⁷. Les essais exclus sont les suivants : Pitie-74⁷⁸, Denver77⁷⁹, EORTC24771⁸⁰, EORTC78-OCP⁸¹, HNCP⁸², IGR-65⁸³, MCW-1⁸⁴, RTOG6801⁸⁵, Barcelona⁸⁶, Bergen⁸⁷, EORTC73-OC⁸⁸, MDA-70⁸⁹, Manchester⁹⁰, NRH-78⁹¹, RT-BLM-73⁹², Turku⁹³, UW-77⁹⁴, UW-79⁹⁵, WIA-OC5a⁹⁶, WIA-OC5b⁹⁶, WIA-OC5c⁹⁶, DFCI⁹⁷ et RTOG 7913⁹⁸.

3.3 Analyse

Le réseau comprend 115 essais et 28 978 patients. En raison d'un design factoriel ou d'essais multi-bras ou de séparation d'essais du fait de traitements loco-régionaux différents concernant 19 essais, ces 115 essais correspondent à 154 comparaisons. Il y avait 16 modalités de traitement différentes :

- le traitement loco-régional (LRT) seul (chirurgie et/ou radiothérapie (RT)), qui a été utilisé comme catégorie de référence ;
- la radio-chimiothérapie concomitante avec ou sans chimiothérapie à base de platine (CLRT_p ou CLRT_{noP}) ;
- la chimiothérapie d'induction (IC) suivie de LRT (IC-LRT) ou suivie d'une CLRT (IC-CLRT) et nous avons distingué 3 types de chimiothérapies d'induction : l'association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile (TaxPF), l'association de platine et 5-Fluorouracile (PF) et les autres types de chimiothérapie d'induction (Other) ;
- le LRT ou la CLRT_{noP} suivie d'une chimiothérapie adjuvante (AC) (LRT-AC ou CLRT_{noP}-AC) ;
- la radiothérapie hyperfractionnée sans (HFRT) ou avec chimiothérapie concomitante (HFCRT), la radiothérapie modérément accéléré (MART), la radiothérapie très accélérée (VART) et la radiothérapie accélérée avec chimiothérapie concomitante (ACRT).

Le réseau est représenté en **Figure 4** et les essais inclus dans les différentes comparaisons de traitements sont présentés dans le **Tableau 2**. La médiane de suivi des essais (intervalle interquartile) était de 6,6 ans (5,0 ans - 9,4 ans).

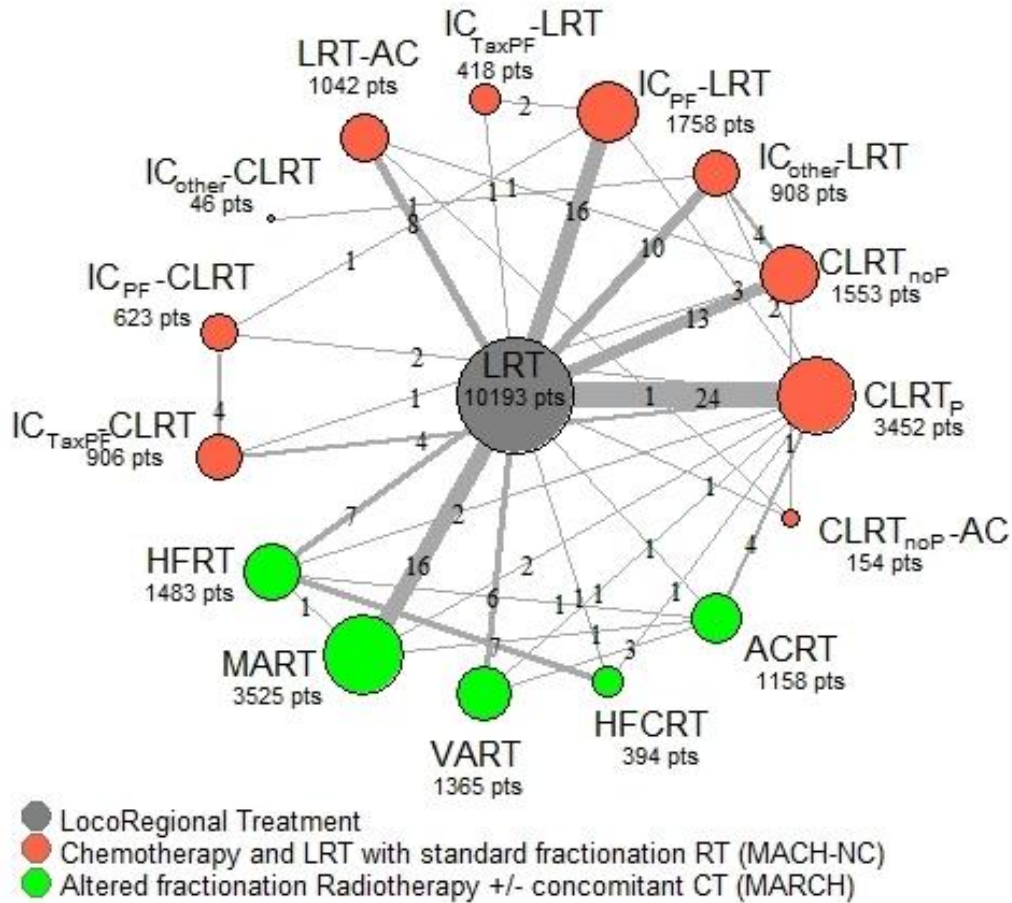


Figure 4 - Représentation graphique du réseau d'essais combinant les données des méta-analyses MACH-NC et MARCH pour la survie globale.

La taille des nœuds est proportionnelle au nombre de patients (pts), qui est indiqué pour chaque catégorie de traitement. La largeur des lignes est proportionnelle au nombre de comparaisons, qui sont indiquées sur chaque ligne. Le réseau comprend 154 comparaisons provenant de 115 essais.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile.

Tableau 2 - Description des 35 comparaisons de traitement avec les effectifs et le nombre de comparaisons correspondantes pour la survie globale.

Comparaison de traitements	Nombre de comparaisons	Nombre de patients	Essais
HFRT vs LRT	7	1 702	DAHANCA 9 ⁹⁹ , EORTC 22791 ¹⁰⁰ , EORTC 22962 ⁵ , PMH-Toronto ¹⁰¹ , Rio 1986 ¹⁰² , RTOG 9003 ¹⁰³ , RTOG 9512 ¹⁰⁴
MART vs LRT	16	6 472	ARTSCAN ¹⁰⁵ , BCCA 9113 ¹⁰⁶ , CAIR ¹⁰⁷ , DAHANCA 6&7 ¹⁰⁸ , EORTC 22851 ¹⁰⁹ , IAEA-CRP-ACC ¹¹⁰ , INRC-HN-10 ¹¹¹ , KBN PO 79 ¹¹² , KROG 0201 ¹¹³ , CRT 90-002 ¹¹⁴ , ORO-9301 ¹¹⁵ , Osaka 1993 ¹¹⁶ , pCAIR ¹¹⁷ , POPART ¹¹⁸ , RTOG 9003 ¹⁰³ , TMH 1114 ¹¹⁹
VART vs LRT	6	1 879	Cairo 1990 ¹²⁰ , CHART ¹²¹ , CHARTWEL ⁵ , GORTEC 9402 ¹²² , TROG 9101 ¹²³ , Vienna ¹²⁴
HFCRT vs LRT	1	29	EORTC 22962 ⁵
ACRT vs LRT	1	161	Vienna ¹²⁴
CLRT _{noP} -AC vs LRT	1	387	UKHAN ¹²⁵
CLRT _P vs LRT	24	4 265	AC Camargo ¹²⁶ , AIIMS 2003 ¹²⁷ , Bavaria89 ¹²⁸ , CH-7401 ¹²⁹ , FCRT 94 ¹³⁰ , ECOG2382 ¹³¹ , EORTC 22931 ¹³² , EORTC 22954 ⁵ , EORTC 22962 ⁵ , GORTEC 9401 ¹³³ , HeCOG 9405 ¹³⁴ , INRC HN-8 ¹³⁵ , Int 0126a ¹³⁶ , Int 0126b ¹³⁶ , Kragujevac ¹³⁷ , Lucknow 95 ¹³⁸ , ORO-9301 ¹¹⁵ , RPC 3250 ¹³⁹ , RTOG 9111 ¹⁴⁰ , RTOG 9501 ¹⁴¹ , THM 1114 ¹¹⁹ , Torino 92 ¹⁴² , Toulouse ¹⁴³ , UPCI 93-99 ¹⁴⁴
CLRT _{noP} vs LRT	13	2 446	IAEA-MMC ¹⁴⁵ , LOHNG-91 ¹⁴⁶ , LOHNG-97 ¹⁴⁷ , NCI-V98-1416 ¹⁴⁸ , Ontario ¹⁴⁹ , PMHCGS ¹⁵⁰ , SECOGII ⁵ , UKHAN ¹²⁵ , UKHANpo ¹²⁵ , Yale-80 ¹⁵¹ , Yale-80po ¹⁵¹ , Yale-86 ¹⁵² , Yale-86po ¹⁵²
IC _{other} -LRT vs LRT	10	1 206	AC Camargo ¹²⁶ , BuenosAires ¹⁵³ , Creteil-82 ¹⁵⁴ , HNCGIC02 ¹⁵⁵ , HNCGIC03 ¹⁵⁶ , Lucknow 95 ¹³⁸ , Pitie-81 ¹⁵⁷ , SECOGII ⁵ , Songkhla ¹⁵⁸ , SWOG8006 ¹⁵⁹
IC _{PF} -LRT vs LRT	16	2 451	AHNTG ¹⁶⁰ , AHNTG ¹⁶⁰ , BNH003 ⁵ , CFHNS ¹⁶¹ , Cologne-88 ¹⁶² , Creteil-86 ¹⁶³ , EORTC24844 ⁵ , GETTECneo1 ¹⁶⁴ , GETTECneo2 ¹⁶⁴ , GSTTC-86 ¹⁶⁵ , GSTTC-86po ¹⁶⁵ , HNAP-02 ¹⁶⁶ , MCW-2 ¹⁶⁷ , Parma ¹⁶⁸ , Rennes-87 ¹⁶⁹ , SHNG-85 ¹⁷⁰
IC _{TaxPF} -LRT vs LRT	1	256	Shanghai 2008 ¹⁷¹
LRT-AC vs LRT	8	2 151	GETTECadj ¹⁷² , HNU-87a ¹⁷³ , HNU-87b ¹⁷³ , Int0034 ¹⁷⁴ , JHCFUS ¹⁷⁵ , KKD-86 ¹⁷⁶ , TMH R-4 ¹⁷⁷ , UKHAN ¹²⁵
IC _{TaxPF} -CLRT vs CLRT _P	4	584	Budapest 2007 ¹⁷⁸ , GSTTC 2501 ^{179,180} , TTCC 2002 ^{181,182} , TTCC 2002+ ^{181,182}
HFRT vs CLRT _P	2	171	EORTC 22962 ⁵ , INRC-HN-9 ¹⁸³
MART vs CLRT _P	2	262	ORO-9301 ¹¹⁵ , THM 1114 ¹¹⁹
VART vs CLRT _P	1	560	GORTEC 9902 ¹⁸⁴
HFCRT vs CLRT _P	1	30	EORTC 22962 ⁵
ACRT vs CLRT _P	4	1 405	CONDOR ¹⁸⁵ , EORTC 22843 ¹⁸⁶ , GORTEC 9902 ¹⁸⁴ , RTOG 0129 ¹⁸⁷
CLRT _P vs IC _{other} -LRT	2	260	AC Camargo ¹²⁶ , Lucknow 95 ¹³⁸
CLRT _P vs IC _{PF} -LRT	3	416	CMGH-85 ¹⁸⁸ , EORTC 24954 ¹⁸⁹ , ICC-PCP ¹⁹⁰
IC _{PF} -CLRT vs CLRT _P	2	258	TTCC 2002 ^{181,182} , TTCC 2002+ ^{181,182}
IC _{TaxPF} -CLRT vs CLRT _{noP}	1	285	DeCIDE ¹⁹¹
CLRT _{noP} -AC vs CLRT _{noP}	1	320	UKHAN ¹²⁵
CLRT _{noP} vs IC _{other} -LRT	4	598	Brescia ¹⁹² , INRC HN-7 ¹⁹³ , SECOG I ¹⁹⁴ , SECOGII ⁵
LRT-AC vs CLRT _{noP}	1	326	UKHAN ¹²⁵
IC _{TaxPF} -LRT vs IC _{PF} -LRT	2	578	EORTC 24971 ¹⁹⁵ , GORTEC 2000-01 ¹⁹⁶
IC _{other} -CLRT vs IC _{other} -LRT	1	108	Torino 85 ¹⁹⁷
IC _{PF} -CLRT vs IC _{PF} -LRT	1	56	Créteil 85 ¹⁹⁸
IC _{TaxPF} -CLRT vs IC _{PF} -CLRT	3	1 194	Spain 1998 ¹⁹⁹ , TAX 324 ²⁰⁰ , TTCC 2002 ^{181,182} , TTCC 2002+ ^{181,182}
HFRT vs MART	1	834	RTOG 9003 ¹⁰³
HFCRT vs HFRT	7	766	BIRCF ²⁰¹ , Duke 90040 ²⁰² , EORTC 22954 ⁵ , EORTC 22962 ⁵ , IAR 92 ²⁰³ , Kragujevac ²⁰⁴ , SAKK 10-94 ²⁰⁵
ACRT vs HFRT	1	384	ARO 95-06 ²⁰⁶
ACRT vs MART	1	263	Cologne 95 ²⁰⁷
ACRT vs VART	3	828	GORTEC 9601 ²⁰⁸ , GORTEC 9902 ¹⁸⁴ , Vienna ¹²⁴
CLRT _{noP} -AC vs LRT-AC	1	314	UKHAN ¹²⁵

3.3.1 Survie globale

Parmi les 28 978 patients, 19 253 sont décédés (66,4%). Les résultats complets sont présentés dans la *league table* en **Tableau 3**. Les trois traitements qui ont eu la meilleure efficacité sur la survie globale étaient HFCRT, IC_{TaxPF}-LRT et ACRT, avec des P-scores respectifs de 97%, 89% et 82% (**Tableau 4**). Les HR respectifs avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) par rapport au LRT étaient 0,63 [0,51-0,77] ; 0,69 [0,56-0,85] et 0,75 [0,66-0,85]. Les bénéfices absolus à 5 ans correspondants étaient respectivement de 16,7%, 13,4% et 10,4%. Aucune de ces modalités n'était significativement meilleure qu'une autre ou que le CLRT_p, avec des HR (IC 95%) de 0,82 [0,66-1,01] ; 0,90 [0,72-1,12] et 0,97 [0,86-1,10] respectivement pour le HFCRT, l'IC_{TaxPF}-LRT et l'ACRT par rapport au CLRT_p. On constate une hétérogénéité importante ($p=0,01$), mais pas d'incohérence ($p=0,91$). Les études incluses dans les comparaisons desquelles sont issues les modalités de traitement ayant le meilleur classement dans la méta-analyse du réseau sont présentées dans le *forest plot* en **Figure 5**. Un résumé de ces essais est fourni en annexe, **Tableau S1**.

Ce *forest plot* montre les résultats de chacun des essais inclus dans une comparaison de traitements ainsi que le résultat de la méta-analyse classique avec effets fixes ou effets aléatoires et le résultat de la méta-analyse en réseau. Cela permet de comprendre sur quels essais reposent les résultats de la méta-analyse en réseau et quel est le poids de l'information directe et indirecte dans ces résultats.

Tableau 3 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.

HFCRT (1) BA-5a: 17%				0,67* [0,25-1,78]	0,74 [0,63-0,88]						0,65* [0,24-1,72]				
0,91 [0,68-1,22]	IC_{TaxPF}⁻ LRT (2) BA-5a: 13%						0,72 [0,59-0,88]				0,85* [0,57-1,25]				
0,84 [0,67-1,05]	0,92 [0,72-1,17]	ACRT (3) BA-5a: 10%		1,00 [0,87-1,14]	0,80* [0,64-1,00]			0,91 [0,78-1,06]		0,75* [0,56-1,00]	0,76* [0,54-1,08]				
0,83 [0,63-1,11]	0,92 [0,69-1,22]	1,00 [0,79-1,25]	IC_{TaxPF}⁻ CLRT (4) BA-5a: 10%	1,03 [0,72-1,46]		0,84* [0,56-1,26]			0,83 [0,64-1,09]						
0,82 [0,66-1,01]	0,90 [0,72-1,12]	0,97 [0,86-1,10]	0,98 [0,81-1,19]	CLRT_p (5) BA-5a: 10%	0,82 [0,58-1,16]		0,91 [0,73-1,15]	0,86* [0,71-1,05]	1,01 [0,75-1,36]	0,72 [0,52-0,99]	0,75 [0,68-0,84]				0,78 [0,51-1,20]
0,74 [0,62-0,88]	0,82 [0,64-1,03]	0,89 [0,77-1,03]	0,89 [0,71-1,11]	0,91 [0,80-1,03]	HFRT (6) BA-5a: 6%					0,95* [0,82-1,10]	0,83 [0,74-0,93]				
0,70 [0,56-0,88]	0,77 [0,61-0,98]	0,84 [0,72-0,98]	0,85 [0,68-1,04]	0,86 [0,77-0,97]	0,95 [0,82-1,10]	CLRT_{noP} (7) BA-5a: 4%					0,90 [0,82-0,99]	0,74* [0,58-0,96]	0,77* [0,60-1,00]		0,84 [0,66-1,08]
0,70 [0,56-0,87]	0,77 [0,63-0,93]	0,83 [0,71-0,97]	0,84 [0,67-1,04]	0,85 [0,76-0,95]	0,94 [0,81-1,09]	0,99 [0,86-1,13]	IC_{PF}-LRT (8) BA-5a: 4%		1,07* [0,58-1,99]		0,90 [0,81-0,99]				
0,70 [0,55-0,88]	0,77 [0,60-0,97]	0,83 [0,72-0,96]	0,83 [0,67-1,04]	0,85 [0,75-0,96]	0,94 [0,80-1,09]	0,99 [0,85-1,15]	1,00 [0,86-1,16]	VART (9) BA-5a: 4%			0,95 [0,85-1,07]				
0,70 [0,51-0,94]	0,77 [0,57-1,04]	0,83 [0,65-1,07]	0,84 [0,71-0,99]	0,85 [0,69-1,07]	0,94 [0,73-1,21]	0,99 [0,78-1,26]	1,00 [0,79-1,27]	1,00 [0,78-1,29]	IC_{PF}⁻ CLRT (10) BA-5a: 4%						
0,67 [0,54-0,83]	0,74 [0,59-0,92]	0,80 [0,70-0,92]	0,80 [0,65-0,99]	0,82 [0,74-0,90]	0,90 [0,80-1,02]	0,95 [0,84-1,07]	0,96 [0,85-1,08]	0,96 [0,84-1,10]	0,96 [0,76-1,22]	MART (11) BA-5a: 2%	0,93 [0,85-1,03]				
0,63 [0,51-0,77]	0,69 [0,56-0,85]	0,75 [0,66-0,85]	0,75 [0,62-0,92]	0,77 [0,72-0,83]	0,85 [0,76-0,95]	0,89 [0,81-0,98]	0,90 [0,82-0,99]	0,90 [0,81-1,01]	0,90 [0,72-1,13]	0,94 [0,87-1,01]	LRT (12) BA-5a: ref	0,99 [0,86-1,14]	0,94* [0,74-1,18]		0,97 [0,86-1,10]
0,61 [0,48-0,78]	0,67 [0,53-0,87]	0,73 [0,61-0,88]	0,74 [0,58-0,93]	0,75 [0,65-0,87]	0,83 [0,69-0,98]	0,87 [0,74-1,02]	0,88 [0,75-1,04]	0,88 [0,74-1,05]	0,88 [0,68-1,14]	0,92 [0,79-1,07]	0,97 [0,85-1,11]	LRT-AC (13) BA-5a: -1%	1,04* [0,81-1,33]		
0,59 [0,43-0,81]	0,65 [0,47-0,90]	0,71 [0,54-0,93]	0,71 [0,52-0,97]	0,72 [0,56-0,93]	0,80 [0,61-1,04]	0,84 [0,65-1,08]	0,85 [0,65-1,10]	0,85 [0,65-1,11]	0,85 [0,61-1,18]	0,88 [0,69-1,14]	0,94 [0,74-1,20]	0,96 [0,75-1,24]	CLRT_{noP}⁻ AC (14) BA-5a: -2%		
0,55 [0,33-0,90]	0,60 [0,36-0,99]	0,65 [0,41-1,05]	0,66 [0,40-1,08]	0,67 [0,42-1,06]	0,74 [0,46-1,18]	0,78 [0,49-1,23]	0,78 [0,49-1,25]	0,79 [0,49-1,26]	0,78 [0,47-1,30]	0,82 [0,51-1,30]	0,87 [0,55-1,37]	0,89 [0,55-1,43]	0,93 [0,55-1,55]	IC_{other}⁻ CLRT (15) BA-5a: -5%	1,11* [0,73-1,68]
0,61 [0,48-0,77]	0,67 [0,52-0,85]	0,72 [0,61-0,85]	0,73 [0,58-0,91]	0,74 [0,65-0,85]	0,82 [0,70-0,96]	0,86 [0,76-0,98]	0,87 [0,75-1,01]	0,87 [0,74-1,02]	0,87 [0,68-1,12]	0,91 [0,79-1,04]	0,96 [0,86-1,08]	0,99 [0,83-1,18]	1,03 [0,79-1,34]	1,11 [0,71-1,72]	IC_{other}⁻ LRT (16) BA-5a: -1%

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio: test global de Cochran p=0,07 ; hétérogénéité (*within design*) p=0,01 ; incohérence (*between design*) p=0,91.

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a: bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau 4 - Résumé des résultats pour les critères de jugement principaux d'efficacité.

Données de traitement	Survie globale		Survie sans évènement		Contrôle loco-régional		Contrôle métastatique	
	115 essais 154 comparaisons 28 978 patients 19 253 évènements		112 essais 151 comparaisons 28 315 patients 20 579 évènements		110 essais 150 comparaisons 27 309 patients 10 882 évènements		100 essais 137 comparaisons 25 042 patients 3 065 évènements	
P value globale	0,07		0,11		<0,0001		<0,0001	
P value hétérogénéité	0,01		0,05		<0,0001		<0,0001	
P value incohérence	0,91		0,52		0,0008		<0,0001	
	HR (IC 95%)	p-score (%)	HR (IC 95%)	p-score (%)	HR (IC 95%)	p-score (%)	HR (IC 95%)	p-score (%)
LRT	référence	21	référence	12	référence	15	référence	33
HFCRT	0,63 [0,51-0,77]	97	0,60 [0,49-0,73]	97	0,49 [0,30-0,78]	88	1,15 [0,15-8,99]	32
IC_{TaxPF}-LRT	0,69 [0,56-0,85]	89	0,71 [0,59-0,87]	80	0,87 [0,48-1,57]	36	0,32 [0,03-4,01]	65
ACRT	0,75 [0,66-0,85]	82	0,71 [0,63-0,80]	82	0,57 [0,40-0,81]	79	0,91 [0,17-5,04]	38,1
IC_{TaxPF}-CLRT	0,75 [0,62-0,92]	80	0,66 [0,55-0,80]	89	0,56 [0,35-0,89]	78	0,60 [0,08-4,59]	51
CLRT_P	0,77 [0,72-0,83]	78	0,74 [0,70-0,79]	75	0,54 [0,46-0,65]	84	1,36 [0,61-2,99]	23
HFRT	0,85 [0,76-0,95]	61	0,84 [0,76-0,93]	54,5	0,81 [0,59-1,11]	42	0,32 [0,08-1,27]	70,9
CLRT_{noP}	0,89 [0,81-0,98]	50	0,88 [0,81-0,97]	42,7	0,80 [0,63-1,03]	44	0,42 [0,13-1,43]	62
IC_{PF}-LRT	0,90 [0,82-0,99]	47	0,93 [0,85-1,02]	30	1,04 [0,83-1,31]	13	0,25 [0,09-0,71]	78
VART	0,90 [0,81-1,01]	46,5	0,88 [0,79-0,98]	42,8	0,83 [0,59-1,17]	39	0,92 [0,20-4,29]	37,6
IC_{PF}-CLRT	0,90 [0,72-1,13]	45,5	0,83 [0,66-1,03]	54,8	0,58 [0,31-1,06]	73	1,47 [0,10-20,56]	29
MART	0,94 [0,87-1,01]	37	0,89 [0,83-0,96]	40	0,77 [0,62-0,97]	48,3	0,47 [0,16-1,39]	59
LRT-AC	1,03 [0,90-1,17]	18	0,99 [0,86-1,13]	17	0,77 [0,53-1,13]	47,5	0,16 [0,03-0,88]	84
CLRT_{noP}-AC	1,07 [0,84-1,36]	16	0,95 [0,75-1,20]	28	0,77 [0,36-1,65]	47,2	0,19 [0,01-6,83]	71,3
IC_{other}-CLRT	1,15 [0,73-1,82]	15,8	/	/	/	/	/	/
IC_{other}-LRT	1,04 [0,93-1,16]	15,2	1,05 [0,94-1,17]	6	1,00 [0,77-1,30]	17	2,00 [0,49-8,09]	16

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile.

3.3.2 Survie sans évènement, contrôle loco-régional et métastatique

La rechute loco-régionale est l'évènement le plus fréquent pour la survie sans évènement avec 10 882 évènements (52,9% des évènements) suivi par les décès liés au cancer sans évènement ou non liés au cancer avec 6 632 évènements (32,2% des évènements) et enfin 3 065 rechutes métastatiques (14,9% des évènements).

Des essais ont dû être exclus pour les analyses des critères de jugement secondaires, soit du fait des données non disponibles, soit du fait de l'absence d'évènements dans les deux bras. Les essais exclus pour la survie sans évènement sont : Créteil 85¹⁹⁸, Int 0034¹⁷⁴, Torino-85¹⁹⁷ ; les essais exclus pour le contrôle loco-régional sont : Créteil 85¹⁹⁸, Int 0034¹⁷⁴, Torino-85¹⁹⁷, ECOG 2382¹³¹, Spain 1998¹⁹⁹ ; et les essais exclus pour le contrôle métastatique sont : Créteil 85¹⁹⁸, Int 0034¹⁷⁴, Torino-85¹⁹⁷, Songhla¹⁵⁸, SHNG-85¹⁷⁰, SECOG II (non publié), NCI-V98-1416¹⁴⁸, JHCFUS¹⁷⁵, ECOG 2382¹³¹, Cologne 95²⁰⁷, Spain 1998¹⁹⁹, Osaka 1993¹¹⁶, CMGH-85¹⁸⁸, INRC HN-7¹⁹³, SECOG I¹⁹⁴.

Les résultats de la survie sans évènement (**Tableau 4**) sont en accord avec la survie globale. L'hétérogénéité était toujours présente ($p=0,05$) et aucune incohérence ($p=0,52$) n'a été détectée pour ce critère de jugement. Les cinq meilleurs traitements étaient similaires à la survie globale, HFCRT étant le plus efficace (P-score : 97%), IC_{TaxPF}-CLRT se classant deuxième (P-score : 89%) et ACRT troisième (P-score : 82%). Toutefois, aucune de ces modalités n'était significativement meilleure qu'une autre, comme le montre la *league table* (**Tableau S2**, en annexe). Seul HFCRT a obtenu des résultats significativement meilleurs que le CLRT_P, avec un HR (IC 95%) de 0,80 [0,65-0,98]. Les bénéfices absolus à 5 ans par rapport au LRT étaient de 18,6% pour HFCRT, 14,9% pour IC_{TaxPF}-CLRT et 12,5% pour ACRT.

Les résultats du contrôle loco-régional (**Tableau 4**) sont en accord avec la survie globale et la survie sans évènement. L'hétérogénéité était toujours présente ($p<0,0001$) et une incohérence ($p=0,0008$) a été détectée pour ce critère de jugement. Les quatre meilleurs traitements étaient les mêmes que pour la survie sans évènement, HFCRT était le plus efficace (P-score : 88%), suivi de CLRT_P et de ACRT, avec des P-scores respectifs de 84% et 79%. IC_{TaxPF}-CLRT s'est classé quatrième, mais IC_{TaxPF}-LRT semblait être moins efficace ; leurs P-scores respectifs étaient de 78% et 36%. Aucune de ces modalités n'était significativement meilleure qu'une autre ou que le CLRT_P, comme le montre la *league table* (**Tableau S3**, en annexe).

Les résultats du contrôle métastatique (**Tableau 4**) étaient différents des autres paramètres. L'hétérogénéité et l'incohérence étaient toujours présentes ($p < 0,0001$) pour ce paramètre. Les trois meilleurs traitements étaient différents, le LRT-AC étant le plus efficace, avec un P-score de 84%, suivi du IC_{PF}-CLRT et du CLRT_{noP}-AC, avec un P-score respectif de 78% et 71,3%. Peu de résultats présentés dans la *league table* (**Tableau S4**, en annexe) sont statistiquement significatifs. Cependant, la LRT-AC et la IC_{PF}-LRT ont été significativement meilleures que la CLRT_P avec des HR respectifs (IC 95%) de 8,65 [1,30-57,53] et 5,42 [1,55-18,96].

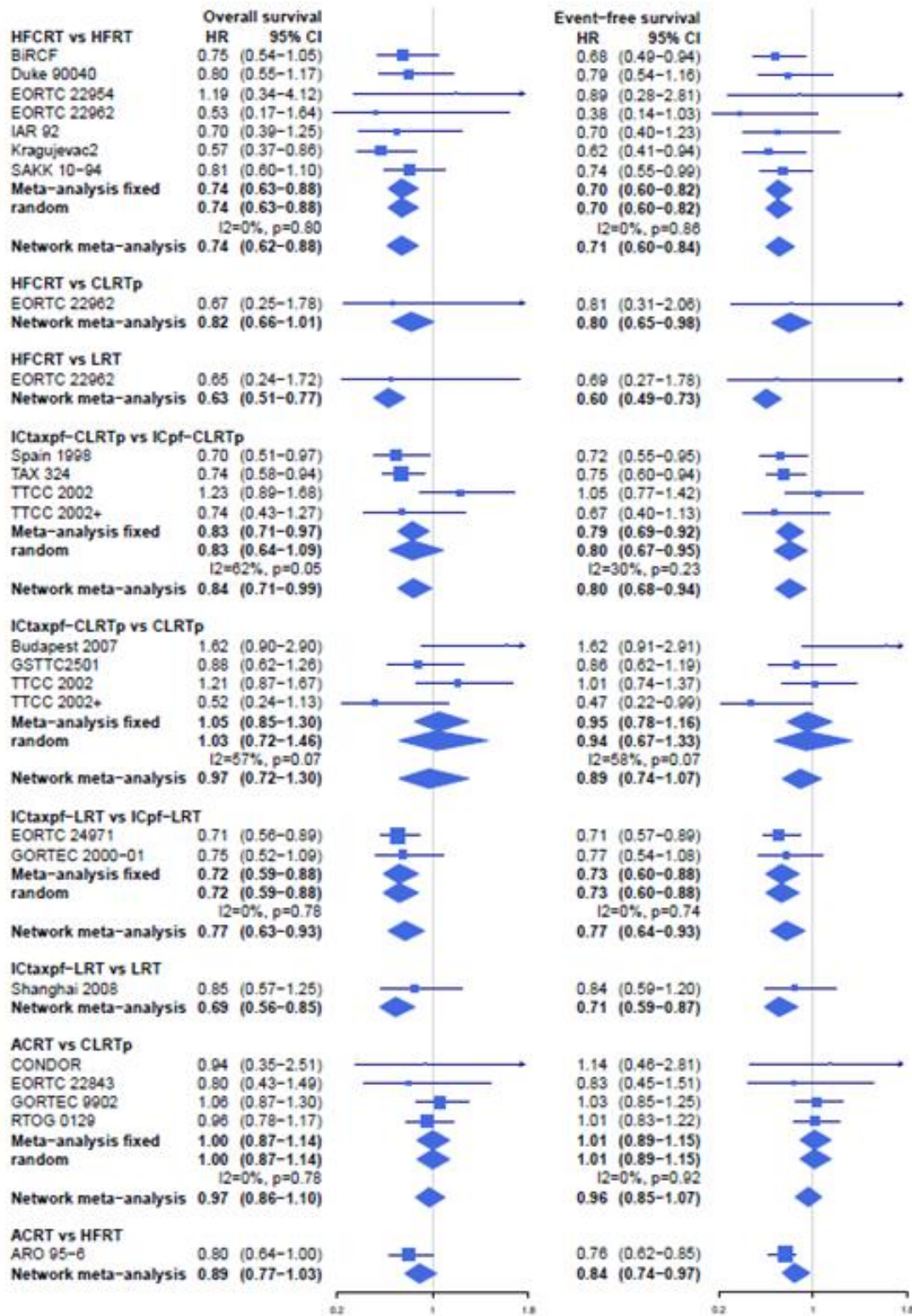


Figure 5 - Forest plot pour la survie globale (à gauche) et pour la survie sans évènement (à droite), montrant les résultats des comparaisons directes (modèle à effet fixe et aléatoire) et de la méta-analyse en réseau.

HR < 1 est en faveur du premier traitement mentionné dans le titre (par exemple, HFCRT pour la comparaison HFCRT vs HFRT).

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT^o : radiothérapie, CLRT^o : LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC^o : CT d' induction, HFRT^o : RT hyperfractionnée, HFCRT^o : HFRT avec CT concomitante, ACRT^o : RT accélérée avec CT concomitante, P^o : CT comprenant des platines, TaxPF^o : association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF^o : association de platine et 5-Fluorouracile.

3.3.3 Décès liés au cancer et non liés au cancer

La cause du décès liée au cancer ou non est disponible pour seulement 73 essais (63,5% des essais), correspondant à 21 753 patients (75,1% des patients) et 14 684 décès (76,3% des décès). La majorité des décès sont liés au cancer avec 11 039 décès (75,2%).

Des essais ont dû être exclus pour les analyses des critères de jugement secondaires, soit du fait des données non disponibles, soit du fait de l'absence d'évènements dans les deux bras. Les essais exclus pour les décès liés au cancer sont :

AC Camargo¹²⁶, AIIMS 2003¹²⁷, Bavaria 89¹²⁸, BNH003 (non publié), Brescia¹⁹², BuenosAires¹⁵³, CFHNS¹⁶¹, CH-7401¹²⁹, FCRT 94¹³⁰, CMGH-85¹⁸⁸, Cologne-88¹⁶², Créteil-82¹⁵⁴, Créteil-86¹⁶³, ECOG2382¹³¹, EORTC 24844 (non publié), GETTECadj¹⁷², HNAP-02¹⁶⁶, HNCGIC02¹⁵⁵, HNCGIC03¹⁵⁶, HNU-87¹⁷³, ICC-PCP¹⁹⁰, INRC HN-7¹⁹³, INRC HN-8¹³⁵, Int0034¹⁷⁴, JHCFUS¹⁷⁵, KKD-86¹⁷⁶, Kragujevac1¹³⁷, LOHNG-91¹⁴⁶, Lucknow 95¹³⁸ (une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras), MCW-2¹⁶⁷, Ontario¹⁴⁹, Pitié-81¹⁵⁷, PMHCGS¹⁵⁰, Rennes-87¹⁶⁹, SECOG II (non publié, une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras), Shanghai 2008¹⁷¹, SHNG-85¹⁷⁰, Songkhla¹⁵⁸, SWOG8006¹⁵⁹, TMH R-4¹⁷⁷, Torino 85¹⁹⁷, Toulouse¹⁴³, Yale-80¹⁵¹, Yale-86¹⁵².

Les essais exclus pour les décès non liés au cancer sont :

AC Camargo¹²⁶, AIIMS 2003¹²⁷, Bavaria 89¹²⁸, BNH003 (non publié), Brescia¹⁹², BuenosAires¹⁵³, CFHNS¹⁶¹, CH-7401¹²⁹, FCRT 94¹³⁰, CMGH-85¹⁸⁸, Cologne-88¹⁶², Créteil-82¹⁵⁴, Créteil-86¹⁶³, ECOG2382¹³¹, EORTC 24844 (non publié), GETTECadj¹⁷², HNAP-02¹⁶⁶, HNCGIC02¹⁵⁵, HNCGIC03¹⁵⁶, HNU-87¹⁷³, ICC-PCP¹⁹⁰, INRC HN-7¹⁹³, INRC HN-8¹³⁵, Int0034¹⁷⁴, JHCFUS¹⁷⁵, KKD-86¹⁷⁶, Kragujevac1¹³⁷, LOHNG-91¹⁴⁶, Lucknow 95¹³⁸ (une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras), MCW-2¹⁶⁷, Ontario¹⁴⁹, Pitié-81¹⁵⁷, PMHCGS¹⁵⁰, Rennes-87¹⁶⁹, SECOG II (non publié, une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras), Shanghai 2008¹⁷¹, SHNG-85¹⁷⁰, Songkhla¹⁵⁸, SWOG8006¹⁵⁹, TMH R-4¹⁷⁷, Torino 85¹⁹⁷, Toulouse¹⁴³, Yale-80¹⁵¹, Yale-86¹⁵², CAIRO 1990¹²⁰, CONDOR¹⁸⁵, IAR 92²⁰³, TTCC 2002^{181,182} (une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras), EORTC22962 (non publié, une comparaison n'a pas été exclue de cet essai multi-bras).

Les résultats des décès liés au cancer (**Tableau 5, Tableau S5** en annexe) sont en accord avec la survie globale, la survie sans évènement et le contrôle loco-régional. Il n'y a pas d'hétérogénéité ($p=0,10$) ni d'incohérence ($p=0,80$) pour ce critère de jugement. Les trois meilleurs traitements étaient HFCRT, IC_{TaxPF}-LRT et CLRT_P, avec des P-score respectifs de 98%, 90% et 81%. La modalité HFCRT a obtenu des résultats significativement meilleurs que CLRT_P et ACRT (qui est classé en quatrième position pour ce critère de jugement), avec des HR (IC 95%) respectivement de 0,77 [0,62-0,97] et 0,77 [0,61-0,97].

Les résultats des décès non liés au cancer (**Tableau 5, Tableau S6** en annexe) sont différents des autres critères de jugement. En effet, l'intérêt de ce critère de jugement est de détecter une surmortalité liée à un ou plusieurs traitements, non liée au cancer et qui pourrait être liée à une toxicité. Le classement n'a donc pas d'intérêt en soi pour choisir les traitements mais est utile pour évaluer leur profil efficacité/toxicité. Dans cette analyse, il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,81$) ni

d'incohérence ($p=0,17$) et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différentes modalités et le LRT. Deux traitements avaient une surmortalité non liée au cancer comparé à $CLRT_P$: $CLRT_{noP}$ et IC_{other} -LRT avec des HR (IC 95%) respectivement de 1,38 [1,05-1,83] et 1,61 [1,02-2,55].

Tableau 5 - Résumé des résultats pour les critères de jugement de mortalité liée au cancer et non liée au cancer.

Données de traitement	Mortalité liée au cancer		Mortalité non liée au cancer	
	73 essais 104 comparaisons 21 753 patients 11 039 évènements		70 essais 96 comparaisons 21 533 patients 3 645 évènements	
P value globale	0,25		0,57	
P value hétérogénéité	0,10		0,81	
P value incohérence	0,80		0,17	
	HR (IC 95%)	p-score (%)	HR (IC 95%)	p-score (%)
LRT	référence	20	référence	54
HFCRT	0,54 [0,43-0,66]	98	1,13 [0,77-1,66]	33
IC_{TaxPF}-LRT	0,61 [0,46-0,80]	90	0,91 [0,55-1,52]	62,3
ACRT	0,70 [0,62-0,78]	80	1,15 [0,89-1,50]	28,2
IC_{TaxPF}-CLRT	0,71 [0,58-0,87]	78	0,92 [0,57-1,48]	61,5
CLRT_P	0,69 [0,64-0,75]	81	1,15 [0,98-1,35]	26
HFRT	0,83 [0,74-0,92]	58	0,94 [0,78-1,13]	65
CLRT_{noP}	0,95 [0,84-1,08]	31	0,83 [0,65-1,06]	80
IC_{PF}-LRT	0,91 [0,77-1,08]	40	0,91 [0,72-1,16]	67
VART	0,88 [0,79-0,97]	48	1,15 [0,92-1,43]	27,6
IC_{PF}-CLRT	0,89 [0,71-1,11]	44	0,89 [0,46-1,70]	63
MART	0,89 [0,83-0,95]	45	1,08 [0,97-1,19]	38
LRT-AC	1,19 [0,93-1,52]	5	1,07 [0,68-1,66]	43
CLRT_{noP}-AC	1,03 [0,79-1,33]	21	1,37 [0,91-2,06]	13
IC_{other}-CLRT	/	/	/	/
IC_{other}-LRT	1,07 [0,88-1,32]	13	0,71 [0,46-1,11]	89

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs.

Les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées en gris pour la mortalité liée au cancer mais pas pour la mortalité non liée au cancer puisque le classement a peu d'importance (voir fin du paragraphe 3.3.3 *Décès liés au cancer et non liés au cancer*).

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT° : radiothérapie, CLRT° : LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC° : CT d' induction, AC° : CT adjuvante, HFRT° : RT hyperfractionnée, HFCRT° : HFRT avec CT concomitante, MART° : RT modérément accélérée, VART° : RT très accélérée, ACRT° : RT accélérée avec CT concomitante, P° : CT comprenant des platines, noP° : CT ne comprenant pas de platine, TaxPF° : association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF° : association de platine et 5-Fluorouracile.

3.3.4 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilités avaient été planifiées lors de la rédaction du protocole. Elles consistaient en :

- l'exclusion des essais *outliers* dans la méta-analyse standard pour la survie globale (CAIR¹⁰⁷, Budapest 2007¹⁷⁸ et TTCC2002¹⁸¹ sans utilisation de GCSF dans le bras induction avec TaxPF),
- l'exclusion des essais avec une chimiothérapie non conventionnelle, définie ainsi :
 - chimiothérapie non basée sur les sels de platine : HNU-87^{#173}, JHCFUS^{#175}, KKD-86^{#176}, TMH R-4^{#177}, LOHNG-91¹⁴⁶, Ontario¹⁴⁹, PMHCGS¹⁵⁰, SECOGII^{\$}, Yale-80¹⁵¹, Yale-86¹⁵², ARO 95-06²⁰⁶, IAEA-MMC¹⁴⁵, LOHNG-97¹⁴⁷, NCI-V98-1416¹⁴⁸, UKHAN^{#125}, UKHANpo¹²⁵, Vienna^{*124}, SECOG I¹⁹⁴, Brescia¹⁹², INRC HN-7¹⁹³, Decide¹⁹¹.
 - Chimiothérapie d'induction avec une association comprenant 3 drogues ou plus, autre que TaxPF ou avec seulement une drogue : AC Camargo^{*126}, Lucknow 95^{*138}, Torino 85¹⁹⁷, BuenosAires¹⁵³, Creteil-82¹⁵⁴, HNCGIC02¹⁵⁵, HNCGIC03¹⁵⁶, Pitie-81¹⁵⁷, Songkhla¹⁵⁸, SWOG8006¹⁵⁹.
 - Chimiothérapie adjuvante : GETTECadj¹⁷², Int0034¹⁷⁴.

également dans la catégorie chimiothérapie adjuvante

* essai multi-bras pour lequel une comparaison n'est pas exclue

\$ non publié

- l'exclusion des essais avec des facteurs de faible qualité, tel qu'un suivi médian inférieur à 5 ans, une date de randomisation inconnue, un nombre de patient inférieur à 100 :

NCI-V98-1416¹⁴⁸, HNAP-02¹⁶⁶, MCW-2¹⁶⁷, Parma¹⁶⁸, TMH R-4¹⁷⁷, Budapest 2007¹⁷⁸, CH-7401¹²⁹, LOHNG-91¹⁴⁶, AC Camargo^{*126}, Toulouse¹⁴³, Yale-86¹⁵², Bavaria89¹²⁸, Cologne 88¹⁶², IAR 92²⁰³, UPCI 93-99¹⁴⁴, Créteil 85¹⁹⁸, Brescia¹⁹², CMGH-85¹⁸⁸, Spain 1998¹⁹⁹, CONDOR¹⁸⁵, EORTC 22843¹⁸⁶, BCCA 9113¹⁰⁶, EORTC 24844^{\$}, IAEA-MMC¹⁴⁵, JHCFUS¹⁷⁵, AIIMS 2003¹²⁷, BNH003, GSTTC 2501^{179,180}, Cairo 1990¹²⁰, Songkhla¹⁵⁸, HNU-87¹⁷³, DAHANCA 9⁹⁹, KBN PO 79¹¹², INRCHN-7¹⁹³, EORTC 22962^{\$*}, TMH 1114^{*119}, INRC-HN-10¹¹¹, Cologne 95²⁰⁷, EORTC 22954^{\$*}, CHARTWEL^{\$}, Kragujevac1¹³⁷, EORTC 22851¹⁰⁹, Decide¹⁹¹, Kragujevac2²⁰⁴.

*essai multi-bras

\$ non publié

- l'exclusion d'essais pour lesquels le traitement loco-régional était particulier (comportant une chirurgie ou bien une radiothérapie alternée ou avec un *split course* ou confondue (c'est-à-dire où la radiothérapie est différente dans les bras de traitements sauf pour les essais inclus dans la méta-analyse MARCH)) :

- chirurgie : GETTECadj¹⁷², Int0034¹⁷⁴, JHCFUS¹⁷⁵, TMH R-4¹⁷⁷, KKD-86¹⁷⁶, HNU-87^{£173}, Yale-80^{£151}, Yale-86^{£152}, Toulouse¹⁴³, UKHANpo¹²⁵, EORTC22931¹³², RTOG9501¹⁴¹, LOHNG-97¹⁴⁷, SWOG8006¹⁵⁹, Buenos Aires¹⁵³, Créteil-82¹⁵⁴, Créteil-86¹⁶³, EORTC24844^{\$}, GSTTC-86^{£165}, GETTECneo2¹⁶⁴, AHNTG^{£160}, Cologne 88¹⁶², BNH003^{\$}, pCAIR¹¹⁷, CHARTWEL^{\$}, POPART¹¹⁸, INRC-HN-10¹¹¹, CRT 90-002¹¹⁴, Cairo1990¹²⁰, FCRT 94¹³⁰, HNAP-02¹⁶⁶, Shanghai 2008¹⁷¹, Songkhla¹⁵⁸, UPCI 93-99¹⁴⁴, MCW-2¹⁶⁷, Rennes-87¹⁶⁹, Parma¹⁶⁸, CFHNS¹⁶¹, CH-7401¹²⁹

- radiothérapie : SECOG II[§], PMHCGS¹⁵⁰, INRC HN-8¹³⁵, Duke 90040²⁰², IAR 92²⁰³, Int 0126^{£136}, ARO 95-06²⁰⁶, GORTEC 9601²⁰⁸, EORTC 24954¹⁸⁹, INRC HN-7¹⁹³, SECOG I¹⁹⁴, Brescia¹⁹², ICC-PCP¹⁹⁰, CMGH-85¹⁸⁸, UKHAN^{£125}, INRC-HN9¹⁸³, EORTC 22843¹⁸⁶, RTOG 9003^{£103}, EORTC 22851¹⁰⁹, ORO-9301*¹¹⁵, Bavaria-89¹²⁸, Pitié-81¹⁵⁷, RPC 3250¹³⁹

* essai multi-bras

£ une partie de l'essai est exclu

§ non publié

Les résultats des analyses de sensibilité pour chaque critère de jugement sont présentés dans des tableaux récapitulatifs, présentant les résultats de l'analyse principale pour le critère de jugement puis des analyses de sensibilités décrites ci-dessus. Pour la survie globale (**Tableau 6**) et la survie sans évènement (**Tableau S7**, en annexe), les cinq premières modalités de traitement restent toujours cohérentes avec le classement : HFCRT est en première position dans toutes les analyses sauf une (analyse de sensibilité excluant les outliers pour la survie sans évènement, où elle se classe seconde après IC_{TaxPF}-CLRT). L'hétérogénéité disparaît après l'exclusion des outliers. Pour le contrôle loco-régional (**Tableau S8**, en annexe) et les décès liés au cancer (**Tableau S9**, en annexe), les résultats étaient également robustes aux analyses de sensibilité : HFCRT s'est toujours classé premier, sauf pour l'analyse du traitement loco-régional particulier pour le contrôle loco-régional. Au contraire, pour le contrôle métastatique (**Tableau S10**, en annexe), il y avait des variations dans le classement en raison de la diminution des effectifs, du faible nombre d'évènements (perte de puissance) et de l'exclusion de la chimiothérapie adjuvante dans l'analyse de sensibilité concernant la chimiothérapie, alors que les modalités avec la chimiothérapie adjuvante avaient les meilleurs résultats. Les résultats du contrôle métastatique sont donc peu robustes aux analyses de sensibilité. En raison du petit nombre d'évènements, nous avons effectué une analyse de sensibilité non prévue dans le protocole en regroupant des modalités de traitement pour le contrôle métastatique et les décès non liés au cancer (**Tableau S11**, en annexe). Pour le contrôle métastatique, LRT-AC avec ou sans chimiothérapie concomitante s'est classée première, suivie par la radiothérapie à fractionnement modifié et par IC-LRT, avec des P-score respectifs de 98%, 71% et 64% ; seules les deux premières modalités ont obtenu des résultats statistiquement significatifs par rapport au LRT, avec des HR(IC95%) respectivement de 0,23 [0,06-0,92] et 0,46 [0,22-0,94]. Pour les décès non liés au cancer, les trois modalités qui se sont classées en première position étaient IC-LRT, IC-CLRT et LRT. Aucune différence n'est significative par rapport au traitement loco-régional, sauf lorsqu'on lui ajoute une CT adjuvante avec ou sans CT concomitante ((C)LRT-AC) qui a un effet délétère avec un HR de 1,35 [1,05-1,72].

Tableau 6 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie globale.

Données de traitement	Survie globale		Analyse de sensibilité excluant les outliers		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de chimiothérapie		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de qualité		Analyse de sensibilité excluant les essais avec un traitement loco-régional distinct	
	115 essais 154 comparaisons 28°978 patients 19°253 évènements		113 essais 150 comparaisons 28°700 patients 19°073 évènements		85 essais 108 comparaisons 22°168 patients 14°793 évènements		71 essais 98 comparaisons 21°922 patients 15°785 évènements		62 essais 85 comparaisons 18°173 patients 12°157 évènements	
P value globale	0,07		0,60		0,02		0,04		0,01	
P value hétérogénéité	0,01		0,23		0,01		0,02		0,01	
P value incohérence	0,91		0,98		0,64		0,52		0,78	
	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)
LRT	référence	21	référence	21	référence	4	référence	22	référence	20
HFCRT	0,63 [0,51-0,77]	97	0,64 [0,53-0,77]	94	0,61 [0,49-0,77]	96	0,67 [0,53-0,86]	92	0,60 [0,46-0,78]	95
IC _{TaxPF} -LRT	0,69 [0,56-0,85]	89	0,69 [0,57-0,83]	89	0,70 [0,56-0,87]	83	0,68 [0,55-0,84]	91,8	0,63 [0,46-0,86]	92
ACRT	0,75 [0,66-0,85]	82	0,77 [0,69-0,85]	78	0,76 [0,65-0,89]	68,7	0,78 [0,68-0,90]	78	0,77 [0,65-0,91]	74,4
IC _{TaxPF} -CLRT	0,75 [0,62-0,92]	80	0,64 [0,52-0,80]	93,5	0,75 [0,60-0,95]	70	0,76 [0,55-1,05]	76	0,76 [0,61-0,95]	74,5
CLRT _P	0,77 [0,72-0,83]	78	0,79 [0,74-0,84]	74	0,77 [0,71-0,83]	68,8	0,80 [0,74-0,86]	75	0,77 [0,69-0,86]	74,6
HFRT	0,85 [0,76-0,95]	61	0,86 [0,79-0,95]	58	0,83 [0,73-0,94]	51	0,85 [0,76-0,95]	60	0,82 [0,71-0,94]	63
CLRT _{noP}	0,89 [0,81-0,98]	50	0,89 [0,82-0,97]	52	/	/	0,89 [0,79-1,01]	49	0,94 [0,79-1,13]	33
IC _{PF} -LRT	0,90 [0,82-0,99]	47	0,90 [0,83-0,98]	48	0,90 [0,82-1,00]	29,2	0,88 [0,79-0,98]	53	0,86 [0,72-1,04]	52
VART	0,90 [0,81-1,01]	46,5	0,92 [0,84-1,02]	42	0,90 [0,80-1,02]	29,3	0,92 [0,81-1,04]	42	0,91 [0,79-1,05]	40
IC _{PF} -CLRT	0,90 [0,72-1,13]	45,5	0,86 [0,69-1,06]	57	0,90 [0,70-1,16]	31	0,88 [0,64-1,20]	51	0,90 [0,70-1,16]	42
MART	0,94 [0,87-1,01]	37	0,96 [0,91-1,02]	32	0,94 [0,86-1,02]	20	0,91 [0,83-1,00]	44	0,92 [0,82-1,03]	38
LRT-AC	1,03 [0,90-1,17]	18	1,03 [0,92-1,16]	17	/	/	1,09 [0,93-1,27]	12	1,09 [0,81-1,47]	16
CLRT _{noP} -AC	1,07 [0,84-1,36]	16	1,06 [0,86-1,31]	14,9	/	/	1,09 [0,85-1,40]	15	/	/
IC _{other} -CLRT	1,15 [0,73-1,82]	15,8	1,15 [0,75-1,76]	15,1	/	/	1,13 [0,71-1,80]	18	1,16 [0,69-1,94]	17
IC _{other} -LRT	1,04 [0,93-1,16]	15,2	1,03 [0,93-1,15]	15,4	/	/	1,02 [0,90-1,16]	20	1,04 [0,84-1,29]	18

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées.

CI : Intervalle de confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile

3.4 Discussion

Les résultats de la méta-analyse en réseau sur données individuelles, qui combine les données des méta-analyses de chimiothérapie MACH-NC et de radiothérapie MARCH, peuvent être résumés comme suit. Tout d'abord, la RT hyperfractionnée avec CT concomitante semble se classer au premier rang pour la survie globale, la survie sans évènement, le contrôle loco-régional et la survie liée au cancer, avec des résultats globalement robustes aux analyses de sensibilité. Pour le contrôle métastatique, les modalités avec CT adjuvante sont mieux classées, bien que le nombre d'évènements soit plus faible et que les risques compétitifs aient été utilisés. Enfin, les autres modalités qui sont bien classées sont la chimiothérapie d'induction de type TaxPF avec un traitement loco-régional avec ou sans CT concomitante ainsi que la RT accélérée avec CT concomitante.

Ce travail a des points forts. Tout d'abord, les données utilisées pour réaliser la méta-analyse en réseau sont des données individuelles de patients, qui ont été vérifiées et réanalysées par notre équipe, avec l'utilisation de risques compétitifs pour le contrôle loco-régional et métastatique. Ensuite, la méta-analyse en réseau de types fréquentiste en deux étapes est une méthode validée²⁰⁹, déjà utilisée par notre équipe⁵⁰ ainsi que par d'autres équipes²¹⁰⁻²¹³. L'utilisation de méta-analyse en réseau est également validée par des institutions, comme le montre cet article comparant l'approche de plusieurs pays²¹⁴. De plus, les hypothèses de la méta-analyse en réseau ont été respectées. Il n'y avait pas d'incohérence et l'hétérogénéité n'était plus significative après exclusion des *outliers* de la méta-analyse standard sans modifier les conclusions des analyses. L'hypothèse de transitivité a été théoriquement respectée grâce à des critères bien définis de sélection des études incluses dans le réseau. Enfin, les résultats principaux étaient robustes aux analyses de sensibilité qui avaient été prédéfinies dans un protocole.

Ce travail a des limites. Certaines données importantes, telles que le statut HPV ou le statut tabagique, n'étaient que très rarement disponibles²¹⁵. Bien que la population de patients inclus dans la méta-analyse en réseau soit importante, le nombre d'évènements pour le contrôle métastatique et les décès non liés au cancer est faible. La raison en est que seul le premier évènement est pris en compte et les suivants ne le sont pas. Par conséquent, les analyses de ces paramètres manquent de puissance, même si on les regroupe. De plus, les résultats d'une méta-analyse en réseau doivent être examinés avec soin. Ils reflètent les données incluses dans l'analyse et le classement n'est pas suffisant, il tend à surestimer l'effet des modalités de traitement avec le moins d'essais²¹⁶. Il faut également comparer les modalités entre elles, en regardant attentivement les résultats présentés dans les *league tables*. Ici, quelques petits essais récents n'ont pas été inclus, de même que les essais sur les

anti-EGFR (dont la méta-analyse est en cours par notre groupe) ou sur l'immunothérapie. Concernant les essais non inclus, il s'agissait d'un essai à trois bras qui a été considéré comme trop petit (n= 60 patients)²¹⁷, d'un essai dont l'investigateur a déclaré qu'il ne pouvait pas être publié (n= 275 patients)²¹⁸, d'un essai dont les données ont été perdues (n= 105 patients)²¹⁹ et d'un essai qui a été exclu après la collecte des données car il comparait deux approches de préservation du larynx (n= 75 patients)²²⁰. Nous avons utilisé un modèle fréquentiste à deux étapes avec données individuelles alors que des modèles à une étape sont en cours d'élaboration, notamment pour la méta-analyse en réseau bayésienne²²¹. L'utilisation d'un modèle bayésien pourrait en outre permettre de fournir des intervalles de crédibilité aux résultats du classement. La problématique spécifique de l'interaction avec des covariables sera discuté dans le *Chapitre 6 – Discussion générale*. Enfin, nous n'avons pas analysé les données de toxicité car ces données manquaient souvent, et surtout les toxicités disponibles pour les essais de chimiothérapie et de radiothérapie n'étaient le plus souvent pas les mêmes, ce qui limite la possibilité de concevoir un réseau.

Concernant la pertinence clinique de cette méta-analyse en réseau, il est vrai que les essais inclus dans cette méta-analyse en réseau sont anciens pour certains, même si nous avons exclu les essais réalisés avant 1980. Les traitements loco-régionaux réalisés dans les essais les plus anciens ont probablement été moins bons que ceux actuellement disponibles, car les techniques de chirurgie, d'anesthésie et de radiothérapie se sont améliorées au cours des dernières décennies. Mais les méta-analyses standards n'ont pas mis en évidence une modification de l'effet traitement au cours du temps^{28,49}. Un autre facteur qui a évolué au fil du temps est l'épidémiologie des cancers de la tête et du cou, avec une diminution des cancers liés au tabac et à l'alcool et une augmentation des cancers liés au HPV. Les enjeux de ces deux types de cancers sont très différents. En effet, les cancers liés au HPV présentent un meilleur contrôle loco-régional, une amélioration de la survie spécifique et de la survie globale²²². De ce fait, actuellement la recherche pour ces patients a pour objectif de maintenir l'efficacité en diminuant la toxicité et la morbidité à long terme des traitements (en substituant la CT concomitante par un anti-EGFR). Cependant, les premiers résultats sont peu probants²²³⁻²²⁵. Les résultats de notre méta-analyse en réseau suggèrent une meilleure efficacité avec une intensification des traitements (RT hyperfractionnée avec CT concomitante), et cela pourrait être une stratégie adaptée pour les tumeurs HPV/p16 négatives. En outre, les patients inclus dans nos méta-analyses présentent des caractéristiques qui correspondent davantage aux tumeurs HPV négatives. Par exemple, dans la deuxième publication de MARCH^{28,215}, qui comporte des études relativement récentes, le statut HPV est connu pour 17,4% des patients et positif pour 31,0% de ceux-là. Par

conséquent, nos résultats seraient plutôt applicables aux patients ayant des tumeurs localement avancées et négatives pour le HPV, qui bénéficieraient de l'association RT hyperfractionnée et CT concomitante. Nous pensons donc que nos résultats sont transférables à une partie de la population des cancers de la tête et du cou, avec des tumeurs négatives pour le HPV.

La RT hyperfractionnée avec CT concomitante a été évaluée directement dans sept essais inclus dans cette méta-analyse en réseau (BiRCF²⁰¹, Duke 90040²⁰², EORTC 22954 (non publié)²²⁶, EORTC 22962 (non publié)²²⁷, IAR-92²⁰³, Kragujevac2²⁰⁴, and SAKK10-94²⁰⁵). Tous ces essais ont comparé la RT hyperfractionnée avec CT concomitante à la RT hyperfractionnée seule. L'un d'eux était un petit essai avec un design 2x2 (EORTC 22962²²⁷), ainsi la RT hyperfractionnée y a également été comparée au traitement loco-régional et à la radio-chimiothérapie concomitante avec sels de platine. Les résultats de ces études pour la survie globale et la survie sans évènement sont présentés dans la partie supérieure de la **Figure 5**. Ces essais ont porté sur 816 patients, dont 384 ont été traités par RT hyperfractionnée avec CT concomitante. Cela correspond à 2,8% de la population totale de la méta-analyse en réseau. On peut dire qu'il s'agit d'une petite proportion de patients, mais si on la replace dans le contexte d'une étude randomisée, cet effectif est généralement suffisant pour montrer une différence d'efficacité. Un essai récemment publié (DAHANCA 28²²⁸) a également évalué cette modalité de traitement dans une étude de phase I/II portant sur 50 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé et négatif pour le HPV, traités par radiothérapie hyperfractionnée et accélérée avec cisplatine et nimorazole concomitants hebdomadaires. Le taux de contrôle loco-régional à trois ans était de 79% et le taux de survie globale de 74%. La toxicité aiguë était élevée, 78% des patients ayant besoin d'une sonde d'alimentation, mais la toxicité à long terme était comparable à celle de la chimio-radiothérapie conventionnelle. On peut également penser que la RT hyperfractionnée est difficile à réaliser à l'ère de la RT avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou (aucune des sept études n'a utilisé cette technique). Cependant elle a été réalisée dans un essai de phase II avec une radiothérapie qui délivrait 1,25 Gy par fraction, deux fractions par jour jusqu'à un total 70 Gy²²⁹. La RT hyperfractionnée avec CT concomitante est la modalité de traitement qui se classe au premier rang dans notre méta-analyse en réseau et elle semble encore techniquement réalisable avec la RT moderne avec toutefois une toxicité aiguë devant être bien prise en charge mais avec une toxicité à long terme paraissant acceptable.

La CT d'induction basée sur l'association TaxPF avec un traitement loco-régional et une CT concomitante a également donné de bons résultats. Pour la survie globale, elle se classe au 4ème rang en raison des décès toxiques survenus avant l'utilisation systématique de GCSF. Dans l'analyse

de sensibilité sans les essais n'imposant pas l'utilisation du GCSF, cette modalité de traitement se classe deuxième après la RT hyperfractionnée avec CT concomitante. Les résultats de cette modalité sont également bons pour la survie sans évènement et le contrôle loco-régional. Les stratégies avec CT d'induction sont plus couramment utilisées en pratique clinique que la RT hyperfractionnée avec CT concomitante et peuvent continuer à être utilisées à la lumière des résultats de cette méta-analyse en réseau.

En conclusion, l'actualisation de cette méta-analyse en réseau avec davantage de modalités de traitement suggère l'efficacité de la RT hyperfractionnée avec CT concomitante. Ce traitement puissant, qui peut être difficile à mettre en œuvre dans la pratique quotidienne, pourrait néanmoins convenir aujourd'hui pour le traitement des cancers de la tête et du cou HPV négatif. La CT d'induction à base de taxanes avec, idéalement, une chimio-radiothérapie concomitante est une autre stratégie qui donne de bons résultats. Ces traitements devraient idéalement faire l'objet d'études plus approfondies dans le cadre d'essais cliniques. Mais les résultats de cette méta-analyse en réseau sur données individuelles peuvent permettre d'éclairer la prise de décision clinique.

Chapitre 4 – Comparaison de deux mesures d'efficacité : *hazard ratio* et différence de survie moyenne restreinte.

4.1 Motivation

La survie moyenne restreinte, *restricted mean survival time* en anglais (RMST), est un critère de jugement alternatif au *hazard ratio* qui est de plus en plus utilisé^{20,230,231}. Le RMST est défini comme le temps de survie moyen jusqu'à un horizon temporel prédéterminé et correspond graphiquement à l'aire sous la courbe de survie. Pour comparer deux traitements, on utilise la différence de survie moyenne restreinte, *restricted mean survival time difference* en anglais (rmstD). Celui-ci peut être exprimé en temps de vie gagné avec le traitement et est parfois appelé de ce fait, différence d'espérance de vie²³². L'utilisation du rmstD à la place du HR ou en plus de celui-ci a été recommandée dans la littérature par les partisans du rmstD^{19,22}. La première raison est que le rmstD reste valide même lorsque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée. La seconde raison, est que le rmstD est une mesure absolue qui dépend à la fois du risque de base et également de l'effet relatif du traitement, contrairement au HR qui reflète uniquement l'effet relatif des traitements. De plus, l'interprétation d'une différence d'effet de traitement basée sur une échelle de temps peut être plus simple à interpréter, surtout du point de vue du clinicien⁷⁰. Par exemple, si on choisit un horizon temporel t^* de 5 ans, le RMST mesure le nombre moyen de mois (ou d'années) survécus en 5 ans. Ainsi, le rmstD estime le gain (ou la perte) d'espérance de vie sur 5 ans (en mois ou années) associé au traitement expérimental. L'interprétation est directe par rapport au HR dont l'interprétation est relative.

Le rmstD a été comparé empiriquement au HR dans la littérature à travers 54 essais contrôlés randomisés par Trinquart et al⁷⁰. Le rmstD a été appliqué aux méta-analyses sur données individuelles²⁵⁻²⁸ mais jamais aux méta-analyses en réseau. L'objectif de ce travail est d'appliquer le rmstD dans une méta-analyse en réseau et de comparer les résultats obtenus à ceux obtenus avec le HR.

4.2 Matériel : la méta-analyse MAC-NPC2

Le groupe collaboratif MAC-NPC (*Meta-Analysis of Chemotherapy [CT] in nasopharyngeal carcinoma [NPC]*) a publié deux méta-analyses classiques et une méta-analyse en réseau sur le rôle de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers du nasopharynx^{233,54,50}. Les essais inclus dans la première actualisation de cette méta-analyse sur données individuelles (MAC-NPC2)⁵⁴ devaient comparer la radiothérapie seule à la radiothérapie associée à la chimiothérapie ou comparer une stratégie de traitement avec un timing de chimiothérapie (c.-à-d. radiothérapie et chimiothérapie concomitante, radiothérapie et chimiothérapie d'induction, ou radiothérapie et chimiothérapie adjuvante) avec la même stratégie de traitement plus une chimiothérapie à un autre timing. Les essais devaient être randomisés et inclure des patients avec des cancers du nasopharynx non métastatiques et sans traitement préalable. Les essais étaient éligibles si au moins 60 patients étaient inclus (avec au minimum 30 patients par bras pour les essais multi-bras) et si l'objectif du traitement était curatif. Les inclusions devaient avoir été terminées avant le 31 Décembre 2010. Le détail des revues systématique est présenté dans la publication initiale de la méta-analyse²³³ ainsi que dans la première actualisation⁵⁴. Globalement, 31 essais étaient éligibles (7 093 patients), 9 essais avaient des données individuelles non disponibles (1 247 patients) et deux essais ont été exclus (702 patients). A noter que ce travail a utilisé les données de la méta-analyse en réseau qui comporte un essai supplémentaire par rapport à la méta-analyse standard car il compare deux timings de chimiothérapie. Le réseau comprend 20 essais et 5 144 patients. Le suivi médian des essais inclus dans cette méta-analyse est de 7,4 ans (écart interquartile : 4,9 – 10,6 ans). Du fait d'un plan 2x2 pour l'étude QMH-95²³⁴ et de la séparation selon le type de radiothérapie de l'essai NPC-9902²³⁵ (fractionnement classique ou modifié), ces 20 essais donnent 26 comparaisons dans le réseau. Les principales caractéristiques de ces essais sont présentées dans le **Tableau S12**, en annexe.

Le critère de jugement principal de la méta-analyse était la survie globale. Deux critères secondaires ont également été analysés : la survie sans progression et le contrôle loco-régional. Ces critères ont été définis dans le paragraphe 2.1.2 *Définition des critères de jugement et de leur mesure*.

Pour la constitution du réseau thérapeutique, sept modalités de traitement ont été individualisées :

- radiothérapie seule (RT),
- radio-chimiothérapie (CRT),
- chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (IC-RT),
- chimiothérapie d'induction suivie de radio-chimiothérapie (IC-CRT),

- radiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante (RT-AC),
- radio-chimiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante (CRT-AC),
- chimiothérapie d'induction puis radiothérapie seule et chimiothérapie adjuvante (IC-RT-AC).

Le réseau est représenté sur la **Figure 6**. A chaque modalité de traitement correspond un nœud, dont la taille est proportionnelle au nombre de patients. Les modalités de traitement qui sont directement comparées dans des essais ou des branches d'essais sont reliées par un trait plein dont l'épaisseur est proportionnelle au nombre d'essais/branche. Le nombre de patient est précisé à côté de chaque nœud et de chaque trait pour se représenter la répartition des patients.

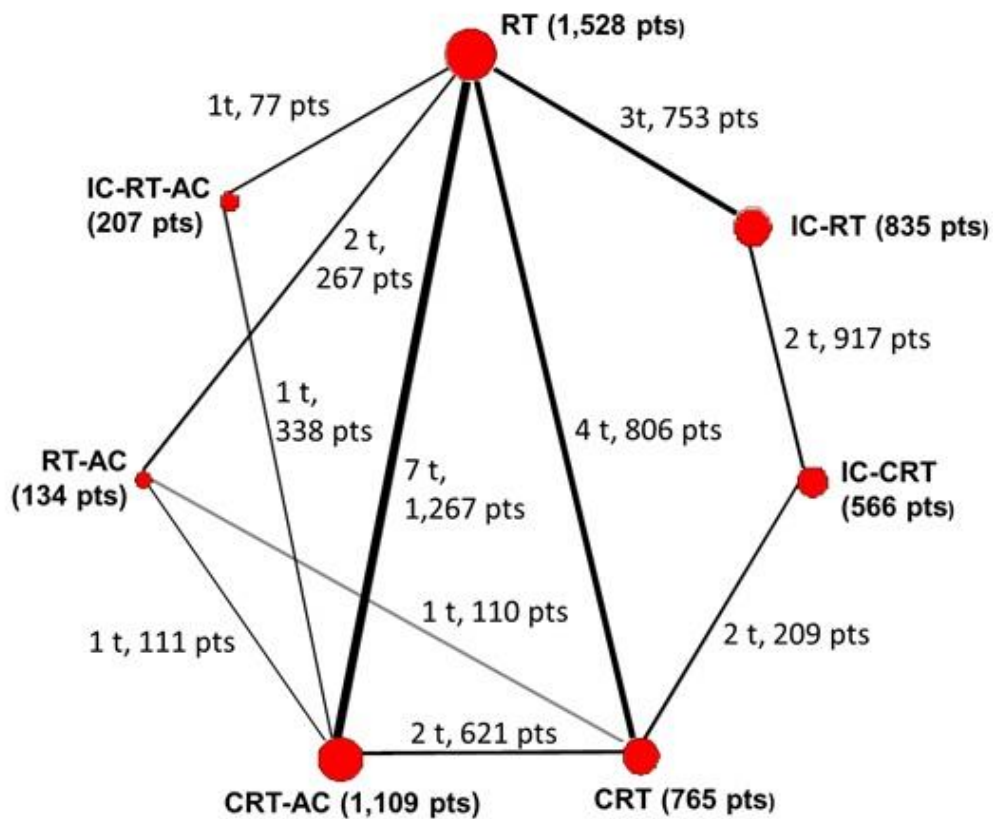


Figure 6 - Schéma du réseau thérapeutique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2

Issue de la publication de Ribassin-Majed et al⁵⁰.

RT°: radiothérapie, CRT°: chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante

4.3 Analyse

Le réseau thérapeutique de la méta-analyse MAC-NPC2 comporte donc 20 essais et 5 144 patients, répartis dans 26 comparaisons et 7 modalités de traitement. Pour chacune de ces 26 comparaisons, les estimations des effets traitement basées sur le HR, le rmstD et l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la survie globale sont présentés dans le **Tableau 7**. D'après le test de Grambsch-Therneau, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas vérifiée à 5% de degré de significativité pour les essais NPC008²³⁶ et Guangzhou 2002-02²³⁷. Le suivi médian étant de 7,4 ans, la majorité des essais ont un suivi suffisant pour estimer le rmstD à t* de 10 ans.

Les courbes d'incidences cumulées des évènements pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle loco-régional sont représentés sur la **Figure 7**.



Pour chacune des 26 comparaisons, l'estimation du RMST pour chaque bras et leur différence (rmstD) sont présentés dans le **Tableau 8**, pour t* égal à 5 et 10 ans. Par exemple, pour l'essai VUMCA-89²³⁸, qui compare IC-RT à RT, les RMST(t*=10 ans) étaient respectivement de 64,70 et 63,96 mois et donc le rmstD(t*=10 ans) était de 0,73 mois, en faveur de IC-RT avec l'intervalle de confiance à 95% suivant : -0,06 à 11,52 ; non significatif au seuil de 5%. En d'autres termes, IC-RT pourrait prolonger l'espérance de vie durant les 10 premières années de suivi de 0,73 mois comparativement à la radiothérapie seule.

La méta-analyse en réseau réalisée avec le rmstD a montré que les trois traitements qui avaient le meilleur effet en survie globale pour un horizon temporel de 10 ans étaient CRT-AC, IC-CRT et CRT avec des P-scores qui étaient respectivement de 0,92 ; 0,72 et 0,64. Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($I^2=14,7\%$, $p=0,29$) ni d'incohérence ($p=0,33$).

Tableau 7 - Tableau récapitulatif des résultats de survie globale pour le HR et le rmstD à t*= 5 ans et 10 ans et les intervalles de confiance respectifs pour chaque comparaison de la méta-analyse en réseau.

Essai ou bras [§]	Traitements comparés [£]	HR	IC 95%	p-value pour la non-proportionnalité	rmstD (m) t*= 5 ans	IC 95%	rmstD (m) t*= 10 ans	IC 95%
AOCOA	IC-RT vs RT	0,99	[0,68; 1,44]	0,60	0,66	[-4,05; 5,36]	-0,39	[-12,15; 11,36]
VUMCA-89	IC-RT vs RT	1,00	[0,75; 1,33]	0,49	0,56	[-4,34; 5,45]	0,73	[-10,06; 11,52]
Japan-91	IC-RT vs RT	0,77	[0,40; 1,46]	0,27	0,91	[-6,21; 8,02]	9,44*	[-10,19; 29,07]
PWHQEH-94	CRT vs RT	0,81	[0,61; 1,07]	0,11	4,24	[0,69; 7,79]	9,11	[0,14; 18,08]
QMH-95Conc [‡]	CRT vs RT	1,00	[0,57; 1,75]	0,75	1,18	[-4,18; 6,54]	-0,30	[-14,83; 14,24]
Guangzhou 2001	CRT vs RT	0,54	[0,31; 0,93]	0,080	7,90	[1,98; 13,82]	17,94	[2,53; 33,35]
Guangzhou 2003	CRT vs RT	0,34	[0,18; 0,66]	0,91	1,95	[0,06; 3,84]	10,29*	[3,71; 16,87]
INT-0099	CRT-AC vs RT	0,50	[0,36; 0,71]	0,11	11,92	[6,13; 17,71]	27,08	[14,27; 39,89]
QMH-95Comp5 ^{‡^}	CRT-AC vs RT	0,65	[0,36; 1,19]	0,79	1,79	[-3,67; 7,25]	8,02	[-6,05; 22,08]
SQNP01	CRT-AC vs RT	0,68	[0,48; 0,96]	0,52	5,30	[0,45; 10,14]	14,30	[2,90; 25,70]
NPC-9901	CRT-AC vs RT	0,73	[0,54; 0,99]	0,24	1,50	[-2,37; 5,37]	6,58	[-2,75; 15,91]
NPC-9902CF	CRT-AC vs RT	0,97	[0,52; 1,82]	0,53	1,67	[-4,55; 7,88]	2,94	[-13,50; 19,37]
NPC-9902AF	CRT-AC vs RT	0,50	[0,28; 0,90]	0,76	6,37	[0,67; 12,07]	16,73	[1,48; 31,97]
Guangzhou 2002-01	CRT-AC vs RT	0,69	[0,48; 0,99]	0,16	4,68	[0,97; 8,38]	7,21*	[-3,21; 17,64]
TCOG-94	RT-AC vs RT	0,95	[0,65; 1,40]	0,24	-1,52	[-7,94; 4,90]	1,57	[-13,01; 16,15]
QMH-95Adj [‡]	RT-AC vs RT	1,07	[0,61; 1,89]	0,30	-3,24	[-9,54; 3,05]	-6,55	[-22,30; 9,21]
VUMCA-95	IC-CRT vs IC-RT	0,89	[0,69; 1,16]	0,58	0,67	[-3,05; 4,40]	4,33*	[-5,07; 13,73]

Essai ou bras [§]	Traitements comparés [£]	HR	IC 95%	p-value pour la non-proportionnalité	rmstD (m) t*= 5 ans	IC 95%	rmstD (m) t*= 10 ans	IC 95%
Guangzhou 2002-02	IC-CRT vs IC-RT	0,95	[0,69; 1,30]	0,027	-1,63	[-4,83; 1,58]	0,60*	[-7,68; 8,87]
NPC008	CRT vs IC-CRT	1,57	[0,72; 3,41]	0,030	-9,82	[-17,31; -2,34]	-18,16*	[-37,67; 1,36]
HeCOG	CRT vs IC-CRT	1,01	[0,60; 1,68]	0,48	-0,03	[-6,98; 6,92]	-0,91*	[-16,86; 15,04]
QMH-95Adj++	CRT-AC vs CRT	0,66	[0,36; 1,19]	0,99	0,61	[-4,28; 5,51]	8,32	[-5,36; 21,99]
Guangzhou 2006	CRT-AC vs, CRT	0,79	[0,47; 1,30]	0,85	1,53	[-0,84; 3,89]	6,30*	[-3,20; 15,80]
QMH-95Conc++	RT-AC vs CRT-AC	1,59	[0,87; 2,91]	0,24	-5,03	[-10,94; 0,88]	-14,56	[-29,53; 0,40]
QMH-95Comp6#^	RT-AC vs CRT	1,07	[0,61; 1,87]	0,11	-4,42	[-10,23; 1,40]	-6,25	[-21,66; 9,16]
PWH-88	IC-RT-AC vs RT	1,30	[0,62; 2,73]	0,78	-3,28	[-12,56; 6,01]	-9,17*	[-32,69; 14,36]
Shanghai 2004	IC-RT-AC vs CRT-AC	1,15	[0,61; 1,81]	0,80	-0,32	[-2,41; 1,78]	-3,57*	[-12,52; 5,39]

 même direction de l'effet du traitement mais significativité différente entre HR et rmstD
 direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

IC : intervalle de confiance, HR : *hazard ratio*, m : mois, rmstD : *restricted mean survival time difference*

§PWH=Prince of Wales Hospital. ACOA=Asian-Oceanian Clinical Oncology Association. VUMCA=International Nasopharynx Cancer Study Group (cavum). PWHQEH=Prince of Wales Hospital, Queen Elizabeth Hospital. INT-0099=SWOG (Southwest Oncology Group)-coordinated Intergroup trial, also known as SWOG 8892. QMH=Queen Mary Hospital. SQNP=Singapore Naso-Pharynx. NPC=carcinome du nasopharynx. CF= fractionnement conventionnel. AF=fractionnement accéléré. TCOG=Taiwan Cooperative Oncology Group. HeCOG=Hellenic Cooperative Oncology Group. # essai QMH-95, design 2x2, considéré comme un essai multi-bras et séparé en 6 comparaisons.

£ RT= radiothérapie, IC= chimiothérapie d'induction, CRT= concomitant chimio-radiothérapie, AC= chimiothérapie adjuvante

* Extrapolation réalisée jusqu'à 10 ans en utilisant la méthode de Brown et al⁷²

^ Comparaison estimée en utilisant les données individuelles de patients, requises pour la prise en compte des essais multi-bras.

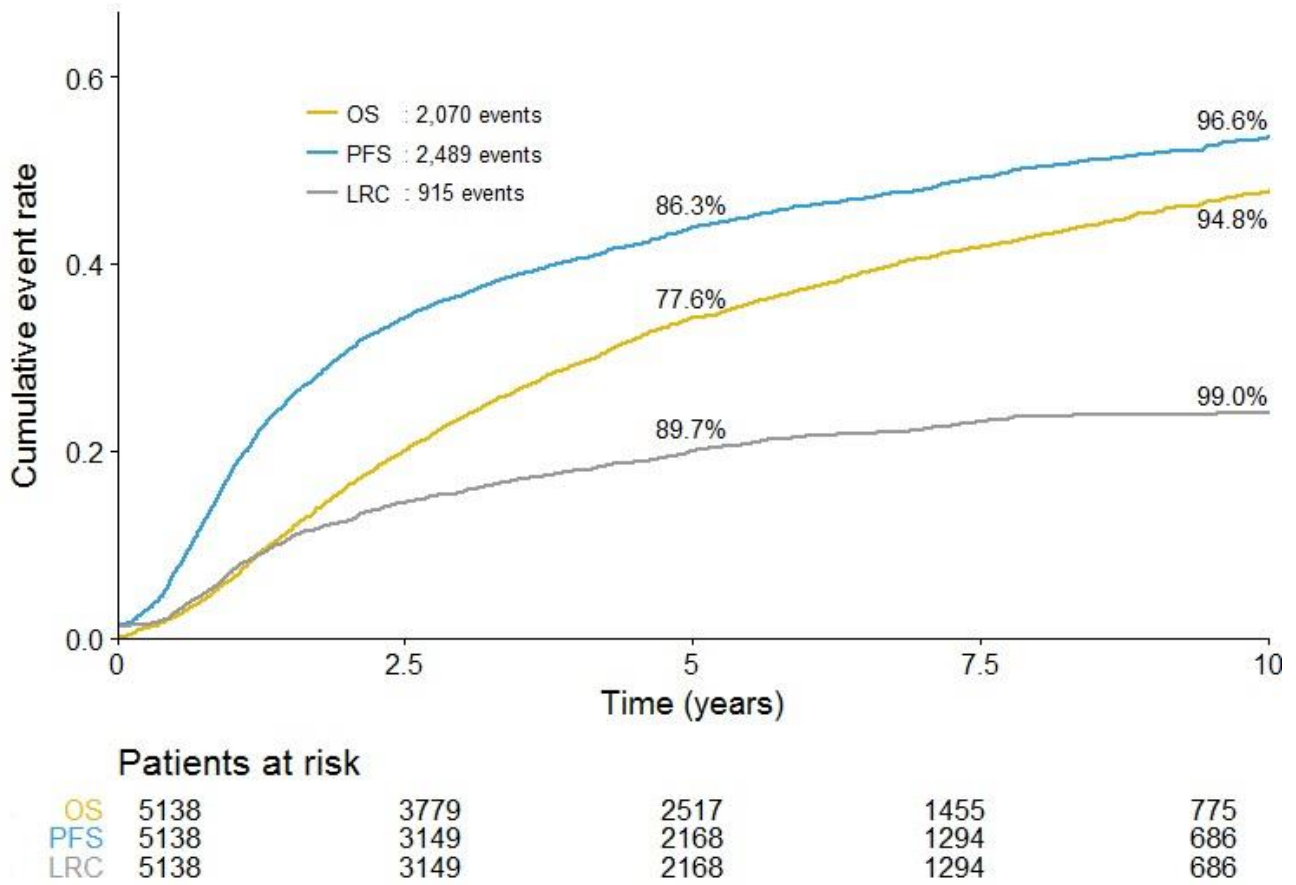


Figure 7 - Courbe d'incidence cumulée pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle loco-régional.

OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; LRC : contrôle loco-régional.

Tableau 8 - Tableau descriptif du RMST par étude et par bras et du rmstD à t*= 5 ans et t*= 10 ans pour la survie globale, exprimé en mois et des informations de suivi.

Essai ou bras	Traitement contrôle Traitement expérimental	Nb d'événements/ Ns de patients	RMST t*= 5 ans	rmstD t*= 5 ans	RMST t*= 10 ans	rmstD t*= 10 ans	Temps du dernier événement (ans)	Suivi médian (ans)
AOCOA	RT	55/167	46,1	0,7	79,4	-0,4	12,9	5,4
	IC-RT	54/167	46,8		79,0		12,8	
VUMCA-89	RT	93/168	38,5	0,6	64,0	0,7	11,8	7,0
	IC-RT	94/171	39,1		64,7		11,8	
Japan-91	RT	20/40	47,6	0,9	72,0	9,4	9,2	6,2*
	IC-RT	17/40	48,5		81,4		8,8	
PWHQEH-94	RT	101/176	47,3	4,2	80,3	9,1	17,2	14,1
	CRT	92/174	51,5		89,5		17,9	
QMH-95Conc‡	RT	24/55	52,6	1,2	94,1	-0,3	17,3	14,0
	CRT	25/56	53,7		93,8		17,5	
Guangzhou 2001	RT	31/56	45,7	7,9	76,4	17,9	11,4	9,6
	CRT	21/59	53,6		94,4		11,4	
Guangzhou 2003	RT	26/114	57,2	1,9	104,1	10,3	9,8	7,6*
	CRT	9/116	59,1		114,4		9,8	
INT-0099	RT	79/96	36,5	11,9	55,9	27,1	20,4	16,8
	CRT-AC	59/97	48,4		82,9		21,7	
QMH-95Comp5#^	RT	24/55	52,6	1,8	94,1	8,0	17,3	14,0
	CRT-AC	19/57	54,3		102,2		17,2	
SQNP01	RT	72/110	44,7	5,3	70,6	14,3	14,5	11,9
	CRT-AC	60/111	50,0		84,9		15,1	
NPC-9901	RT	93/176	47,7	1,5	80,9	6,6	12,5	10,4
	CRT-AC	69/172	49,2		87,5		13,1	
NPC-9902CF	RT	18/42	50,9	1,7	87,6	2,9	12,6	10,6
	CRT-AC	22/51	52,5		90,5		13,2	
NPC-9902AF	RT	29/52	49,4	6,4	82,4	16,7	12,6	10,6
	CRT-AC	15/44	55,8		99,1		12,8	
Guangzhou 2002-01	RT	65/158	47,6	4,7	80,6	7,2	8,4	6,2*
	CRT-AC	52/158	52,2		87,8		8,4	
TCOG-94	RT	53/78	44,8	-1,5	72,9	1,6	17,7	15,0
	RT-AC	52/80	43,3		74,4		18,4	
QMH-95Adj‡	RT	24/55	52,6	-3,2	94,1	-6,5	17,3	14,0
	RT-AC	24/54	49,3		87,6		17,4	
VUMCA-95	IC-RT	116/253	42,7	0,7	67,3	4,3	9,1	5,8*
	IC-CRT	111/256	43,4		71,6		9,1	
Guangzhou 2002-02	IC-RT	81/204	51,4	-1,6	86,8	0,6	9,2	7,4*
	IC-CRT	73/204	49,7		87,4		8,8	
NPC008	CRT	14/31	46,3	9,8	79,9	18,2	9,5	8,4*
	IC-CRT	12/34	56,1		98,1		9,7	
HeCOG	CRT	29/72	45,1	0,0	78,8	0,9	8,2	6,7*
	IC-CRT	29/72	45,1		79,7		8,4	
QMH-95Adj++	CRT	25/56	53,7	0,6	93,8	8,3	17,5	14,0
	CRT-AC	19/57	54,3		102,2		17,2	
Guangzhou 2006	CRT	34/257	54,0	1,5	93,7	6,3	5,0	3,2*
	CRT-AC	26/251	55,5		100,0		5,0	
QMH-95Conc+‡	RT-AC	24/54	49,3	5,0	87,6	14,6	17,4	14,0
	CRT-AC	19/57	54,3		102,2		17,2	
QMH-95Comp6#^	RT-AC	24/54	49,3	4,4	87,6	6,2	17,4	14,0
	CRT	25/56	53,7		93,8		17,5	
PWH-88	RT	13/40	46,5	-3,3	69,0	-9,2	6,0	2,9*
	IC-RT-AC	15/37	43,2		59,8		5,9	
Shanghai 2004	IC-RT-AC	39/167	56,0	0,3	93,8	3,6	7,7	5,6*
	CRT-AC	35/165	56,3		97,4		7,6	

* Ne prend pas en compte les extrapolations pour la survie jusqu'à 10 ans réalisées avec la méthode de Brown et al⁷².

AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; RMST :

restricted mean survival time ; rmstD : *restricted mean survival time difference* ; RT : radiothérapie.

‡ essai QMH-95, design 2x2, considéré comme un essai multi-bras et séparé en 6 comparaisons pour une modélisation appropriée dans le package netmeta.

^ comparaison estimée en utilisant les données individuelles de patients, requises pour la prise en compte des essais multi-bras.

Les résultats de la méta-analyse en réseau avec le rmstD($t^*= 10$ ans) et leurs intervalles de confiance à 95% pour chaque comparaison de traitements sont présentés dans le triangle inférieur gauche de la *league table* dans le **Tableau 9**. En comparaison à la RT seule, le rmstD($t^*= 10$ ans) (IC 95%) pour la survie globale pour CRT-AC, IC-CRT et CRT respectivement, étaient 11,89 mois (7,40 à 16,38) ; 8,71 mois (0,26 à 17,16) et 7,67 mois (2,91 à 12,43). Le rmstD($t^*= 10$ ans) (IC 95%) de CRT-AC compare à IC-CRT ou CRT n'a pas montré de différence statistiquement significative avec les valeurs respectives de 3,18 mois (- 6,18 à 12,53) et 4,22 mois (- 1,50 à 9,93).

Tableau 9 - League table présentant les résultats avec le *rmstD* (en mois) et avec le *HR* de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle inférieur) et de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale à $t^*= 10$ ans.

Comme convention, les cases contiennent le *rmstD* exprimé en mois (ou le *HR*) [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le *rmstD* (ou le *HR*) des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).



rmstD : $I^2=14.7\%$, hétérogénéité (within design) $p=0.29$, incohérence (between designs) $p=0.33$. Les *rmstD* des essais (ou comparaison) sont données dans le Tableau 7.

RT (1)	1,52 [-5,85; 8,89]		9,56 [4,82; 14,30]	11,67 [5,82; 17,52]	-2,17 [-12,87; 8,53]	-9,17* [-32,69; 14,36]
4,31 [-2,79; 11,40]	IC-RT (2)	2,23 [-3,99; 8,44]				
8,71 [0,26; 17,16]	4,41 [-2,10; 10,92]	IC-CRT (3)	-8,58 [-25,38; 8,22]			
7,67 [2,91; 12,43]	3,37 [-4,55; 11,28]	-1,04 [-9,73; 7,65]	CRT (4)	6,96 [-0,84; 14,76]	-6,25* [-21,66; 9,16]	
11,89 [7,40; 16,38]	7,58 [-0,68; 15,84]	3,18 [-6,18; 12,53]	4,22 [-1,50; 9,93]	CRT-AC (5)	-14,56* [-29,53; 0,40]	-3,57* [-12,52; 5,39]
-0,70 [-11,01; 9,61]	-5,01 [-17,43; 7,41]	-9,42 [-22,58; 3,75]	-8,38 [-19,26; 2,51]	-12,59 [-23,37; -1,81]	RT-AC (6)	
5,64 [-4,50; 15,79]	1,34 [-10,96; 13,64]	-3,07 [-16,14; 10,00]	-2,03 [-12,84; 8,79]	-6,24 [-15,67; 3,19]	6,35 [-7,81; 20,50]	IC-RT-AC (7)

HR : $I^2=5,5\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,30$, incohérence (between designs) $p=0,54$. Les *HR* des essais (ou comparaison) sont données dans l'article de Ribassin et al (Supplementary Table 11)⁵⁰

RT (1)	0,97 [0,78; 1,20]		0,65 [0,44; 0,97]	0,65 [0,56; 0,76]	0,99 [0,72; 1,36]	1,30* [0,62; 2,73]
0,92 [0,74; 1,13]	IC-RT (2)	0,91 [0,75; 1,12]				
0,80 [0,62; 1,04]	0,87 [0,72; 1,07]	IC-CRT (3)	1,15 [0,75; 1,77]			
0,77 [0,63; 0,93]	0,84 [0,65; 1,08]	0,96 [0,72; 1,27]	CRT (4)	0,73 [0,50; 1,07]	1,07* [0,61; 1,87]	
0,65 [0,56; 0,76]	0,71 [0,55; 0,92]	0,81 [0,61; 1,09]	0,85 [0,68; 1,07]	CRT-AC (5)	1,59* [0,87; 2,91]	1,15* [0,73; 1,81]
0,96 [0,70; 1,30]	1,04 [0,72; 1,51]	1,19 [0,80; 1,78]	1,25 [0,89; 1,76]	1,47 [1,05; 2,05]	RT-AC (6)	
0,87 [0,58; 1,31]	0,95 [0,60; 1,51]	1,09 [0,67; 1,77]	1,14 [0,73; 1,78]	1,34 [0,90; 1,99]	0,91 [0,55; 1,52]	IC-RT-AC (7)

Note : Cette league table est légèrement différente de celle précédemment publiée⁵⁰ du fait de l'utilisation d'effets aléatoires pour la partie méta-analyse en réseau.

 même direction de l'effet du traitement mais significativité différente entre *HR* et *rmstD*
 direction différente de l'effet du traitement mais *HR* et *rmstD* sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante

* comparaison avec seulement un essai

La comparaison des résultats obtenus en utilisant le rmstD et le HR pour chacune des 26 comparaisons (**Tableau 7**) a montré que :

- 23 comparaisons avaient la même interprétation (sens de l'effet du traitement et significativité ou non), parmi lesquelles 5 comparaisons ont un rmstD et un HR statistiquement significatifs (**Figure 8**) et 18 comparaisons ont un rmstD et un HR non significatifs. Les deux essais avec les risques non proportionnels (NPC008²³⁶ et Guangzhou 2002-02²³⁷) appartiennent à cette dernière catégorie.
- 1 comparaison avait un sens d'effet du traitement différent (HR < 1 et rmstD < 0 ; pour t* = 10 ans uniquement) mais avec un HR et un rmstD non significatifs (essai ACOA²³⁹). Ce type de modification sera appelé 'changement de direction'.
- 3 comparaisons avaient un même sens d'effet du traitement mais un changement de significativité, appelé ainsi pour la suite de l'analyse. Dans deux cas il s'agissait de rmstD non significatifs alors que le HR était significatif (NPC-9901²⁴⁰ et Guangzhou 2002-01²⁴¹ ; pour ce dernier essai, uniquement à t* = 10 ans et avec réalisation d'une extrapolation) ; et pour le 3^{ème} cas, le rmstD était significatif alors que le HR ne l'était pas (PWHQEH-94²⁴²).

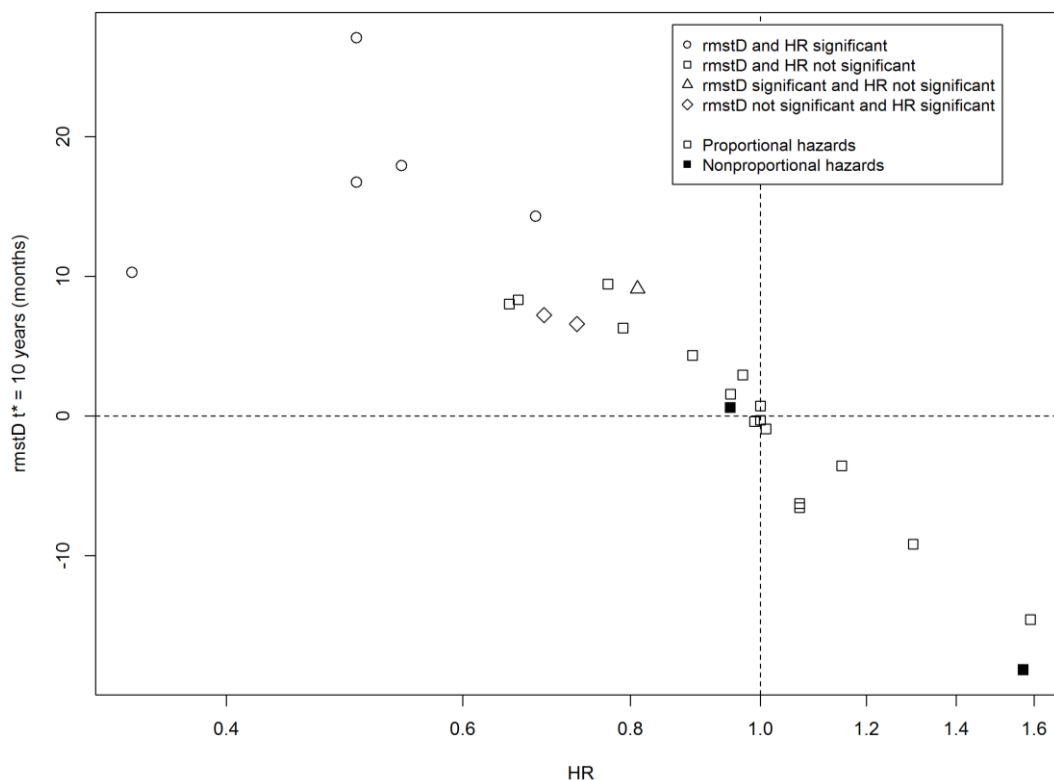


Figure 8 - Estimation de l'effet du traitement pour chacune des comparaisons pour la survie globale selon le hazard ratio et la différence de survie moyenne restreinte à t* = 10 ans.

rmstD : restricted mean survival time difference ; HR : hazard ratio, significant : significatif, proportional hazards : risques proportionnels

Dans la méta-analyse en réseau basée sur le HR, les trois traitements qui avaient le meilleur effet en survie globale étaient CRT-AC, CRT et IC-CRT avec des P-scores qui étaient respectivement de 0,96 ; 0,71 et 0,63. Nous avons donc observé une inversion de classement pour les modalités classées seconde et troisième, comparativement aux résultats obtenus avec le rmstD(t*= 10 ans). Les P-scores obtenus pour la survie globale et la survie sans progression avec le rmstD(t*= 10 ans) et le HR sont représentés dans la **Figure 9** pour chaque modalité de traitement. Dans le réseau et particulièrement pour les comparaisons avec des informations directes, les résultats avec le HR et le rmstD étaient globalement en accord. Cela est représenté dans le *forest plot* dans la **Figure 10**. En effet, sur les 32 HR et rmstD(t*= 10 ans) obtenus dans les *league tables* (21 pour la partie méta-analyse en réseau et 11 pour la partie méta-analyse classique ; **Tableau 9**), 27 avaient la même interprétation (sens de l'effet du traitement et significativité). Néanmoins, pour trois modifications, il s'agissait de 'changement de direction' qui étaient proches de l'effet nul (HR=1 et rmstD=0) et deux avaient un changement de significativité. Ces deux comparaisons avaient uniquement de l'information indirecte. La première concernait la comparaison de IC-CRT avec RT, où le HR n'était pas significatif : 0,80 (IC95% : 0,62 – 1,04) alors que le rmstD(t*= 10 ans) était significativement en faveur de IC-CRT avec une valeur de 8,71 mois (IC95% : 0,26 à 17,16). Deux essais peuvent expliquer cette différence, pour lesquelles l'utilisation du rmstD était plus en faveur de IC-CRT : dans la comparaison de CRT avec IC-CRT, NPC008²³⁶ a des risques non proportionnels et dans la comparaison CRT avec RT, PWHQEH-94²⁴² a un HR non significatif alors que le rmstD était significatif et en faveur de CRT. La seconde concernait la comparaison de CRT-AC avec IC-RT où le HR était significatif et en faveur de CRT-AC : 0,71 (IC95% : 0,55 – 0,92) alors que le rmstD(t*= 10 ans) ne l'était pas : 7,58 mois (IC95% : -0,68 à 15,84). Ici aussi, deux essais peuvent expliquer cette différence : NPC-9901²⁴⁰ et Guangzhou 2002-01²⁴¹ qui ont des HR significatifs en faveur de CRT-AC alors que le rmstD était non significatif. Enfin, il faut noter que deux essais avec des risques non proportionnels (NPC008²³⁶ et Guangzhou 2002-02²³⁷) font partie de ces comparaisons et ont un changement de significativité.

L'inversion dans le classement où IC-CRT devient meilleur que CRT avec le rmstD est partiellement expliquée par le changement de significativité en faveur de IC-CRT, dans la comparaison de IC-CRT avec RT mais aussi par un changement de direction dans la comparaison de CRT avec IC-CRT, en faveur de IC-CRT, où le HR était de 0,96 (IC95% 0,72 à 1,27) alors que le rmstD(t*= 10 ans) était de -1,04 mois (IC95% : -9,73 à 7,65). A noter l'absence de différence significative entre les 3 premiers traitements avec le rmstD(t*= 10 ans) et avec le HR (**Tableau 9**).

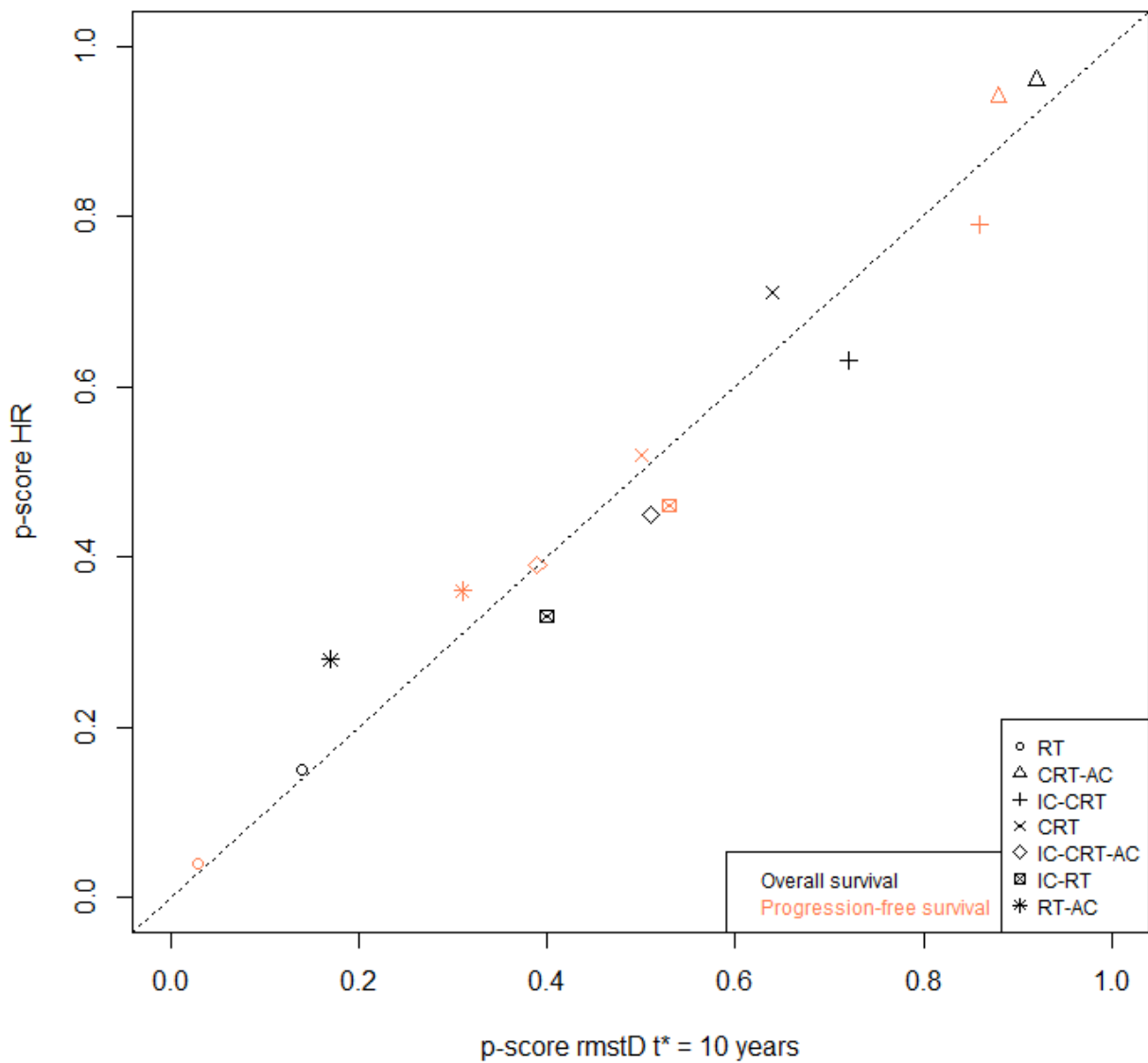


Figure 9 - P-score pour la survie globale et la survie sans progression d'après les résultats de la méta-analyse en réseau utilisant le HR et le $rmstD(t^* = 10 \text{ ans})$.

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante

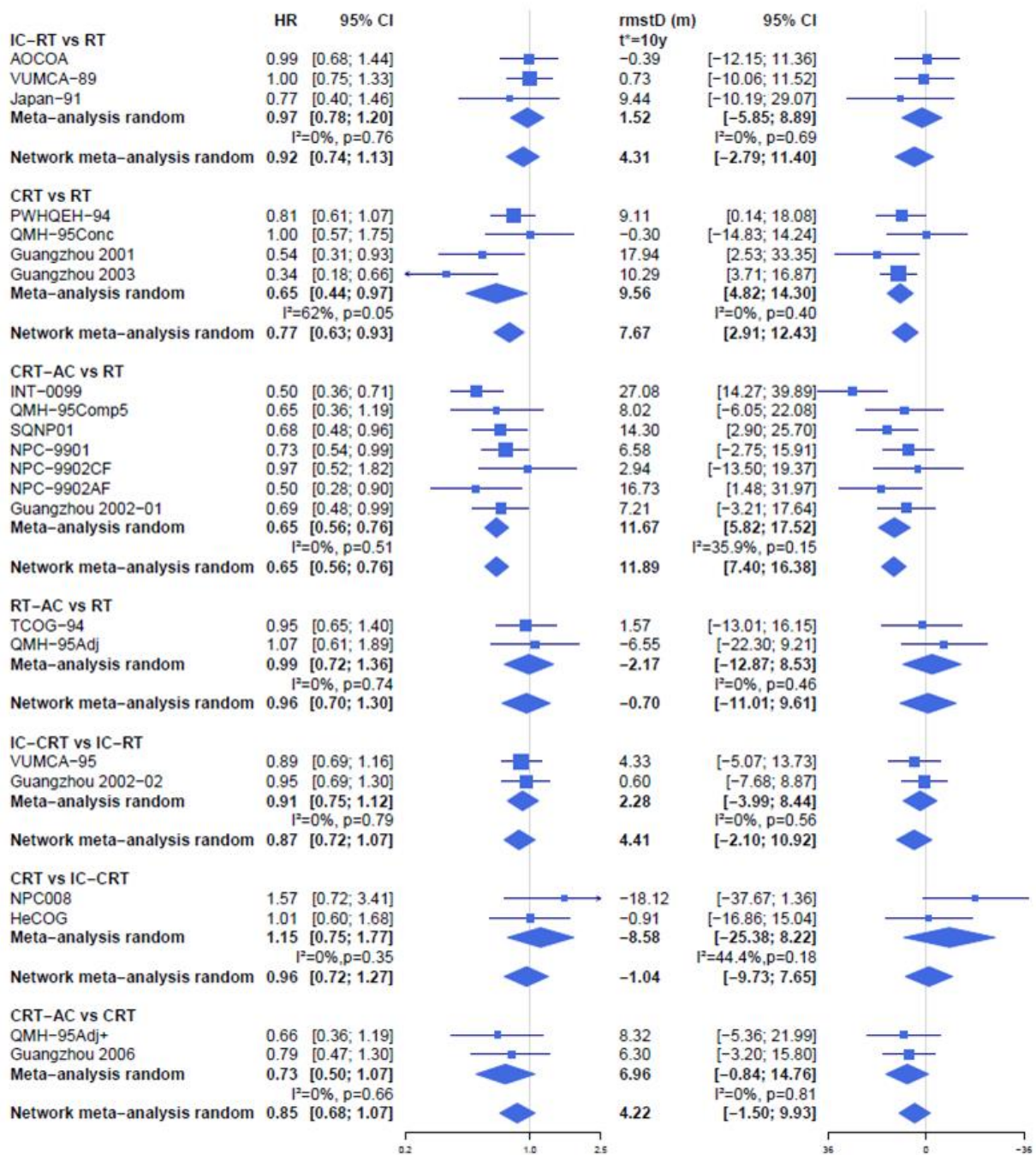


Figure 10 - Forest plot pour la survie globale avec les HR (partie gauche) et les rmstD($t^*=10$ ans) (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau.

Seules les comparaisons comprenant plus d'un essai sont présentées. Au sein de chaque méta-analyse, I^2 représente la proportion de la variation totale de l'effet du traitement liée à l'hétérogénéité^{6A}, p représente la p value du test Q pour l'hétérogénéité. L'axe du rmstD a été inversé avec des valeurs négatives à droite afin de permettre une comparaison visuelle avec les HR.

Trois analyses de sensibilité ont été réalisées pour la survie globale :

- Modification de l'horizon temporel à 5 ans pour le rmstD et censure du HR à 5 ans pour la comparaison (**Tableau S13**, annexe).
- Exclusion des essais avec les risques non proportionnels (**Tableau S14**, en annexe)
- Exclusion de Guangzhou 2003²⁴³ qui est l'essai avec la plus grande différence entre les estimations avec le HR et le rmstD (**Tableau S15**, en annexe). Cette différence importante pour cet essai, qui a cependant un suivi similaire aux autres essais, pourrait s'expliquer par un risque de base différent des autres essais. De ce fait, l'effet du traitement exprimé avec une échelle relative pour le HR donne un résultat important avec un HR à 0,34 alors que cela donne un résultat avec une valeur absolue pour le rmstD($t^*= 10$ ans) de 10,29 mois. En comparaison, l'essai Guangzhou 2001²⁴⁴ a un risque de base plus élevé et donne les résultats suivants : HR à 0,54 et rmstD($t^*= 10$ ans) à 17,94 mois (**Figure 10**).

Les deux premières analyses de sensibilité étaient prévues, la troisième a été exploratoire. Dans ces trois analyses, CRT-AC a conservé la première place du classement. La première analyse de sensibilité a été réalisée à un horizon temporel de 5 ans qui ne nécessite pas d'extrapolation pour le rmstD. Au niveau des essais, tous ont été censurés à 5 ans sauf Guangzhou 2006²⁴⁵. Sur les 32 HR censurés et rmstD($t^*= 5$ ans) obtenus dans les *league tables*, 28 ont la même interprétation et 4 ont un changement de direction avec à la fois HR et rmstD non significatifs. La modalité CRT-AC reste classée première mais il y a de nombreux changements dans le classement avec le P-score pour les autres modalités de traitement. Un changement significatif concerne la modalité IC-RT-AC qui passe de la 5^{ème} position avec le HR à la 3^{ème} avec le rmstD (le P-score avec le HR est 0,40 et avec le rmstD est 0,61). Cette modification est possiblement liée au fait qu'il a fallu faire une extrapolation pour les deux essais évaluant cette modalité de traitement (de 4,1 ans pour PWH-88 et de 2,3 ans pour Shanghai 2004, **Tableau 8**). Cette modification a impliqué des changements de classement pour les modalités IC-CRT, IC-RT et CRT. Dans la deuxième analyse de sensibilité, après exclusion des essais avec non proportionnalité, les classements avec le rmstD et le HR étaient les mêmes pour les quatre premières modalités de traitement et était identique au classement obtenu pour le HR avec tous les essais pour la survie globale. L'analyse de sensibilité après exclusion de l'essai Guangzhou 2003²⁴³ a donné des résultats similaires à l'analyse principale.

Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans le **Tableau 10**. Les résultats de la survie sans progression sont présentés dans le **Tableau 11** et dans la **Figure S1** (en annexe). Ils sont en accord avec les résultats de la survie globale et la modalité de traitement CRT-AC reste classée première. Sur le 32 HR et rmstD($t^*= 10$ ans) obtenus dans les *league tables*, 28 ont la même interprétation. Trois différences sont des différences de direction de l'effet du traitement (HR < 1 et rmstD < 0) mais à la fois le HR et le rmstD sont non significatifs. Concernant la comparaison de CRT-AC avec IC-RT où il n'y a que de la comparaison indirecte, il y a un changement de significativité mais pas de changement de direction : le HR était significatif et égal à 0,79 (IC95% : 0,64 à 0,98), et le rmstD($t^*= 10$ ans) était non significatif avec une valeur de 5,00 mois (IC95% : -2,83 à 12,83). Deux essais avec des risques non proportionnels étaient situés dans une comparaison utilisée pour réaliser la comparaison indirecte (CRT-AC vs RT : INT-0099²⁴⁶ and NPC-9902AF²³⁵). L'inversion dans le classement (IC-RT devient meilleur que CRT avec le rmstD) était en partie expliqué par le changement de direction de l'effet du traitement dans la comparaison de CRT avec IC-RT où le HR était de 0,98 (IC95% : 0,78 à 1,22) alors que le rmstD($t^*= 10$ ans) était de -0,51 mois (IC95% : -8,15 à 7,13). De plus, la modalité IC-RT a un résultat significativement moins bon que CRT-AC avec le HR, ce qui n'est pas le cas avec le rmstD($t^*= 10$ ans).

Tableau 10 - Tableau récapitulatif des résultats de la méta-analyse en réseau pour la différence de survie moyenne restreinte et le hazard ratio pour les six traitements comparés à la radiothérapie seule et pour les trois critères de jugement d'efficacité.

Données des traitements	Survie globale		Survie sans progression		Contrôle loco-régional	
	26 comparaisons, 2 070 évènements		26 comparaisons, 2 489 évènements		26 comparaisons, 915 évènements	
	rmstD(t*=10a)(m)	HR	rmstD(t*=10a) (m)	HR	rmstD(t*=10a) (m)	HR
P valeur hétérogénéité / incohérence	0,28	0,39	0,47	0,57	0,50	0,66
P valeur hétérogénéité	0,29	0,30	0,22	0,24	0,26	0,35
P value incohérence	0,33	0,54	0,87	0,96	0,84	0,92
RT*						
P-score	14	15	3	4	3	3
CRT-AC	11,89 [7,40; 16,83]	0,65 [0,65; 0,76]	16,10 [11,70; 20,50]	0,62 [0,54; 0,71]	8,76 [5,21; 12,31]	0,53 [0,41; 0,68]
P-score	92	96	88	94	71	82
IC-CRT	8,71 [0,26; 17,16]	0,80 [0,62; 1,04]	16,12 [7,97; 24,27]	0,68 [0,54; 0,85]	5,97 [-1,75; 13,68]	0,72 [0,51; 1,01]
P-score	72	63	86	79	47	50
CRT	7,67 [2,91; 12,43]	0,77 [0,63; 0,93]	10,59 [5,91; 15,26]	0,77 [0,65; 0,91]	5,08 [1,49; 8,68]	0,78 [0,58; 1,05]
P-score	64	71	50	52	36	38
IC-RT-AC	5,64 [-4,50; 15,79]	0,87 [0,58; 1,31]	8,10 [-1,88; 18,09]	0,83 [0,58; 1,17]	12,04 [3,40; 20,67]	0,47 [0,27; 0,82]
P-score	51	45	39	39	86	87
IC-RT	4,31 [-2,79; 11,40]	0,92 [0,74; 1,13]	11,10 [4,37; 17,80]	0,79 [0,66; 0,93]	5,65 [-1,36; 12,66]	0,83 [0,64; 1,07]
P-score	40	33	53	46	43	28
RT-AC	-0,70 [-11,01; 9,61]	0,96 [0,70; 1,30]	6,37 [-4,79; 17,53]	0,84 [0,63; 1,11]	8,76 [-0,74; 18,27]	0,63 [0,37; 1,06]
P-score	17	28	31	36	65	63

* traitement de référence

rmstD : *restricted mean survival time difference* ; RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante ; a : ans ; m : mois

Tableau 11 - League tables présentant les résultats avec la différence de survie moyenne restreinte (en mois) $t^*= 10$ ans (effets aléatoires, triangle inférieur) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans progression.

Comme convention, les cases contiennent le rmstD exprimé en mois (ou le HR) [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le rmstD (ou le HR) des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).

Difference in restricted mean survival time (triangle inférieur): $I^2=0\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,22$, incohérence (between designs) $p=0,86$. Les rmstD des essais (ou comparaison) sont données dans le Tableau 7.

Hazard ratio (triangle supérieur): $I^2=0\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,25$, incohérence (between designs) $p=0,96$. Les HR des essais (ou comparaison) sont données dans l'article de Ribassin et al (Supplementary Table 12)⁵⁰

RT (1)	0,79 [0,66; 0,93]	0,68 [0,54; 0,85]	0,77 [0,65; 0,91]	0,62 [0,54; 0,71]	0,84 [0,63; 1,11]	0,83 [0,58; 1,17]
11,10 [4,37; 17,80]	IC-RT (2)	0,86 [0,73; 1,02]	0,98 [0,78; 1,22]	0,79 [0,64; 0,98]	1,07 [0,77; 1,49]	1,05 [0,72; 1,55]
16,12 [7,97; 24,27]	5,02 [-1,04; 11,09]	IC-CRT (3)	1,13 [0,88; 1,46]	0,92 [0,71; 1,18]	1,24 [0,86; 1,77]	1,22 [0,81; 1,84]
10,59 [5,91; 15,26]	-0,51 [-8,15; 7,13]	-5,53 [-14,09; 3,03]	CRT (4)	0,81 [0,66; 0,98]	1,09 [0,79; 1,50]	1,08 [0,74; 1,57]
16,10 [11,70; 20,50]	5,00 [-2,83; 12,83]	-0,02 [-8,99; 8,95]	5,51 [0,45; 10,57]	CRT-AC (5)	1,35 [0,99; 1,84]	1,33 [0,96; 1,86]
6,37 [-4,79; 17,53]	-4,73 [-17,67; 8,21]	-9,75 [-23,43; 3,93]	-4,22 [-15,86; 7,42]	-9,73 [-21,30; 1,84]	RT-AC (6)	0,99 [0,63; 1,54]
8,10 [-1,88; 18,09]	-2,99 [-14,91; 8,93]	-8,02 [-20,73; 4,70]	-2,48 [-12,90; 7,93]	-7,99 [-17,29; 1,31]	1,74 [-12,96; 16,43]	IC-RT-AC (7)



même direction de l'effet du traitement mais significativité différente entre HR et rmstD

direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante

Pour le contrôle loco-régional, les trois meilleurs traitements étaient IC-RT-AC, CRT-AC et RT-AC avec le HR et le rmstD($t^*= 10$ ans) (**Tableau 10**). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 12** et la **Figure S2** (en annexe). Le nombre de différence entre le HR et le rmstD était similaire aux résultats obtenus pour la survie globale. Sur les 32 HR et rmstD($t^*= 10$ ans) obtenus dans les *league tables*, 28 ont la même interprétation. Deux différences étaient des différences de direction mais dans les deux cas, le HR et le rmstD étaient non significatifs. Deux différences étaient des changements de significativité sans changement de direction. La première différence concernait la comparaison CRT-AC avec IC-RT où il y avait uniquement de la comparaison indirecte : le HR était significatif avec une valeur de 0,64 (IC95% : 0,45 – 0,91) et le rmstD($t^*= 10$ ans) était non significatif : 3,11 mois (IC95% : -4,47 à 10,69). Les trois essais avec des risques non proportionnels étaient localisés dans les comparaisons directes utilisées pour réaliser cette comparaison indirecte (CRT-AC vs RT: INT-0099²⁴⁶ and NPC-9902AF²³⁵; IC-RT vs RT: VUMCA-89²³⁸). Il y avait également une discordance sur la significativité pour le HR et le rmstD du seul essai dans la comparaison de CRT-AC à RT-AC (QMH-95 Comp 5²³⁴). La seconde différence concerne la comparaison de CRT avec RT : le HR était non significatif avec une valeur de 0,78 (IC95% : 0,58 à 1,05) et le rmstD($t^*= 10$ ans) était significatif : 5,08 mois (IC95% : 1,49 à 8,68). Ici, il y avait de l'information directe pour donner ces résultats. Le réseau a pour effet de diminuer l'incertitude de l'estimation de l'effet du traitement à la fois pour le HR et le rmstD, alors qu'il augmente la taille de l'effet du traitement pour le rmstD, ce qui amène à un rmstD significatif. Les analyses de sensibilité après exclusion des essais avec risques non proportionnels (pour la survie dans progression : INT-0099²⁴⁶, NPC-9902AF²³⁵, Guangzhou 2001²⁴⁴, NPC008²³⁶ et pour le contrôle loco-régional : VUMCA 89²³⁸, INT-0099²⁴⁶, NPC-9902AF²³⁵) n'ont pas résolu les différences ni pour la survie sans progression ni pour le contrôle loco-régional.



Tableau 12 - League tables présentant les résultats avec la différence de survie moyenne restreinte (en mois) $t^*= 10$ ans (effets aléatoires, triangle inférieur) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.

Comme convention, les cases contiennent le rmstD exprimé en mois (ou le HR) [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le rmstD (ou le HR) des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).

Difference in restricted mean survival time (triangle inférieur): $I^2=0\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,26$, incohérence (between designs) $p=0,83$.

Hazard ratio (triangle supérieur): $I^2=0\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,35$, incohérence (between designs) $p=0,92$.

RT (1)	0,83 [0,64; 1,07]	0,72 [0,51; 1,01]	0,78 [0,58; 1,05]	0,53 [0,41; 0,68]	0,63 [0,37; 1,06]	0,47 [0,27; 0,82]
5,65 [-1,36; 12,66]	IC-RT (2)	0,87 [0,67; 1,12]	0,94 [0,65; 1,35]	0,64 [0,45; 0,91]	0,76 [0,42; 1,35]	0,57 [0,31; 1,05]
5,97 [-1,75; 13,68]	0,32 [-5,14; 5,77]	IC-CRT (3)	1,08 [0,72; 1,62]	0,74 [0,49; 1,12]	0,87 [0,47; 1,62]	0,66 [0,35; 1,26]
5,08 [1,49; 8,68]	-0,57 [-7,95; 6,81]	-0,89 [-8,69; 6,92]	CRT (4)	0,68 [0,48; 0,98]	0,81 [0,45; 1,43]	0,61 [0,33; 1,13]
8,76 [5,21; 12,31]	3,11 [-4,47; 10,69]	2,79 [-5,32; 10,90]	3,68 [0,33; 7,02]	CRT-AC (5)	1,18 [0,67; 2,09]	0,89 [0,53; 1,49]
8,76 [-0,74; 18,27]	3,11 [-8,59; 14,81]	2,79 [-9,30; 14,88]	3,68 [-6,06; 13,42]	0,004 [-9,69; 9,70]	RT-AC (6)	0,76 [0,36; 1,61]
12,04 [3,40; 20,67]	6,38 [-4,57; 17,34]	6,07 [-5,27; 17,41]	6,95 [-1,71; 15,61]	3,28 [-4,79; 11,35]	3,27 [-9,26; 15,81]	IC-RT-AC (7)

 même direction de l'effet du traitement mais significativité différente entre HR et rmstD
 direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante

4.4 Discussion

Le but de ce travail était de comparer deux mesures de l'effet du traitement, le HR et le rmstD et non d'identifier le meilleur traitement, ce qui avait déjà été publié avec le HR⁵⁰. Dans notre cas, même si les mesures de l'effet du traitement basées sur le HR et le rmstD ne sont pas interchangeables, les résultats de la méta-analyse en réseau avec le HR et le rmstD sont en accord la plupart du temps. En effet, sur les 32 HR et rmstD($t^* = 10$ ans) obtenus dans la *league table* (21 pour la méta-analyse en réseau et 11 pour la méta-analyse classique), 27 avaient la même interprétation pour la survie globale et 28 pour la survie sans progression et le contrôle loco-régional. Globalement, pour les 26 comparaisons d'essais et pour les 32 comparaisons de la méta-analyse en réseau, le rmstD et le HR n'ont jamais donné à la fois un changement de direction de l'effet du traitement et un changement de significativité. Dans toutes les analyses, le même traitement s'est classé premier avec le HR et le rmstD et lorsqu'il y avait une inversion dans l'ordre du classement, les traitements concernés n'étaient pas significativement différents.

Une préoccupation importante lorsque l'on compare le HR et le rmstD est la proportionnalité des risques. En effet, des résultats différents peuvent être obtenus au niveau des essais lorsque les risques ne sont pas proportionnels et que le HR ne devrait pas être utilisé¹⁹. Dans notre étude, les essais avec des risques non proportionnels n'avaient pas de discordance entre le HR et le rmstD($t^* = 10$ ans) au niveau des essais mais impactaient les résultats obtenus au niveau de la méta-analyse en réseau. La majorité de ces différences concernait la direction de l'effet du traitement. Bien que ces changements étaient proches de l'effet nul, le changement de direction de l'effet du traitement a eu des effets sur les résultats de la méta-analyse en réseau, mettant en évidence la sensibilité de la méta-analyse en réseau à des changements de direction mineurs. Toutefois, la différence d'efficacité relative entre les modalités de traitements ayant des inversions de classement était en générale non significative. Les autres changements, moins fréquents, correspondaient à des changements de significativité. Ces changements de significativité étaient localisés dans des comparaisons indirectes où les essais avec des risques non proportionnels étaient impliqués. Pour la survie globale, ces changements ont disparu quand ces essais ont été retirés lors des analyses de sensibilité. Cependant, pour la survie sans progression et le contrôle loco-régional, cela n'a pas été le cas. Cela peut s'expliquer par le fait que les essais avec les risques non proportionnels n'étaient pas localisés dans la partie du réseau où les modifications ont été trouvées. Donc, la non proportionnalité des risques peut seulement expliquer une partie des différences entre HR et rmstD. Toutefois, le manque de puissance des tests de non proportionnalité ne permet qu'une analyse incomplète du rôle de ce facteur.

Une autre question importante, déjà rapportée dans de précédentes publications sur l'utilisation du $rmstD(t^*)$, est le choix de l'horizon temporel (t^*), notamment dans le contexte de méta-analyses classiques et de méta-analyses en réseau, car les essais ont souvent un suivi différent^{25,26,54}. Une extrapolation a dû être utilisée pour les essais dont le dernier évènement était antérieur à 10 ans et a donc ajouté de l'information lors de l'estimation du $rmstD$ par rapport au HR. À $t^*= 10$ ans, 20 bras d'essais (45,5%) avaient un dernier évènement avant 10 ans de suivi et nécessitaient une extrapolation avec une durée moyenne de 1,8 ans (écart interquartile : 0,8-2,3 ans). En ce qui concerne le suivi médian, il était supérieur à 10 ans pour 7 des 20 études (35,0%) incluses dans la méta-analyse. Les proportions du nombre total d'évènements observé à 10 ans étaient respectivement de 94,8%, 96,6% et 99,0% pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle loco-régional (**Figure 7**). Lors de l'utilisation de $t^*= 5$ ans, tous les essais avaient un suivi suffisamment long et aucuns ne nécessitaient une extrapolation pour la survie (**Tableau 8**), mais nous avons utilisé des HR censurées pour une meilleure comparabilité ce qui a entraîné une perte d'information dans les comparaisons thérapeutiques avec un suivi long. Cette censure à 5 ans a eu un impact sur le classement de la modalité IC-RT-AC qui a perdu un rang avec le HR alors qu'elle a gagné un rang avec le $rmstD$ (les deux essais évaluant cette modalité de traitement ont nécessité une extrapolation pour le calcul du $rmstD(t^*= 10$ ans)). Le reste du classement était inchangé entre 5 ans et 10 ans. Les résultats obtenus pour la méta-analyse en réseau, à $t^*= 5$ ans, ont également montré des différences entre le HR et le $rmstD$. Par conséquent, l'extrapolation ne semble pas expliquer les différences et peut être utilisée si nécessaire mais en gardant un temps d'extrapolation relativement court. Le plus important est de préciser au préalable le ou les horizons temporels t^* au moment de la conception de l'étude, selon la pertinence clinique²². En effet, si les courbes de survie se croisent, un des scénarios où les risques ne sont pas proportionnels et où l'estimation du HR sera biaisée, le choix de l'horizon temporel t^* peut être critique pour l'estimation du $rmstD$, car un traitement peut avoir un résultat positif avec le $rmstD$ avec un délai de suivi plus court, mais négatif si t^* a été fixé à un horizon temporel plus lointain.

Pour évaluer la robustesse de la méta-analyse en réseau avec le $rmstD$, nous avons étudié deux autres critères de jugement que la survie globale. La survie sans progression était intéressante car les évènements surviennent plus précocement et qu'elle est un critère de substitution validé pour la survie globale⁹. Le contrôle loco-régional a moins d'évènements ce qui pourrait avoir augmenté l'incertitude autour de l'estimation de l'effet du traitement et ses différences. Dans les deux cas, les résultats ont été globalement similaires et ont montré que la méta-analyse en réseau utilisant le

rmstD est faisable pour différents critères de jugement. Néanmoins, les avantages du rmstD ne surpassent pas la limitation majeure de la méta-analyse en réseau, qui est l'utilisation de comparaisons indirectes dont la valeur est plus faible que celle des comparaisons directes.

Notre étude présente plusieurs points forts. Nous avons utilisé des données individuelles de patients pour obtenir les HR et les rmstD afin de comparer les résultats d'une méta-analyse en réseau fréquentiste avec deux mesures pour les différents critères de jugement. Par conséquent, nous pourrions conclure avec une confiance raisonnable sur le fait que dans la pratique, le choix de l'outil de mesure du critère de jugement est important pour les résultats d'une méta-analyse en réseau. Toutefois dans notre travail, les différences sont peu importantes et sur le plan de l'implication clinique, cela n'aurait pas d'impact. Nous avons utilisé des effets aléatoires pour les méta-analyse en réseau avec le HR et le rmstD afin d'éviter une sous-estimation de la variance du $\text{rmstD}(t^*)$ global⁷⁴. De plus, un protocole avait été rédigé pour notre étude avant le début de l'analyse dans le but de définir clairement les objectifs, le design et les méthodes. Enfin, des données sur le suivi à long terme étaient disponibles, ce qui augmentait la probabilité d'observer des risques non proportionnels.

Notre travail a des limites. Nous avons comparé le rmstD et le HR dans une étude de cas avec des conditions favorables. En effet, nous n'avons pas d'hétérogénéité dans la méta-analyse en réseau, peu d'essais présentaient des risques non proportionnels, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les risques de base pour nos essais (sauf Guangzhou 2003²⁴³), et la plupart des essais avaient eu un suivi à long terme. Nous avons utilisé une méthode d'extrapolation développée par Brown et al.⁷² qui avait précédemment montrée de bons résultats dans une étude de simulation réalisée par Lamb et al.²⁴⁷. Des types d'extrapolation plus complexes peuvent être réalisés en utilisant des modèles de survie tels que le modèle paramétrique flexible développé par Royston et Parmar²⁴⁸. Il convient de noter qu'un document méthodologique de Freeman et Carpenter²²¹ a proposé d'utiliser le modèle paramétrique de Royston-Parmar dans une méta-analyse en réseau bayésienne sur données individuelles pour prendre en compte les risques non proportionnels. Cependant, ce papier utilise le HR comme mesure de l'effet du traitement et non le rmstD. Pour le contrôle loco-régional, nous n'avons pas utilisé de modèle avec risques compétitifs pour prendre en compte les échecs à distance. Toutefois, en cas de nombre non négligeable d'évènements compétitifs, l'estimateur de Kaplan-Meier est biaisé et donc le RMST devrait être estimé en prenant en compte les risques compétitifs. Par exemple, on pourrait utiliser la méthodologie développée par Calkins et al. qui a publié une extension du RMST aux risques compétitifs²⁴⁹. Enfin, nous nous sommes concentrés sur la significativité des estimations car les deux mesures étudiées ne sont pas

directement comparables. Toutefois, pour ne pas se focaliser sur la significativité, surtout avec le nombre de comparaisons dans cette étude, la largeur des intervalles de confiance doit être prise en compte pour interpréter les résultats.

Pour autant que nous sachions, notre étude est la première méta-analyse en réseau utilisant la $rmstD(t^*)$ comme mesure du critère de jugement pour l'effet du traitement. Mais ce n'est pas la première publication ayant d'autres mesures du critère de jugement pour des données de survie que le HR dans des méta-analyses en réseau. Ouwens et al. ont proposé une méthode basée sur les courbes de survie de Weibull²⁵⁰. Il s'agit d'une approche plus flexible où une estimation bidimensionnelle de l'effet du traitement est utilisée, basée sur les paramètres de forme et d'échelle des fonctions paramétriques de survie. En outre, cette méthode peut être utilisée lorsque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée. Néanmoins, ce modèle à l'interprétation clinique délicate n'est pas encore développé pour les essais multi-bras alors que notre réseau contenait une étude à quatre bras²³⁴. Nos résultats ont montré qu'une méta-analyse en réseau utilisant le $rmstD$ est réalisable et fiable.

Depuis cette actualisation de la méta-analyse, la recherche clinique a mis l'accent sur les modalités de traitement que sont CRT-AC et IC-CRT. Des stratégies basées sur les biomarqueurs sont également à l'étude (NCT02135042). Une deuxième actualisation de la méta-analyse MAC-NPC a été réalisée et sera détaillée dans le *Chapitre 5 – Méta-analyse en réseau et différents critères de jugement d'efficacité pour les carcinomes du nasopharynx*. Toutefois, l'amélioration des méthodes utilisées pour comparer les traitements est un objectif méthodologique important. De futures recherches devraient se concentrer sur les différences entre HR et $rmstD$ qui sont liées à la proportionnalité des risques et aux risques de base. De plus, nous savons que le RMST intègre le nombre d'évènements et le temps d'exposition alors que le HR et la largeur de son intervalle de confiance dépendent principalement du nombre d'évènements observés²³. Des études de simulation seraient nécessaires afin de mieux comprendre la manière dont le HR et le $rmstD$ réagissent aux variations de ces déterminants.

Chapitre 5 – Méta-analyse en réseau et différents critères de jugement d'efficacité pour les carcinomes du nasopharynx.

5.1 Motivation

La méta-analyse en réseau évaluant différentes modalités de traitement pour les carcinomes du nasopharynx localement avancés publiée par notre équipe en 2017 a montré que la chimio-radiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante a les meilleurs résultats⁵⁰.

Toutefois, les conclusions de cette méta-analyse en réseau pourraient avoir évolué du fait de la publication récente de plusieurs essais. Ces derniers ont comparé l'association d'une chimiothérapie d'induction à la chimio-radiothérapie²⁵¹⁻²⁵⁶ avec la chimio-radiothérapie concomitante seule et un essai a comparé la chimiothérapie d'induction à la chimiothérapie adjuvante²⁵⁷. Une mise à jour de la méta-analyse standard ainsi que de la méta-analyse en réseau a paru nécessaire au groupe collaboratif MAC-NPC. Les données individuelles des essais récemment publiés ont pu être collectées, les données de certains essais ont également été mises à jour. Ainsi une actualisation de la méta-analyse standard a été réalisée et la méta-analyse en réseau a pu évoluer avec l'individualisation d'une nouvelle modalité de traitement.

L'objectif de cette partie est de déterminer, à la lumière des essais récemment publiés et avec la mise à jour de certains essais, l'efficacité relative des traitements pour les carcinomes du nasopharynx localement avancés. Une modalité de traitement supplémentaire a pu être isolée, en séparant deux types de chimiothérapie d'induction grâce aux données les plus récentes de la méta-analyse sur données individuelles MAC-NPC.

5.2 Matériel : la méta-analyse MAC-NPC3

Le travail du groupe collaboratif MAC-NPC a déjà été exposé dans le paragraphe *4.2 Matériel : la méta-analyse MAC-NPC2* ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion des essais de cette méta-analyse. Ces critères sont identiques pour la méta-analyse MAC-NPC3, sauf pour les inclusions qui devaient avoir été terminées avant le 31 Décembre 2015. Ce travail a utilisé les données de la méta-analyse en réseau qui comporte deux essais supplémentaires par rapport à la méta-analyse standard car ils comparent deux timings de chimiothérapie. Pour cette actualisation, 19 essais ont été identifiés (4 549 patients), les données individuelles de 10 essais (1 385 patients) n'étaient pas disponibles et un essai a été exclu (94 patients). La qualité des publications ne permet pas toujours d'être certains de l'éligibilité des essais en s'assurant de la qualité de certains points-clés comme le tirage au sort. Le réseau comprend 28 essais et 8 214 patients, ce qui correspond à 8 essais supplémentaires et

3 070 patients. Le suivi de 9 essais a également été mis à jour permettant d'avoir une médiane de suivi des essais inclus dans cette actualisation de la méta-analyse de 7,6 ans (écart interquartile : 6,2 ans – 13,3 ans). Du fait d'un plan 2x2 pour l'étude QMH-95^{234,258}, de la séparation selon le type de radiothérapie de l'essai NPC-9902²³⁵ (fractionnement classique ou modifié), et de la séparation de l'essai NPC 0501²⁵⁷ (fractionnement classique ou modifié, randomisé ou non), ces 28 essais donnent 36 comparaisons dans le réseau. Les principales caractéristiques de ces essais sont présentées dans le **tableau S12**, en annexe.

Le critère de jugement principal de la méta-analyse était la survie globale. Les critères secondaires qui ont été analysés sont : la survie sans progression, le contrôle loco-régional le contrôle métastatique. Ces critères ont été définis dans le paragraphe *2.1.2 Définition des critères de jugement et de leur mesure*.

Le réseau thérapeutique a évolué avec une nouvelle modalité de traitement par rapport au réseau de la méta-analyse MAC-NPC2 précédemment décrit. Ainsi huit modalités de traitement ont été individualisées :

- radiothérapie seule (RT),
- radio-chimiothérapie (CRT)
- chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (IC-RT)
- chimiothérapie d'induction sans taxanes suivie de radio-chimiothérapie (ICtax(-)-CRT)
- chimiothérapie d'induction avec taxanes suivie de radio-chimiothérapie (ICtax(+)-CRT)
- radiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante (RT-AC)
- radio-chimiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante (CRT-AC)
- chimiothérapie d'induction puis radiothérapie seule et chimiothérapie adjuvante (IC-RT-AC).

Le réseau est représenté sur la **Figure 11** et les essais inclus dans les différentes comparaisons de traitements sont présentés dans le **Tableau 13**.

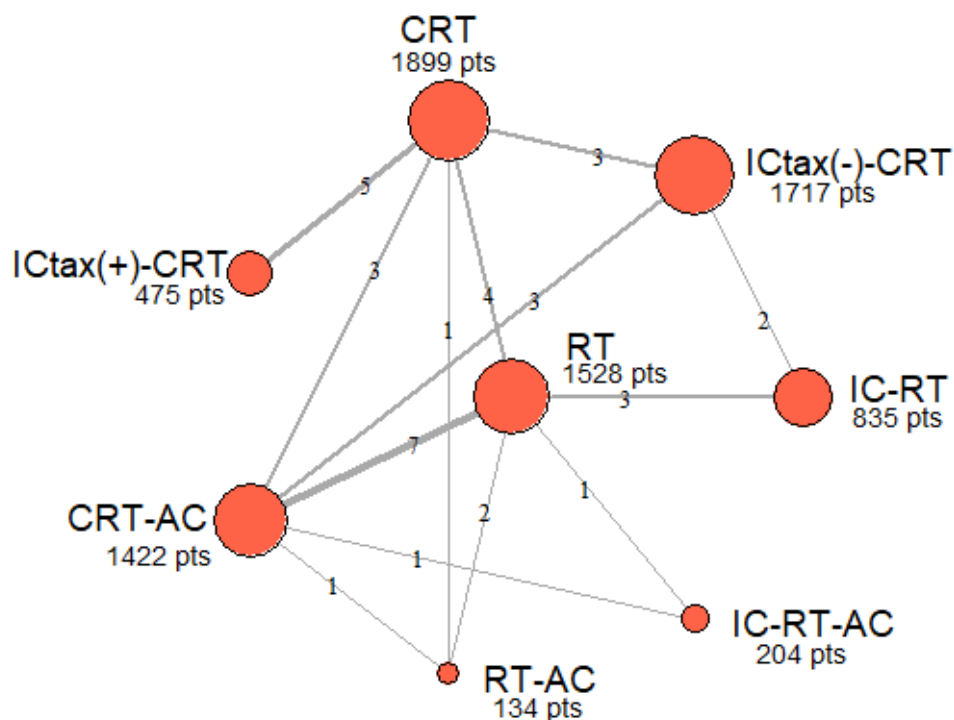


Figure 11 - Schéma du réseau thérapeutique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

RT°: radiothérapie, CRT°: chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, tax°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile

A chaque modalité de traitement correspond un nœud, dont la taille est proportionnelle au nombre de patients. Les modalités de traitement qui sont directement comparées dans des essais ou des branches d'essais sont reliées par un trait plein dont l'épaisseur est proportionnelle au nombre d'essais/branche. Le nombre de patient est précisé à côté de chaque nœud.

Tableau 13 - Description des 13 comparaisons de traitement avec les effectifs et le nombre de comparaisons correspondants pour la survie globale de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

Comparaison de traitements	Nombre de comparaisons	Nombre de patients	Essais
CRT-AC vs CRT	3	725	QMH-95Adj+, Guangzhou 2006, NPC 0502
CRT-AC vs IC-RT-AC	1	332	Shanghai 2004
CRT-AC vs RT	7	1379	INT-0099, QMH-95Comp5, SQNP01, NPC-9901, NPC-9902CF, NPC-9902AF, Guangzhou 2002-01
CRT-AC vs RT-AC	1	111	QMH95
CRT vs RT	4	806	PWHQEH-94, QMH-95Conc, Guangzhou 2001, Guangzhou 2003
CRT vs RT-AC	1	110	QMH95
ICtax(-)-CRT vs CRT	3	1435	Guangzhou 2008, TCOG 1303, Guangzhou 2013
ICtax(-)-CRT vs CRT-AC	3	802	NPC 0501AFr, NPC 0501CFnr, NPC 0501CFr
ICtax(-)-CRT vs IC-RT	2	917	VUMCA-95, Guangzhou 2002-02
IC-RT-AC vs RT	1	77	PWH 88
IC-RT vs RT	3	753	AOCOA, VUMCA-89, Japan-91
ICtax(+)-CRT vs CRT	5	944	NPC008, HeCOG, NCC 0901, GORTEC 2006-02, Guangzhou 2011
RT-AC vs RT	2	267	TCOG-94, QMH-95Adj

Références et caractéristiques des essais en annexe : voir tableau S12, en annexe.

5.3 Analyse

Le réseau thérapeutique de la méta-analyse MAC-NPC3 comporte donc 28 essais et 8 214 patients, répartis dans 36 comparaisons et 8 modalités de traitement. La méta-analyse en réseau a été réalisée selon la même méthodologie que celle que a été décrite dans le paragraphe 2.2 *Méthodologie des méta-analyses en réseau* et la différence de survie moyenne restreinte appliquée à la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 a de nouveau été utilisée. Des analyses exploratoires complémentaires ont été réalisées dans cette partie comme l'analyse multi-composant décrite par G. Rücker²⁵⁹ et l'analyse de l'effet pronostic de l'âge qui a été réalisée avec l'aide de E. Ollier ; elles seront détaillées dans un paragraphe spécifique expliquant les méthodes et les résultats.

5.3.1 Survie globale

Parmi les 8 214 patients, 3 073 sont décédés (37,4%). Les résultats complets sont présentés dans la *league table* du **Tableau 14**. Les trois traitements qui ont eu la meilleure efficacité sur la survie globale étaient ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC, avec des P-scores respectifs de 92%, 87% et 72% (**Tableau 15**). Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,18$), mais le résultat du test d'incohérence était limite ($p=0,10$). L'hypothèse de proportionnalité des risques était valide dans chaque branche de comparaison de traitements. Les HR avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) par rapport à la radio-chimiothérapie concomitante étaient pour ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC, respectivement, de 0,75 [0,59-0,96] ; 0,81 [0,69-0,95] et 0,88 [0,75-1,04]. ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT ont des résultats significativement meilleurs que CRT mais ce n'était pas le cas pour CRT-AC. Il n'y avait pas de différence entre les trois meilleurs traitements : les HR (IC 95%) de ICtax(+)-CRT comparé à ICtax(-)-CRT et CRT-AC étaient respectivement de 0,93 [0,70-1,25] et 0,85 [0,64-1,15] ; et le HR (IC 95%) de ICtax(-)-CRT comparé à CRT-AC était 0,92 [0,77-1,09]. Les résultats avec le *restricted mean survival time difference* (rmstD, **Tableau 16**) ont montré des résultats similaires avec les trois meilleures modalités de traitement qui étaient identiques : ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC avec des P-scores respectifs de 95%, 79% et 63%. Comparativement à la radio-chimiothérapie concomitante, le rmstD en mois (IC 95%) à $t^*= 5$ ans pour ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC étaient respectivement de 3,13 [0,59 ; 5,67] ; 1,43 [-0,44 ; 3,30] et 0,63 [-1,30 ; 2,57].

Tableau 14 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le HR des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,08 ; hétérogénéité (*within design*) p=0,18 ; incohérence (*between designs*) p=0,10.

ICtax(+)-CRT (1)			0,75 [0,57-0,99]				
0,93 [0,70-1,25]	ICtax(-)-CRT (2)	0,84 [0,56-1,24]	0,70 [0,53-0,92]	0,93 [0,77-1,12]			
0,85 [0,64-1,15]	0,92 [0,77-1,09]	CRT-AC (3)	0,83 [0,62-1,10]		0,87* [0,55-1,38]	0,63* [0,34-1,15]	0,68 [0,59-0,79]
0,75 [0,59-0,96]	0,81 [0,69-0,95]	0,88 [0,75-1,04]	CRT (4)			0,94* [0,54-1,65]	0,65 [0,44-0,96]
0,75 [0,55-1,02]	0,80 [0,69-0,94]	0,88 [0,72-1,06]	0,99 [0,82-1,21]	IC-RT (5)			0,97 [0,78-1,20]
0,65 [0,40-1,06]	0,70 [0,46-1,07]	0,77 [0,52-1,13]	0,87 [0,57-1,32]	0,87 [0,57-1,34]	IC-RT-AC (6)		1,30* [0,62-2,73]
0,62 [0,41-0,93]	0,66 [0,48-0,93]	0,72 [0,53-0,99]	0,82 [0,59-1,13]	0,83 [0,59-1,16]	0,95 [0,58-1,55]	RT-AC (7)	0,99 [0,72-1,36]
0,60 [0,45-0,80]	0,64 [0,54-0,76]	0,70 [0,62-0,80]	0,80 [0,68-0,93]	0,80 [0,67-0,95]	0,92 [0,61-1,37]	0,97 [0,72-1,30]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

Tableau 15 - Résumé des résultats pour les critères de jugement principaux d'efficacité pour la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

	Survie globale		Survie sans progression		Contrôle loco-régional		Contrôle métastatique	
<i>Données de traitement</i>	28 essais 36 comparaisons 8 214 patients 3 073 évènements		28 essais 36 comparaisons 8 214 patients 3 736 évènements		27 essais 35 comparaisons 8 057 patients 1 308 évènements		28 essais 36 comparaisons 8 161 patients 1 698 évènements	
<i>P value globale</i>	0,08		0,45		0,84		0,32	
<i>P value hétérogénéité</i>	0,18		0,35		0,70		0,45	
<i>P value incohérence</i>	0,10		0,60		0,84		0,21	
	HR (IC 95%)	p-score, %	HR (IC 95%)	p-score, %	HR (IC 95%)	p-score, %	HR (IC 95%)	p-score, %
<i>CRT</i>	référence	46,3	référence	34	référence	25	référence	40
<i>ICtax(+)-CRT</i>	0,75 [0,59-0,96]	92	0,72 [0,58-0,89]	89	0,89 [0,62-1,28]	45	0,62 [0,45-0,82]	92
<i>ICtax(-)-CRT</i>	0,81 [0,69-0,95]	87	0,72 [0,62-0,83]	92	0,80 [0,63-1,01]	65	0,67 [0,55-0,82]	88
<i>CRT-AC</i>	0,88 [0,75-1,04]	72	0,83 [0,71-0,97]	69	0,74 [0,56-0,99]	74	0,85 [0,68-1,06]	59
<i>IC-RT</i>	1,01 [0,83-1,22]	45,7	0,89 [0,75-1,06]	56	0,96 [0,73-1,27]	32	0,77 [0,59-1,01]	70
<i>IC-RT-AC</i>	1,15 [0,76-1,75]	28	1,09 [0,76-1,56]	25	0,62 [0,35-1,10]	85	1,56 [0,94-2,59]	7
<i>RT-AC</i>	1,22 [0,88-1,68]	18	1,05 [0,77-1,44]	29	0,75 [0,43-1,32]	66	1,15 [0,71-1,84]	30
<i>RT</i>	1,26 [1,08-1,47]	11	1,24 [1,08-1,43]	5	1,13 [0,88-1,44]	7	1,35 [1,09-1,66]	14

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées.

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Tableau 16 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau avec les *rmstD* ($t^*= 5$ ans) et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie globale.

Comme convention, les cases contiennent le *rmstD* [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le *rmstD* des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

rmstD : test global de Cochran $p=0,02$; hétérogénéité (*within design*) $p=0,02$; incohérence (*between designs*) $p=0,24$.

ICtax(+)-CRT (1)			3,49 [0,33; 6,66]				
1,70 [-1,46; 4,86]	ICtax(-)-CRT (2)	1,30 [-2,68; 5,27]	2,12 [-0,76; 3,49]	-0,66 [-3,08; 1,76]			
2,49 [-0,70; 5,69]	0,80 [-1,22; 2,82]	CRT-AC (3)	0,21 [-2,40; 2,82]		0,32* [-1,78; 2,41]	5,03* [-0,88; 10,93]	4,56 [2,04; 7,08]
3,13 [0,59; 5,67]	1,43 [-0,44; 3,30]	0,63 [-1,30; 2,57]	CRT (4)			4,42* [-1,40; 10,23]	3,17 [0,91; 5,43]
3,12 [-0,72; 6,97]	1,43 [-1,22; 4,07]	0,63 [-2,28; 3,54]	0,00 [-2,89; 2,89]	IC-RT (5)			0,66 [-2,40; 3,73]
3,68 [-1,06; 8,42]	1,98 [-2,07; 6,04]	1,19 [-2,38; 4,75]	0,56 [-3,44; 4,56]	0,56 [-3,98; 5,10]	IC-RT-AC (6)		-3,28* [-12,56; 6,01]
7,91 [2,56; 13,25]	6,21 [1,35; 11,07]	5,41 [0,73; 10,10]	4,78 [0,08; 9,49]	4,78 [-0,42; 9,99]	4,23 [-1,61; 10,06]	RT-AC (7)	-2,40 [-6,89; 2,10]
6,17 [2,99; 9,34]	4,47 [2,28; 6,66]	3,67 [1,87; 5,47]	3,04 [1,13; 4,94]	3,04 [0,33; 5,76]	2,48 [-1,40; 6,37]	-1,74 [-6,30; 2,82]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

5.3.2 Survie sans progression, contrôle loco-régional et métastatique

La rechute métastatique est l'évènement le plus fréquent pour la survie sans progression avec 1 698 évènements (45,5% des évènements) suivi par les rechutes loco-régionales avec 1 308 évènements (35,0% des évènements) et enfin 730 décès liés au cancer sans progression ou non liés au cancer (19,5% des évènements).

Les résultats de la survie sans progression (**Tableau 15**, **Tableau S16** en annexe) sont en accord avec la survie globale. Il n'y avait aucune hétérogénéité ($p=0,35$) ni incohérence ($p=0,60$). Les trois meilleurs traitements étaient les mêmes que pour la survie globale, ICtax(-)-CRT étant le plus efficace, avec un P-score de 92%, suivi ICtax(+)-CRT et CRT-AC, avec des P-scores respectifs de 89% et 69%. Pour la survie sans progression, les HR (IC 95%) pour ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC par rapport à CRT étaient tous statistiquement significatifs, avec des valeurs respectives de 0,72 [0,58-0,89] ; 0,72 [0,62-0,83] et 0,83 [0,71-0,97]. La **Figure 12** représente une évaluation graphique des comparaisons directes avec les résultats de la méta-analyse standard et de la méta-analyse en réseau pour la survie globale et la survie sans progression. Cela permet de comprendre sur quels essais reposent les résultats de la méta-analyse en réseau et quel est le poids de l'information directe et indirecte dans les résultats. Pour la survie sans progression, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas valide dans quatre comparaisons : RT vs CRT-AC, RT vs CRT, ICtax(+)-CRT vs CRT et ICtax(-)-CRT vs CRT-AC. Les essais pour lesquels la non-proportionnalité des risques a été constatée dans ces comparaisons sont les essais INT-0099²⁴⁶, Guangzhou 2001²⁴⁴, NCC0901²⁵¹, NPC 008²³⁶ et NPC 0501 CFr²⁵⁷. Les résultats avec le rmstD ont montré des résultats similaires avec les trois mêmes traitements qui ont la meilleure efficacité : ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT, et CRT-AC avec des P-scores respectifs de 96%, 85%, et 63%. Comparativement à la chimio-radiothérapie, le rmstD en mois (IC 95%) pour la survie sans progression avec $t^*= 5$ ans pour ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et CRT-AC, étaient respectivement de 5,71 [2,41 ; 9,01], 3,74 [1,34 ; 6,13] et 1,91 [-0,57 ; 4,40]. Les résultats de la méta-analyse de réseau avec le rmstD pour ce critère de jugement sont présentés dans le **Tableau S17**, en annexe).

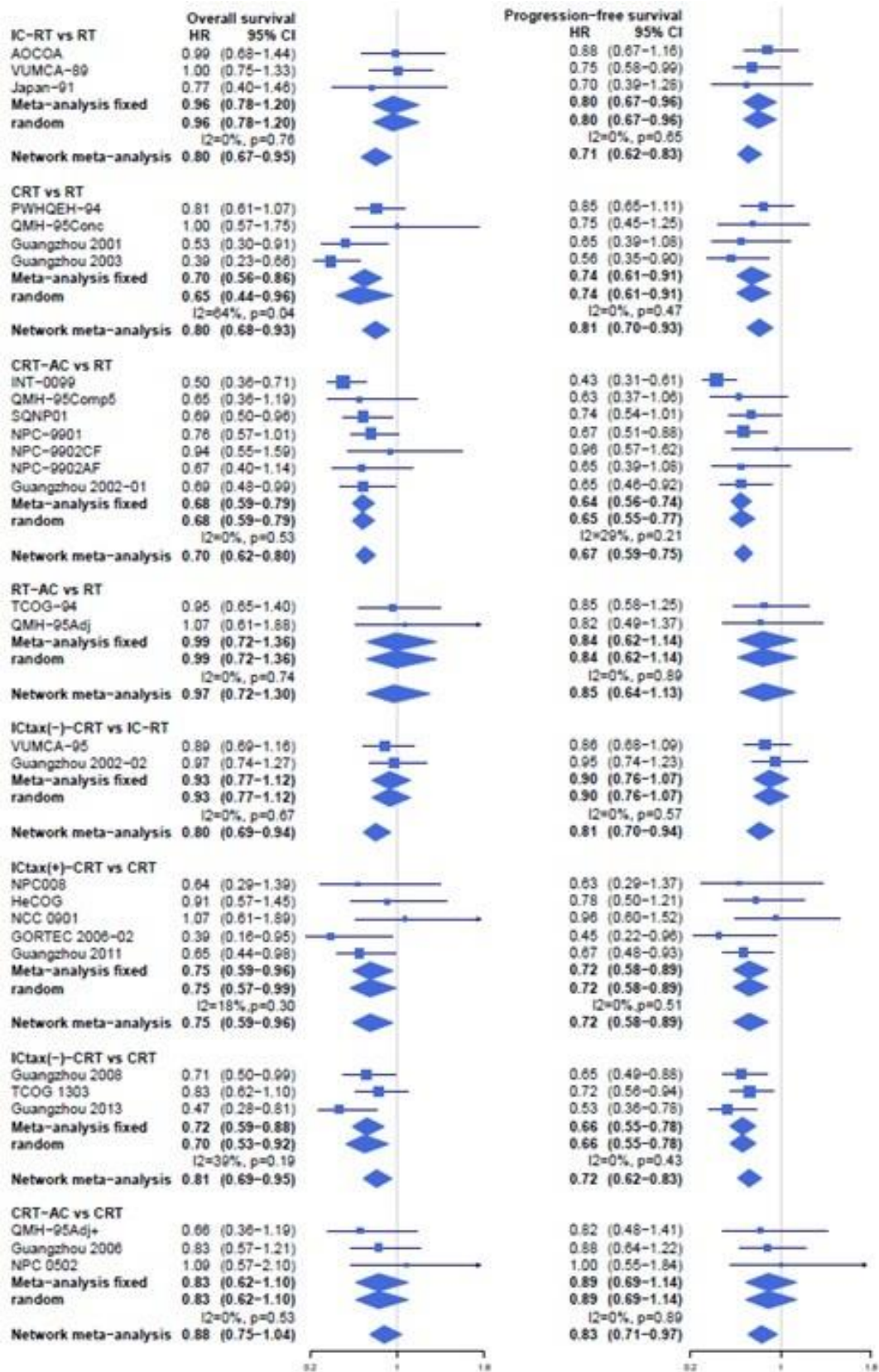


Figure 12 - Forest plot pour la survie globale (à gauche) et la survie sans progression (à droite), montrant les résultats des comparaisons directes et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

HR<1 est en faveur du premier traitement mentionné dans le titre (par exemple, IC-RT pour la comparaison IC-RT vs RT).

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

L'analyse de contrôle loco-régional a été réalisée après l'exclusion de l'essai NPC 0502²⁶⁰ du fait de l'absence d'évènements. Quelques patients ont été exclus des essais Guangzhou 2002-02²³⁷, Guangzhou 2003²⁴³, HeCOG²⁶¹ et INT-0099²⁴⁶ du fait de l'absence d'information pour le contrôle loco-régional et métastatique.

Les trois meilleurs traitements pour le contrôle loco-régional étaient IC-RT-AC, CRT-AC et RT-AC, avec des P-scores respectifs de 85%, 74% et 66% (**Tableau 15**). Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,70$) ni d'incohérence ($p=0,84$) pour ce critère de jugement. La comparaison entre CRT-AC et CRT a montré une différence significative en faveur de CRT-AC, avec un HR (IC 95%) de 0,74 [0,59-0,99] (**Tableau S18**, en annexe). Comparativement à la chimio-radiothérapie, les trois traitements suivants ont des résultats significatifs : IC-RT-AC, CRT-AC et ICtax(-)-CRT avec des HR (IC à 95%) respectifs de 0,55 [0,32-0,95] ; 0,66 [0,53-0,82] et 0,71 [0,55-0,91].

En ce qui concerne le contrôle métastatique (**Tableau 15**), les trois meilleurs traitements étaient ICtax(+)-CRT, ICtax(-)-CRT et IC-RT, avec des P-scores respectifs de 92%, 88% et 70%. Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,45$) ni d'incohérence ($p=0,21$). La comparaison de ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT à la chimio-radiothérapie a montré une différence significative, avec des HR (IC 95%) respectifs de 0,62 [0,45-0,84] et 0,67 [0,55-0,82] (**Tableau S19**, en annexe).

5.3.3 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité pour la survie globale ont été prévues dans le protocole comme suit :

- après l'exclusion des deux essais *outliers* dans la méta-analyse standard (INT-0099²⁴⁶ et Guangzhou 2003²⁶²),
- après exclusion des essais avec des chimiothérapies non actuelles (Vincristine, Bleomycine, Floxuridine, Methotrexate, Oxaliplatine, Epirubicine) et deux modalités de traitement isolées (IC-RT et RT-AC), correspondant aux essais suivants :
 - QMH-95^{234,258}, Guangzhou 2001²⁶³, VUMCA-89²⁶⁴, AOCOA²⁶⁵, Japan-91²⁶⁶, TCOG-94²⁶⁷, TCOG 1303²⁵³, HeCOG²⁶¹, Guangzhou 2002-02²⁶⁸, VUMCA-95 (non publié)
- après exclusion d'essais sur la base de facteurs de faible qualité (4 analyses distinctes pour chacun des 4 facteurs), définis comme tel :
 - o moins de 100 patients (PWH-88²⁶⁹, Japan-91²⁶⁶, NPC008²³⁶ et GORTEC 2006-02²⁵²),
 - o suivi de moins de 5 ans (PWH-88²⁶⁹, GORTEC 2006-02²⁵² et Guangzhou 2013²⁵⁶),
 - o date de randomisation inconnue (TCOG 1303²⁵³),
 - o utilisation d'une enveloppe scellée pour la randomisation (PWH-88²⁶⁹, PWHQEH-94²⁴², QMH-95^{234,258}, NPC-9901²⁴⁰, NPC-9902²⁷⁰, Guangzhou 2001²⁶³, Guangzhou

2002-01²⁴¹, Guangzhou 2002-02²⁶⁸, Guangzhou 2003²⁶², Guangzhou 2006²⁴⁵, Shanghai 2004²⁷¹, Guangzhou 2011²⁵⁴, Guangzhou 2008²⁵⁵, NPC 0501²⁵⁷).

D'autres analyses de sensibilité ont été demandées par le groupe MAC-NPC lors de la réunion d'investigateurs : regroupement des modalités ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT ; exclusion de l'essai NPC 0502²⁶⁰ (en raison de plusieurs traitements loco-régionaux) et exclusion du QMH-95^{234,258} (essai multi-bras et où certains patients ont été traités avec un *split course* et de l'hypofractionnement modéré).

Pour la survie globale, après exclusion des essais *outliers*, il n'y avait plus d'incohérence ($p=0,32$) et les mêmes traitements avaient les meilleurs P-score sans modification d'ordre de classement. Lorsque tous les types de CT d'induction ont été regroupés, la CT d'induction suivie de chimio-radiothérapie est restée classée première et chimio-radiothérapie suivie de CT adjuvante seconde avec un HR (IC 95%) non significatif de 0,91 [0,76-1,07] en faveur de l'induction. Après exclusion des chimiothérapies non actuelles et des modalités de traitement isolées, l'ICtax(-)-CRT s'est classé premier, suivi de l'ICtax(+)-CRT et du CRT-AC, avec des P-scores respectifs de 90%, 87% et 55%. Pour toutes les analyses de sensibilité, ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT se sont classés en première ou seconde position, sauf après exclusion des essais utilisant une enveloppe scellée pour la randomisation, où CRT-AC s'est classé en première position. Les résultats de ces analyses de sensibilité sont présentés dans le **Tableau 17**.

Pour la survie sans progression, le contrôle loco-régional et le contrôle métastatique, les analyses de sensibilité ont été restreintes à l'exclusion des essais *outliers*, à l'exclusion des chimiothérapies non actuelles et des modalités de traitement isolées, au regroupement des CT d'induction et à l'exclusion des essais avec un suivi de moins de 5 ans. Les résultats de ces critères de jugement étaient robustes avec ces analyses de sensibilité (**Tableaux S20, S21 et S22** en annexe).

Tableau 17 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie globale de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

	Survie globale	Sept modalités	Exclusion des essais avec de vieilles drogues & des modalités de traitement isolées	Exclusion des essais <i>outliers</i>	Exclusion des essais avec de vieilles drogues & des <i>outliers</i>	Exclusion des essais avec un suivi < 5 ans	Exclusion de l'essai QMH-95	Exclusion des essais avec moins de 100 patients	Exclusion des essais randomisés avec enveloppes	Exclusion des essais sans date de randomisation	Exclusion de l'essai NPC 0502
Données de traitement	28 essais 8 214 pts 3 073 evts	Regroupement ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT	18 essais 5 426 pts 1 797 evts	26 essais 7 791 pts 2 880 evts	19 essais 5 003 pts 1 604 evts	25 essais 7 574 pts 2 971 evts	27 essais 7 992 pts 2 981 evts	24 essais 7 909 pts 2 962 evts	14 essais 3 361 pts 1 398 evts	27 essais 7 735 pts 2 887 evts	27 essais 8 110 pts 3 037 evts
P value globale	0,08	0,10	0,12	0,45	0,57	0,18	0,05	0,06	0,10	0,06	0,07
P value hétérogénéité	0,18	0,22	0,08	0,51	0,45	0,30	0,18	0,17	0,20	0,20	0,15
P value incohérence	0,10	0,09	0,48	0,32	0,69	0,15	0,03	0,08	0,06	0,06	0,10
CRT , p-score, %	46,3	52	42	40	35	47	48	44	27	46	45
ICtax(+)-CRT , p-score, %	92	/	87	89	85	88	93	81	64	91	91
HR (IC 95%)	0,75 [0,59-0,96]	/	0,70 [0,50-0,97]	0,75 [0,59-0,96]	0,70 [0,53-0,93]	0,80 [0,62-1,03]	0,75 [0,59-0,96]	0,82 [0,63-1,07]	0,82 [0,60-1,11]	0,75 [0,59-0,96]	0,75 [0,59-0,96]
ICtax(-)-CRT , p-score, %	87	97	90	88	91	82	87	87	74	87	87
HR (IC 95%)	0,81 [0,69-0,95]	0,79 [0,69-0,91]	0,69 [0,53-0,91]	0,79 [0,67-0,93]	0,67 [0,54-0,84]	0,85 [0,72-1,01]	0,82 [0,70-0,97]	0,81 [0,69-0,95]	0,79 [0,62-1,00]	0,80 [0,66-0,97]	0,80 [0,68-0,95]
CRT-AC , p-score, %	72	81	55	71	59	72	69	73	93	72	73
HR (IC 95%)	0,88 [0,75-1,04]	0,87 [0,74-1,03]	0,92 [0,73-1,17]	0,87 [0,73-1,03]	0,87 [0,71-1,06]	0,90 [0,76-1,06]	0,91 [0,76-1,08]	0,88 [0,74-1,04]	0,66 [0,45-0,98]	0,88 [0,74-1,05]	0,87 [0,73-1,03]
IC-RT , p-score, %	45,7	54	/	50	/	39	44	43	39	47	46
HR (IC 95%)	1,01 [0,83-1,22]	0,99 [0,82-1,19]	/	0,95 [0,78-1,16]	/	1,05 [0,86-1,28]	1,02 [0,84-1,25]	1,01 [0,83-1,23]	0,95 [0,69-1,32]	1,00 [0,81-1,23]	1,00 [0,82-1,22]
IC-RT-AC , p-score, %	28	32	20	27	21	46	26	47	/	28	29
HR (IC 95%)	1,15 [0,76-1,75]	1,14 [0,75-1,73]	1,25 [0,76-2,06]	1,11 [0,73-1,69]	1,12 [0,73-1,73]	1,03 [0,63-1,68]	1,18 [0,78-1,80]	1,01 [0,62-1,63]	/	1,15 [0,75-1,75]	1,14 [0,75-1,73]
RT-AC , p-score, %	18	21	/	21	/	16	22	16	34	18	18
HR (IC 95%)	1,22 [0,88-1,68]	1,21 [0,88-1,67]	/	1,14 [0,82-1,58]	/	1,24 [0,90-1,72]	1,23 [0,81-1,86]	1,22 [0,88-1,69]	0,99 [0,59-1,68]	1,21 [0,88-1,68]	1,21 [0,87-1,67]
RT , p-score, %	11	13	7	14	9	8	11	9	20	11	11
HR (IC 95%)	1,26 [1,08-1,47]	1,25 [1,07-1,45]	1,38 [1,08-1,76]	1,15 [0,98-1,35]	1,19 [0,96-1,46]	1,29 [1,10-1,51]	1,29 [1,09-1,52]	1,26 [1,08-1,48]	1,04 [0,73-1,49]	1,25 [1,07-1,47]	1,25 [1,06-1,46]

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs. Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; evts : évènements ; IC : chimiothérapie d'induction ; pts : patients ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

5.3.4 Méta-analyse en réseau par composantes

La statisticienne G. Rücker fait partie du groupe collaboratif MAC-NPC et lors d'échanges sur des résultats préliminaires de cette méta-analyse en réseau, elle nous a fait part d'une fonctionnalité existante dans le package qu'elle a développé pour la réalisation de méta-analyses en réseau fréquentistes, qui pourrait s'appliquer au réseau MAC-NPC. Il s'agit d'un modèle de méta-analyse en réseau par composantes, dont les caractéristiques sont détaillées dans l'article publié par G. Rücker et al.²⁵⁹. En résumé, elle part du constat que dans certains réseaux, les traitements comparés peuvent être complexes, et notamment certains traitements peuvent être des combinaisons d'autres traitements ou avoir des composantes communes. Cette notion de composante n'est pas utilisée dans une méta-analyse en réseau standard, puisque tous les traitements existants (uniques ou combinés) sont des nœuds différents. Cependant, il est parfois possible et intéressant d'utiliser un modèle alternatif utilisant l'information selon laquelle certains traitements sont des combinaisons de composantes communes. Ce genre modèle, de type additif, suppose que l'effet d'un traitement combiné de deux composantes A et B est la somme des effets de A et B. Cela peut facilement être étendu aux traitements comportant plus de deux composantes. Dans le réseau, cela a pour implication que les composantes égales s'annulent dans les comparaisons.

Nous avons appliqué ce type de modèle à une situation simplifiée de notre réseau correspondant à une analyse de sensibilité pour la survie globale excluant les chimiothérapies non actuelles, les modalités de traitement isolées et les essais *outliers* (exclusion de 12 essais : QMH-95^{234,258}, Guangzhou 2001²⁴⁴, VUMCA 89²³⁸, ACOA²⁶⁵, Japan-91²⁶⁶, TCOG-94²⁶⁷, TCOG 1303²⁵³, HeCOG²⁶¹, Guangzhou 2002-02²⁶⁸, VUMCA-95 (non publié), Guangzhou 2003²⁶² et INT-0099²⁴⁶). Il restait donc 16 essais, correspondant à 19 comparaisons, 5 modalités des traitement (RT, CRT, CRT-AC, IC-CRT, IC-RT-AC), 7 types de comparaisons directes, 5 003 patients et 1 604 décès. Ce choix a été fait pour avoir une séquence de traitement relativement homogène dans ce contexte d'analyse exploratoire.

Ainsi, quatre composantes ont pu être individualisées pour nos cinq modalités de traitement correspondant à : une RT (A), une CT concomitante (B), une CT d'induction (C) et une CT adjuvante (D). Une méta-analyse en réseau à effets fixes a été réalisée classiquement puis une méta-analyse en réseau par composantes. Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,51$) ni d'incohérence ($p=0,74$) dans ce réseau et pour le modèle par composante il n'y avait pas d'hétérogénéité ($p=0,64$). Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau présentant l'efficacité propre de chaque composante (**Tableau 18**) et d'un tableau comparatif des résultats des deux types de méta-analyses en réseau (**Tableau 19**).

Tableau 18 - Tableau présentant l'efficacité propre de chaque composante en comparaison à la radiothérapie seule.

	Composante	
	HR (IC 95%)	p-valeur
RT (A)	référence	
CT concomitante (B)	0,77 [0,64-0,92]	< 0,001
CT d'induction (C)	0,74 [0,63-0,87]	< 0,001
CT adjuvante (D)	0,95 [0,80-1,13]	0,56

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; RT : radiothérapie

Tableau 19 - Tableau comparant les résultats d'une méta-analyse en réseau classique à ceux d'une méta-analyse en réseau par composantes avec un modèle additif.

	Méta-analyse en réseau	Modèle additif
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
RT (A)	référence	référence
CRT (A+B)	0,83 [0,69-1,03]	0,77 [0,64-0,92]
IC-CRT (A+B+C)	0,57 [0,45-0,72]	0,57 [0,45-0,72]
CRT-AC (A+B+D)	0,73 [0,63-0,85]	0,72 [0,63-0,84]
IC-RT-AC (A+C+D)	0,95 [0,63-1,42]	0,70 [0,55-0,90]

Cette analyse par composante montre que toutes les modalités de traitement ont un effet significativement meilleur que la radiothérapie seule alors qu'avec l'analyse classique, seuls IC-CRT et CRT-AC ont un effet significativement meilleur que la radiothérapie, ce qui n'est pas le cas pour IC-RT-AC. Lorsque l'on s'intéresse à l'effet propre de chaque composante par rapport à la radiothérapie, la CT concomitante et la CT d'induction ont des résultats statistiquement significatifs, ce qui n'est pas le cas pour la CT adjuvante (**Tableau 18**).

5.3.5 Analyse de l'effet pronostic de l'âge

Dans la méta-analyse standard, il a été mis en évidence un effet prédictif de l'âge sur l'effet du traitement dans une analyse de sous-groupe sur les nouvelles molécules. Nous avons donc cherché à prendre en compte l'effet de l'âge dans la méta-analyse en réseau même si la population est un peu différente puisque nous avons utilisé les données individuelles de tous les essais inclus dans la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 (deux essais supplémentaires par rapport à la méta-analyse classique). Nous avons réalisé un modèle de Cox pour la méta-analyse en réseau en une étape, à partir des données individuelles des patients, en prenant en compte l'âge, avec deux types de modélisation :

1. modèle avec effets fixes avec stratification sur l'essai et ajustement sur l'âge
2. modèle avec effets aléatoires sur l'essai et ajustement sur l'âge

La variable « âge » a été centrée sur l'âge moyen des patients inclus dans la méta-analyse en réseau (ici, 46 ans) et modélisée de manière continue (en années). Pour chaque modélisation l'effet de l'âge a été estimé sur le risque de base et sur l'effet de chacun des traitements avec la modalité « radiothérapie » comme référence. Les données individuelles de 8 patients n'ont pas pu être prises en compte car la variable âge était manquante. Le modèle n'a pas été ajusté sur d'autres covariables possiblement pronostiques mais a été ajusté sur la variable « essai » pour prendre en compte des différences potentielles entre les populations des différents essais.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 20**. On retrouve comme attendu un effet propre de l'âge avec un HR (IC 95%) de 1,033 (1,029-1,038) par an. On ne retrouve pas d'interaction âge/traitement statistiquement significative sauf pour la modalité IC-RT-AC. Les résultats des trois modèles sont très proches sauf pour la modalité de traitement IC-RT-AC qui est la seule modalité à avoir une interaction significative âge/traitement. Pour cette modalité le HR obtenu avec notre NMA fréquentiste est de 0,92 alors que ceux obtenus avec les modèles de Cox prenant en compte l'âge sont de 0,79 et 0,77 (pour un patient âgé de 46 ans, selon si modèle à effets fixes ou aléatoires) ; cependant ils sont tous non significatifs. D'après cette analyse, la modalité de traitement IC-RT-AC serait donc plus bénéfique pour les patients les plus jeunes, et atteindrait l'efficacité de ICtax(+)-CRT pour les patients de moins de 40 ans. Cependant le faible nombre de patients, notamment de patients jeunes nous fait douter de la robustesse de cette analyse (respectivement 70 patients (20,7% de la population totale de l'essai) et 24 patients (31,2% de la population totale de l'essai) pour les essais Shanghai 2004²⁷¹ et PWH-88²⁶⁹ évaluant la modalité IC-RT-AC).

Tableau 20 - Comparaison des résultats obtenus avec la méta-analyse en réseau fréquentiste et avec la méta-analyse en réseau avec Cox prenant en compte l'âge, pour la survie globale.

	Survie globale					
	NMA fréquentiste		NMA Cox (effets fixes)		NMA Cox (effets aléatoires)	
Données de traitements	28 essais 8 214 patients 3 073 évènements		28 essais 8 206 patients 3 068 évènements		28 essais 8 206 patients 3 068 évènements	
Global Q test	p-value=0,08		/		/	
Hétérogénéité	p-value=0,18		/		/	
Incohérence	p-value=0,10		/		/	
HR (95% CI) Effet propre de de l'âge [§]	/		1,033 [1,029-1,038]		1,033 [1,029-1,038]	
	HR (IC 95%)	p-score (%)	HR* (IC 95%)	Interaction âge	HR* (IC 95%)	Interaction âge
RT	référence	11	référence	référence	référence	référence
ICtax(+)-CRT	0,60 [0,45-0,80]	92	0,62 [0,46-0,83]	0,996 [0,974-1,019]	0,60 [0,43-0,82]	0,996 [0,974-1,019]
ICtax(-)-CRT	0,64 [0,54-0,76]	87	0,66 [0,56-0,79]	1,001 [0,986-1,015]	0,63 [0,52-0,77]	1,001 [0,987-1,016]
CRT-AC	0,70 [0,62-0,80]	72	0,69 [0,61-0,79]	1,005 [0,995-1,015]	0,67 [0,58-0,77]	1,005 [0,995-1,015]
CRT	0,80 [0,68-0,93]	46,3	0,79 [0,67-0,93]	0,999 [0,987-1,012]	0,75 [0,63-0,90]	1,000 [0,987-1,012]
IC-RT	0,80 [0,67-0,95]	45,7	0,83 [0,70-0,99]	0,999 [0,988-1,010]	0,82 [0,68-1,00]	0,999 [0,989-1,010]
IC-RT-AC	0,92 [0,61-1,37]	28	0,79 [0,52-1,19]	1,039 [1,010-1,069]	0,77 [0,50-1,19]	1,039 [1,010-1,070]
RT-AC	0,97 [0,72-1,30]	18	0,98 [0,72-1,34]	1,004 [0,985-1,024]	0,97 [0,70-1,35]	1,004 [0,985-1,024]

[§] l'âge est codé en continue et en année, donc le HR est pour un an

* pour un patient âgé de 46 ans (car la variable âge a été centrée sur l'âge moyen de la population de la méta-analyse en réseau).

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs.

AC : chimiothérapie adjuvante, CRT : radio-chimiothérapie concomitante, IC : chimiothérapie d'induction, NMA : méta-analyse en réseau, RT : radiothérapie, tax : chimiothérapie basée sur les taxanes

5.4 Discussion

La mise à jour de cette méta-analyse en réseau sur données individuelles évaluant le rôle de la CT dans la prise en charge des cancers du nasopharynx nous donne des informations un peu différentes de la précédente méta-analyse en réseau. Ces conclusions peuvent être résumées comme suit. Premièrement, comme précédemment, les schémas contenant de la CT concomitante sont le plus souvent mieux classés que les schémas sans CT concomitante. Deuxièmement, lorsque l'on se concentre sur les schémas contenant des CT concomitantes, ceux avec l'ajout de la CT d'induction sont toujours mieux classés que ceux avec l'ajout de la CT adjuvante ou que ceux avec la CT concomitante seule. Néanmoins, les différences dans les comparaisons face à face n'étaient pas significatives entre la CT d'induction et la CT adjuvante. Troisièmement, l'avantage de la CT d'induction est plus important pour le contrôle métastatique et celui de la CT adjuvante est plus important pour le contrôle loco-régional. Quatrièmement, ces résultats étaient globalement cohérents entre les différents critères de jugement et robustes aux analyses de sensibilité.

Depuis la précédente méta-analyse en réseau, plusieurs essais ont été conduits pour déterminer l'efficacité de la CT d'induction dans la prise en charge des cancers du nasopharynx²⁵¹⁻²⁵⁷. Ainsi il a été possible de séparer deux types de CT d'induction, basés sur la présence de taxanes ou non, permettant de définir deux modalités de traitement : ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT. Les CT d'induction (avec ou sans taxanes) ont les meilleurs P-scores pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle métastatique avec des résultats significativement meilleurs que la radio-chimiothérapie concomitante. La modalité CRT-AC a toujours été classée après la modalité ICtax(+/-)-CRT sauf pour le contrôle loco-régional. Cependant, pour aucun critère de jugement, il n'y avait de différence significative pour les comparaisons de ICtax(+/-)-CRT avec CRT-AC sauf pour le contrôle métastatique avec un HR (IC 95%) de 0,79 [0,63-0,99] en faveur de ICtax(-)-CRT. Le regroupement des deux modalités de CT d'induction a été demandé par le groupe coopérateur car les résultats de (ICtax(+)-CRT) et de (ICtax(-)-CRT) étaient assez similaires. Cela a donc fait l'objet d'une analyse de sensibilité pour tous les critères de jugement et la modalité IC-CRT s'est classée première à chaque fois, sauf pour le contrôle loco-régional où elle se classait troisième. La seule différence entre ces deux modalités était à nouveau pour le contrôle métastatique où IC-CRT était significativement meilleure que CRT-AC avec un HR (IC 95%) de 0,78 [0,62-0,97].

Les résultats de la méta-analyse en réseau sont davantage influencés par les comparaisons directes que par les comparaisons indirectes et en ce qui concerne la comparaison de la CT

d'induction à la CT adjuvante, combinées à une radio-chimiothérapie, les résultats de l'essai NPC 0501²⁵⁷ ont un poids élevé dans les résultats de la méta-analyse en réseau. Cette étude a comparé directement plusieurs modalités de CT d'induction à la CT adjuvante, en association à une chimio-radiothérapie concomitante et la radiothérapie pouvait être standard ou accélérée. En raison de sa conception particulière (6 bras de traitement pour la double randomisation CT et RT et 3 bras pour la simple randomisation CT) et des protocoles de chimiothérapie utilisés (CT d'induction : association cisplatine et 5-Fluorouracile ou capecitabine ; CT concomitante : cisplatine et CT adjuvante : association cisplatine et 5-Fluorouracile), des précautions sont nécessaires pour interpréter les résultats de cet essai. En outre, un des intérêts des méta-analyses en réseau est de localiser où il manque de l'information dans le réseau et ainsi de permettre de générer des hypothèses pour de futurs essais. Dans le cas des carcinomes du nasopharynx, d'autres essais comparant les timings de CT d'induction versus adjuvante sont nécessaires. Il serait également utile d'avoir des essais comparant les différents protocoles de CT d'induction. En particulier, les résultats de l'essai Guangzhou 2013²⁵⁶ évaluant une CT d'induction de type Gemcitabine-Cisplatine ont convaincu les cliniciens mais ce schéma n'a pas été comparé à un schéma de type Tax-PF et cet essai manque de maturité avec un suivi inférieur à 5 ans. A notre connaissance, il existe un essai comparant les CT d'induction de type Gemcitabine-Cisplatine et Cisplatine-5-Fluorouracile (NCT03840421) mais aucun la comparant à l'association Tax-PF.

Ce travail a des points forts. Ils sont identiques à la méta-analyse en réseau des carcinomes épidermoïdes : utilisation des données individuelles de patients, qui ont été vérifiées et réanalysées par notre équipe, avec l'utilisation de risques compétitifs pour le contrôle loco-régional et métastatique ; utilisation de la méthode fréquentiste validée²⁰⁹, respect des hypothèses de la méta-analyse en réseau et robustesse des principaux résultats aux analyses de sensibilité. Les résultats obtenus pour la survie globale et la survie sans progression sont très similaires, ce qui était attendu puisqu'il a été montré que la survie sans progression est un *surrogate* de la survie globale⁹. De plus, nous avons réalisé des analyses exploratoires pour la prise en compte de l'interaction avec l'âge mise en évidence dans la méta-analyse classique et une méta-analyse en réseau par composante.

La première analyse exploratoire porte sur l'effet de l'âge et a permis de mettre en évidence un effet délétère de l'augmentation de l'âge dans la méta-analyse en réseau qui est significatif avec un HR à 1,03. Toutefois, il est vraisemblablement lié à un effet propre de l'âge et la seule interaction âge/traitement qui a été mise en évidence de façon significative concerne la modalité de traitement IC-RT-AC. La méthode utilisée est différente de celle utilisée pour l'analyse de l'efficacité des

traitements puisque la méthode fréquentiste en deux étapes ne permet pas de prendre en compte des covariables. La méthode de Cox a l'avantage d'être une méthode simple, prenant en compte l'âge à partir des données individuelles et en une seule étape. Elle permet également l'ajustement sur plusieurs covariables. Cependant il n'existe pas, pour le moment, de solution simple pour l'évaluation de l'hétérogénéité et de la cohérence dans le réseau et il n'a pas été développé de score permettant de classer les modalités de traitement comme le P-score en fréquentiste ou le SUCRA en bayésien. De plus, si l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée, l'utilisation du modèle de Cox n'est plus valable. Dans ce cas, l'utilisation du rmstD est à privilégier mais il n'est pas possible d'ajuster simplement sur des covariables (méthodes paramétriques ou semi-paramétriques existantes^{272,273}). Si cette analyse prenant en compte l'âge est vraie, alors ce traitement serait bénéfique aux sujets plus jeunes et une comparaison avec les standards dans une population jeune pourrait se discuter dans un essai prospectif. Cela pourrait dans une certaine mesure correspondre à la prise en charge de carcinome du nasopharynx en pédiatrie où les patients reçoivent une CT d'induction puis une radiothérapie seule si la réponse à la CT d'induction était bonne. Néanmoins, ces patients ne reçoivent pas de CT adjuvante.

La seconde analyse porte sur les composantes des différentes associations de traitement dans le réseau de traitements. Il est apparu, dans le sous-groupe d'essais où cette analyse a été réalisée, que la composante CT d'induction a les meilleurs résultats, suivie de la composante CT concomitante en comparaison à la radiothérapie. La composante CT adjuvante a des résultats non significatifs. La méthode utilisée est toujours une méta-analyse en réseau fréquentiste mais avec un modèle additif par composante spécifique. Cette approche par composante est intéressante puisqu'elle cherche à mettre en évidence quelle part de l'efficacité revient à chaque composante dans les associations de traitements. Toutefois, d'un point de vue clinique, connaître l'effet propre de chaque composante est peu intéressant surtout dans une situation comme celle du cancer du nasopharynx où toutes les associations ont été testées et où ce genre d'analyse exploratoire ne permet pas de générer de nouvelles hypothèses. Par ailleurs, cela considère que chaque composante a la même valeur, quelle que soit son association ou non à une autre composante. Or, il est connu que l'administration d'un timing de CT va nuire à l'administration du timing suivant, donc possiblement à son efficacité, ainsi lorsque l'on compare les modalités IC-CRT et IC-RT, le modèle considère les CT d'induction sont identiques et en déduit l'effet propre de la CT concomitante qui est en général incomplète ou à dose réduite après une CT d'induction. Il en est de même pour la CT adjuvante après CRT. D'ailleurs, dans l'essai Guangzhou 2006²⁴⁵ qui randomise l'ajout de CT adjuvante après une chimio-radiothérapie, on

n'observe pas d'amélioration ni de la survie globale, ni du contrôle loco-régional ou métastatique.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, les essais se déroulent sur une longue période de temps, de sorte que les patients peuvent avoir été traités avec de vieux schémas de CT ou avec une RT 2D ou 3D. Pour ce qui est des vieux schémas de CT, nous avons effectué une analyse de sensibilité en excluant les CT qui ne sont plus utilisées et les modalités de traitement isolées sans CT concomitante à la RT. Les résultats ont été globalement similaires à ceux de l'analyse principale, hormis que la modalité ICtax(-)-CRT était mieux classée que la modalité ICtax(+)-CRT pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle métastatique. De plus, les HR comparant ICtax(-)-CRT à CRT-AC étaient significatifs pour ces 3 critères de jugement, en faveur de l'induction. En ce qui concerne le contrôle loco-régional, la CT adjuvante a obtenu de meilleurs résultats mais qui n'étaient pas significatifs par rapport à la chimio-radiothérapie (HR= 0,77 [0,56-1,08]). Par ailleurs, nous n'avons aucune information sur la quantification de l'ADN de l'EBV ou sur la réponse à la CT d'induction et il est connu que ce sont des éléments clés dans la prise en charge des cancers du nasopharynx localement avancés^{260,274,275}.

En conclusion, l'actualisation de cette méta-analyse en réseau et l'intégration des essais les plus récents suggèrent l'efficacité des associations de CT d'induction avec radio-chimiothérapie concomitante et de l'association radio-chimiothérapie concomitante avec CT adjuvante. L'efficacité relative de ces deux associations ne permet pas de déterminer la supériorité de l'une par rapport à l'autre, hormis pour le contrôle métastatique où les résultats sont en faveur de la CT d'induction. Ces deux modalités de traitements devraient idéalement faire l'objet d'études plus approfondies dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Deux essais sont actuellement en cours ; le premier comparant une CT d'induction type TPF à une CT adjuvante type PF, avec dans les deux bras une CT concomitante avec du Cisplatine (NCT03306121). Le second compare une CT de type Paclitaxel-Cisplatine en induction versus adjuvant, associée à une radio-chimiothérapie avec du Cisplatine (NCT01797900).

Chapitre 6 – Discussion générale

6.1. Synthèse des résultats et apports de la thèse

6.1.1 Synthèse méthodologique

L'approche des méta-analyses en réseau présente des intérêts et nous semble pertinente pour :

- analyser des efficacités relatives de traitements à la lumière de l'ensemble des essais réalisés,
- gagner en puissance en « empruntant de la force » aux informations indirectes,
- permettre une estimation d'efficacité relative pour des comparaisons n'ayant que peu ou jamais été réalisées en pratique,
- classer les traitements selon leur efficacité relative et ainsi identifier le ou les traitements les plus prometteurs,
- générer des hypothèses et proposer de futurs essais thérapeutiques afin de les valider ou non.

Ainsi, nous avons réalisé plusieurs méta-analyses en réseau en utilisant les données individuelles des essais cliniques réalisés. Cela présente l'avantage de permettre de vérifier la qualité de la randomisation, de faire une analyse avec des données mises à jour par rapport à la publication et de vérifier l'intention de traiter¹⁷. En méta-analyse classique, l'utilisation des données individuelles est la référence²⁷⁶. Pour les méta-analyses en réseau, l'utilisation des données individuelles est considérée comme supérieure²⁷⁷. Cependant, actuellement, les méta-analyses en réseau sont souvent conduites sur données agrégées. Cela peut poser plusieurs problèmes, qui seront abordés dans le paragraphe 6.3. *Limites de la thèse*, alors que les données individuelles ont de nombreux avantages. Certains avantages sont communs aux méta-analyses classiques : tracer des courbes de survie stratifiées sur l'essai, étudier la variation de l'effet en fonction du temps (i.e. proportionnalité des effets), étudier les modalités de rechute, les causes de décès ou encore les toxicités (en homogénéisant leurs définitions) ou encore étudier l'interaction entre traitements et covariables telles que l'âge ou des marqueurs tumoraux. D'autres avantages sont plus spécifiques des méta-analyses en réseau, en particulier la prise en compte des covariables potentiellement modificatrices de l'effet du traitement, ou encore, la possibilité de procéder à des analyses sur des sous-populations, que l'on nomme analyses en cluster pour les méta-analyses en réseau (par exemple, une analyse en excluant les patients de plus de 70 ans). Pour les essais multi-bras, disposer des données individuelles permet de déterminer les différences d'effet et les écarts-types correspondants pour toutes les comparaisons entre chaque bras de traitement, ce qui n'est pas réalisé classiquement (on ne compare qu'au bras

de référence)²⁷⁸. Cela permet ainsi d'utiliser la méthode de repondération, décrite dans le paragraphe *2.2.3 Problèmes spécifiques aux essais multi-bras*.

L'utilisation de différents critères de jugement permet l'évaluation des modalités thérapeutiques en fonction de différents objectifs. La survie globale reste actuellement le *gold standard* pour l'évaluation de l'efficacité des traitements en oncologie. Cependant, la recherche clinique permet d'identifier des critères de jugement de substitution (en anglais, *surrogate markers*), et dans notre cas la survie sans progression est un critère de jugement de substitution de la survie globale dans les cancers du nasopharynx⁹ et la survie sans évènement est un critère de jugement de substitution pour les carcinomes épidermoïdes¹². Ensuite, l'analyse du contrôle loco-régional et du contrôle métastatique donne souvent des résultats différents puisque ces deux objectifs sont relativement différents et potentiellement compétitifs. Même s'il est relativement intuitif qu'on obtienne des résultats différents, le clinicien recherche si possible une modalité de traitement qui a d'excellents résultats pour ces deux critères. Toutefois, si ce sont des modalités différentes qui offrent les résultats les plus encourageants pour le contrôle loco-régional et le contrôle métastatique, avoir cette information peut permettre au clinicien d'adapter le traitement proposé au patient selon la situation clinique dans laquelle il se trouve. Il s'agit donc là d'un autre intérêt de l'utilisation de critères de jugement multiples en méta-analyse en réseau.

Par ailleurs, l'utilisation de différentes mesures des critères de jugement peut s'avérer utile pour le clinicien mais également pour le patient qui souhaite de plus en plus être informé. Ainsi, nous avons appliqué le rmstD à la méta-analyse en réseau MAC-NPC, montrant que cela était possible, que cela fournissait des résultats très similaires et que les différences étaient explicables. Ce rmstD donne un résultat quantitatif en mois ou années de vie gagnés par rapport à une autre modalité de traitement, ce qui est parfois plus facilement interprétable qu'un HR qui donne un résultat relatif. Le rmstD est de plus très parlant pour le patient, notamment par rapport au bénéfice absolu à un temps t , qui donne un pourcentage dont l'interprétation est moins aisée. Toujours dans l'optique de la personnalisation du traitement, cela donne un outil qualitatif supplémentaire au patient et au médecin pour prendre une décision éclairée de traitement. Enfin, les analyses médico-économiques ont besoin de la mesure d'un effet absolu pour être réalisées, ce qui est donc possible avec le rmstD mais pas avec le HR.

L'un des éléments les plus attrayants, mais mal compris de la méta-analyse en réseau est la possibilité de classer des traitements. Dans l'approche fréquentiste, le P-score est utilisé⁶⁸. Il permet

de classer chaque traitement selon sa probabilité cumulée d'être classé le meilleur. Ce classement est séduisant, en particulier pour les cliniciens car, en apparence, plus simple à interpréter que la *league table*. Cependant, il y a un risque que l'on mette en avant à tort ce classement alors que les effets des traitements ne sont pas significativement différents. Les décisions ne doivent donc pas être basées seulement sur ces classements de probabilité surtout quand les traitements n'ont pas été comparés directement²⁷⁹. Il est nécessaire de regarder le résultat des estimations, dans notre cas, des HR et leur intervalle de confiance pour renforcer ou modérer le classement des traitements. De plus, les résultats des différents critères de jugement et des analyses de sensibilité permettront d'étayer le classement et au final, de retenir le traitement le plus robuste.

6.1.2 Synthèse clinique

Pour les carcinomes épidermoïdes, l'association de RT hyperfractionnée avec CT concomitante apparaît au premier rang du classement pour la survie globale, la survie sans progression, le contrôle loco-régional et la survie liée au cancer. D'autres modalités ont des résultats intéressants, ce sont : la chimiothérapie d'induction de type TaxPF avec un traitement loco-régional avec ou sans CT concomitante ainsi que la RT accélérée avec CT concomitante. Bien que la réalité pratique et les toxicités aiguës compliquent la mise en œuvre de la RT hyperfractionnée avec CT concomitante, ce traitement nous paraît pouvoir être envisagé pour des patients en bon état général et dont la tumeur ne relève pas d'une chirurgie et n'est pas liée à l'HPV. Une chimiothérapie d'induction de type TaxPF doit également être envisagée avec des précautions : patient en bon état général et sans comorbidités et sous couvert de l'utilisation systématique de facteurs de croissance G-CSF. Concernant le contrôle métastatique, ce sont les modalités avec CT adjuvante qui sont le mieux classées dans notre méta-analyse en réseau. Toutefois, ces résultats sont à nuancer puisque nous ne disposons que du premier évènement entre la rechute loco-régionale ou métastatique ; que les patients sont censurés dans l'analyse du contrôle métastatique lors de la survenue de la rechute loco-régionale (améliorant artificiellement les résultats du contrôle métastatique) ; que ce sont des sub-HR qui ont été utilisés et que pour plusieurs essais le taux de rechute métastatique est inférieur à 5%, posant une question de qualité des données.

Pour les carcinomes du nasopharynx, on constate qu'avec l'ajout des essais les plus récents sur la chimiothérapie d'induction et avec l'actualisation d'un tiers des essais, les conclusions de cette méta-analyse en réseau sur données individuelles évoluent. Il apparaît que la CT d'induction en particulier basée sur les taxanes suivie de CRT soit mieux classée que la CT adjuvante précédée de CRT sans toutefois que les résultats de leur comparaison dans le réseau soient significativement différents

pour la survie globale et la survie sans progression. Il apparaît nécessaire que davantage d'essais comparant les différents schémas de CT d'induction soient réalisés (en particulier Gemcitabine – Cisplatine versus TaxPF) ainsi que des essais comparant la CT d'induction à la CT adjuvante en association avec une radio-chimiothérapie concomitante. Concernant le contrôle loco-régional, les modalités de traitement comprenant une CT adjuvante ont de meilleurs résultats alors que pour le contrôle métastatique, ce sont les modalités comprenant une CT d'induction qui ont les meilleurs résultats. A nouveau, ces résultats sont à nuancer puisque nous ne disposons que du premier évènement de rechute loco-régionale ou à distance. À l'heure actuelle, l'ajout d'une CT d'induction ou adjuvante est supérieur à la radio-chimiothérapie concomitante seule pour tous les critères de jugement analysés.

6.1.3 Intérêt des critères de jugement multiples

La survie globale est le critère de jugement principal de choix utilisé en oncologie. Toutefois, toutes les études utilisent des critères de jugement secondaires qui apportent des informations complémentaires et enrichissent les résultats des études. C'est également le cas en méta-analyses classiques et en réseau. Le recours aux données individuelles permet une standardisation des différents critères de jugement, qui varient parfois d'un essai à l'autre, ce qui a été réalisé et utilisé dans cette thèse.

L'analyse de plusieurs critères de jugement d'efficacité permet d'explorer la cohérence interne de l'étude et dans notre cas, de la méta-analyse en réseau. Lors de la conception du projet, il est espéré que ce soit le même traitement qui ait la meilleure efficacité pour tous les critères car cela facilite les conclusions à tirer du travail. Cependant, il arrive que ce ne soit pas le cas et l'analyse de ces résultats est intéressante. Une des explications peut être le mécanisme d'action des différents traitements. Par exemple, l'utilisation de chimiothérapie d'induction ou adjuvante peut permettre un meilleur contrôle métastatique alors que l'intensification du traitement local par une radiothérapie à fractionnement modifié peut permettre d'améliorer le contrôle local.

L'analyse des critères de jugement de toxicité est nécessaire en parallèle des données d'efficacité. En effet, un traitement pourrait être très efficace mais également très toxique rendant son utilisation difficile en pratique clinique. Cela a par exemple été le cas pour la chimiothérapie d'induction associant taxane, sel de platine et 5-fluorouracile (TaxPF) où des patients sont décédés de neutropénies fébriles avant que l'utilisation de G-CSF soit systématique pour éviter cela²⁸⁰. La réalisation de ces analyses est prévue pour les méta-analyses en réseau des carcinomes épidermoïdes et du nasopharynx, comme mentionné dans les protocoles. Cela n'a cependant pas pu

être réalisé dans le cadre de cette thèse du fait de l'absence de disponibilité de données vérifiées (elles ont été envoyées par les investigateurs mais le travail de vérification est en cours). De plus, les toxicités de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont le plus souvent différentes, donc elles n'ont pas été recueillies de manière homogène entre les essais. Cela rend le réseau incomplet et l'interprétation délicate. Cela est illustré pour les carcinomes épidermoïdes avec l'article de Liu et al.²⁸¹ présenté dans le paragraphe *6.2.4 Les méta-analyses en réseau en cancérologie ORL*.

D'autres paramètres sont de plus en plus utilisés et appliqués aux méta-analyses comme les analyses de coût-efficacité²⁶ (avec utilisation du rmstD) et les analyses de qualité de vie²⁸². Ce type de critères de jugement est de plus en plus regardé par les autorités de santé et sont importants à prendre en compte lorsque deux traitements montrent une efficacité et une toxicité similaire afin de choisir celui qui a le meilleur ratio coût-efficacité ou qui dégrade le moins la qualité de vie des patients.

6.2. Les méta-analyse en réseau dans la littérature

6.2.1 Méta-analyses en réseau sur données individuelles

Une grande majorité des méta-analyses en réseau est réalisée à partir de données publiées, sans avoir accès aux données individuelles. Une explication pourrait être que la quantité de données à recueillir est supérieure à celle des méta-analyses classiques et que l'on constate déjà qu'il en est de même pour ces dernières alors que la preuve de l'intérêt des données individuelles a été faite pour ce type de méta-analyse^{2,3}. Par ailleurs, il y a de plus en plus de barrières au partage de données, celles-ci sont censées protéger les patients. Cela rend plus complexe les démarches pour collecter les données individuelles des patients et cela est même parfois impossible, en particulier pour les essais menés par des industriels²⁸³. Un des atouts de notre équipe est d'avoir constitué des groupes collaborateurs au sein desquels les investigateurs acceptent de partager leurs données afin que les méta-analyses (standard et en réseau) puissent être réalisées avec les données individuelles des patients inclus dans les études qu'ils ont menées. Concernant les méta-analyses en réseau, il existe quelques publications de travaux avec données individuelles, sur le thème du cancer du col de l'utérus²⁸⁴ et de la polyarthrite rhumatoïde²⁸⁵, entre autres^{286,287}. Il existe davantage de travaux réalisant une méta-analyse en réseau en combinant des données individuelles et des données agrégées^{278,288-292}. Selon l'article publié cette année de Gao et al., seulement 21 méta-analyses en réseau d'essais contrôlés randomisés avec données individuelles ont été publiés jusqu'en juin 2019²⁹³. Parmi ces 21 méta-analyses en réseau, 11 utilisaient uniquement des données individuelles (52,4%), les autres combinaient données individuelles et agrégées. Dans l'étude sur la polyarthrite

rhumatoïde²⁸⁵, le recours aux données individuelles a permis d'inclure 12 essais sur 40 qui n'auraient pas pu être exploités sans cela, par manque de concordance entre les critères de jugement. Ce constat souligne la valeur des données individuelles des patients inclus dans les études pour pouvoir réaliser des analyses ultérieures et cela appuie la nécessité de rendre disponibles les données individuelles anonymisées des patients afin de maximiser les résultats de la recherche clinique^{294,295}. Au final, l'utilisation de données individuelles pour la réalisation de méta-analyses en réseau est recommandée par les experts du domaine, si elles sont disponibles et même si ce n'est que pour une partie des essais²⁸⁸. Enfin, malgré l'existence de recommandations du groupe PRISMA sur les méta-analyses sur données individuelles³ et sur les méta-analyses en réseau⁷; il semblerait utile que des recommandations soient écrites pour les méta-analyses en réseau sur données individuelles^{293,296}.

6.2.2 Approche fréquentiste ou bayésienne

Les méta-analyses en réseau se sont considérablement développées dans les quinze dernières années. La méta-analyse de type bayésienne est plus répandue (environ 60% des publications, dans le domaine de l'oncologie²⁹⁷) que l'approche fréquentiste. Ces deux approches diffèrent par leur méthodologie statistique, mais il est démontré qu'elles produisent des résultats similaires²⁹⁸⁻³⁰⁰. Dans notre équipe, ce travail a été réalisé pour la méta-analyse en réseau sur les cancers du nasopharynx MAC-NPC2, montrant également des résultats similaires⁵⁰. Le choix de l'une plutôt que l'autre dépend essentiellement des préférences de l'équipe impliquée.

L'approche bayésienne a été développée par Lu et Ades³⁰¹. Son utilisation prédomine en raison du développement initial de la technique de méta-analyse en réseau via une approche bayésienne, de la simplicité de programmation sur le logiciel Winbugs mais également via des packages R interfacés avec Winbugs, de sa flexibilité avec la possibilité de calculer des distributions a posteriori de paramètres déduits d'autres paramètres (comme des rapports des variances, ou le classement des traitements) et enfin de sa puissance lorsque les données sont complexes ou rares. L'approche bayésienne suppose qu'il existe plusieurs valeurs pour le paramètre et que l'on estimera donc sa loi de probabilité. L'estimation prend en compte les informations a priori et les données actuelles pour déterminer la distribution a posteriori, et traduit donc l'incertitude sur ce paramètre, conditionnellement aux données que l'on a, avec un intervalle de crédibilité. La définition de lois de distribution a priori peut influencer les résultats, une des raisons pour laquelle les lois de distribution utilisées sont souvent non informatives, ce qui peut paraître paradoxal mais se justifie quand les données disponibles sont importantes, comme dans notre cas⁶. L'utilisation de distributions a priori

informatives est intéressante quand les données sont peu nombreuses pour combler le manque de puissance mais en général des a priori non informatifs sont utilisés. Comme toujours, il convient de vérifier les hypothèses des modèles (convergence des chaînes de Markov, adéquation du modèle via le critère d'information de la déviance (DIC), robustesse des résultats en utilisant diverses distributions a priori).

L'approche fréquentiste, quant à elle, suppose qu'il existe une « vraie valeur » du paramètre que l'on cherche à estimer mais qu'il existe une probabilité de se « tromper ». Le terme fréquentiste s'applique à la plupart des méthodes statistiques traditionnelles. Cette approche calcule la probabilité que les données observées aient la même distribution que les valeurs hypothétiques des paramètres ; l'estimation est faite par une méthode proche du maximum de vraisemblance²⁷⁷. Cette approche de l'estimation des paramètres est plus indirecte que l'approche bayésienne⁶⁹. De plus, elle est restreinte aux données dont on dispose. D'autre part, un intérêt de l'approche fréquentiste est sa capacité à donner de manière plus simple une estimation de l'incohérence, et de la localiser le cas échéant. L'approche bayésienne a souvent été privilégiée par rapport à l'approche fréquentiste du fait de la possibilité d'établir un classement des traitements (SUCRA)⁶⁷. Cela est également possible dans l'approche fréquentiste avec le P-score, néanmoins, sans pouvoir pour l'instant fournir une estimation de l'incertitude de ce classement⁶⁸.

6.2.3 Les méta-analyse en réseau en oncologie

L'oncologie n'a pas échappé à l'essor des méta-analyses en réseau. La **Figure 2** met en évidence l'augmentation quasi exponentielle des publications de méta-analyses en réseau dans le domaine de l'oncologie. Là aussi, l'approche bayésienne est prédominante. La pertinence clinique et la qualité de ces méta-analyses en réseau sont assez variables. De plus, comme dans de nombreux domaines en recherche, tous les traitements disponibles n'ont pas été comparés entre eux pour de multiples raisons (manque de temps et/ou d'argent) et le nombre d'études comparant les mêmes traitements est limité. Cela a pour conséquence, que les connexions du réseau thérapeutique sont parfois limitées et ainsi manquent de puissance statistique^{302,303}. Il est à noter, que la Cochrane a réalisé des méta-analyses en réseau dont certaines sont dans le domaine de l'oncologie, notamment une étude publiée récemment sur la prise en charge des glioblastomes chez les personnes âgées³⁰⁴ alors qu'une un peu plus ancienne porte sur la prise en charge des mélanomes³⁰⁵.

Un article publié par Ge et al. en 2016 a fait un état des lieux des méta-analyses en réseau dans le domaine de l'oncologie²⁹⁷. Il rapporte que la première méta-analyse en réseau dans le domaine du cancer a été publiée en 2006³⁰⁶, puis que le nombre de méta-analyses en réseau publiées a

augmenté lentement jusqu'en 2010, puis plus rapidement. Ils ont identifié 102 méta-analyses en réseau dans le domaine de l'oncologie (jusqu'à Juillet 2015), parmi lesquelles 43,1% (44/102) ont été publiées depuis 2014. Elles concernaient 24 types de cancer, bien que 4 méta-analyses en réseau n'aient pas spécifié de types de cancer. Le cancer du poumon non à petites cellules (19/102 ; 18,6%) et le cancer du sein (12/102 ; 11,8%) étaient les deux types de cancer les plus fréquents. Les méta-analyse en réseau ont été réalisées le plus souvent par des chercheurs basés en Chine (29/102 ; 28,4%), puis au Royaume-Uni (24/102 ; 23,5%) et aux États-Unis (11/102 ; 10,8%). Le nombre médian d'interventions évaluées par méta-analyse était de cinq (écart interquartile : 3-9). Le nombre médian d'essais inclus par méta-analyse était de 12 (écart interquartile : 7-23), et le nombre médian de patients inclus dans les méta-analyses en réseau était de 3 605 (écart interquartile : 1 950-7 564). Soixante et une (59,8%) méta-analyses en réseau ont été réalisées en utilisant un modèle bayésien et 43 étaient des comparaisons indirectes ajustées. La qualité de ces méta-analyses en réseau a été évaluée sur plusieurs points et il apparaît que dans seulement 22,5% des cas la stratégie de recherche a été rapportée et dans 6,5% des cas l'hétérogénéité a été évaluée. Ce sont deux paramètres importants à prendre en compte pour déterminer la fiabilité des conclusions des méta-analyses en réseau.

Les méta-analyses en réseaux présentées dans cette thèse ont bénéficié des recherches systématiques réalisées pour les méta-analyses classiques MACH-NC, MARCH et MAC-NPC. Elles sont décrites dans les publications respectives de ces méta-analyses^{28,48,49,54}. Ce qui est marquant par rapport à cet état des lieux, c'est que nos réseaux sont beaucoup plus riches, à la fois en nombre de patients, d'études et de modalités de traitement (en particulier pour la méta-analyse en réseau des carcinomes épidermoïdes) mais aussi concernant les critères de jugement analysés, même si les critères de jugement de toxicités n'ont pas pu être présentés dans ce manuscrit. L'évaluation de l'hétérogénéité et de l'incohérence a systématiquement été réalisée.

6.2.4 Les méta-analyses en réseau en cancérologie ORL

L'objectif de cette sous-partie est de faire un état des lieux des méta-analyses en réseau publiées dans le domaine de la cancérologie ORL par d'autres équipes.

6.2.4.1 Concernant les carcinomes épidermoïdes

La revue de la littérature menée a permis de trouver seulement deux méta-analyses en réseau publiées pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes^{307,281}. La première étude, la plus récente, s'est restreinte aux traitements des localisations hypo-pharyngées et laryngées³⁰⁷. Ainsi, six modalités de traitement ont été comparées dans une méta-analyse en réseau sur données publiées

et avec une méthode bayésienne. Elle a inclus 28 essais (7 essais randomisés et 21 essais rétrospectifs) et 9 109 patients. Les critères de jugement étaient la survie globale et sans progression à 3 et 5 ans et le taux de survie globale à 5 ans. Le résultat de l'analyse de la survie globale à 5 ans a montré que la combinaison chirurgie et radiothérapie ou la chirurgie seule ont de meilleurs résultats que la radiothérapie seule (respectivement : HR=1,25 et intervalle de crédibilité (CrI) à 95% : 1,01–1,55 ; HR=1,27, CrI 95% : 1,01–1,59). Les résultats pour la survie sans progression à 5 ans et le taux de survie globale à 5 ans n'étaient pas significatifs. La seconde étude était plus large pour ce qui est des localisations tumorales (du nasopharynx à l'œsophage) et s'est intéressée à la radiothérapie avec fractionnement modifié avec ou sans chimiothérapie concomitante²⁸¹. Ainsi, huit modalités de traitement ont été comparées dans une méta-analyse en réseau sur données publiées, avec extraction des courbes de survie si nécessaire et avec une méthode bayésienne. Cette fois, 72 essais randomisés et 21 868 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était la survie globale ; la radiothérapie seule avec un fractionnement standard avait les moins bons résultats alors que la radio-chimiothérapie accélérée et hyperfractionnée ainsi que la radio-chimiothérapie hyperfractionnée avaient les meilleurs résultats (respectivement : HR=0,64, CrI 95% : 0,50-0,83 et HR=0,64, CrI 95% : 0,46-0,88). Ces deux modalités de traitement avaient également les meilleurs résultats pour la survie sans maladie et le contrôle loco-régional. Dans ce travail, la toxicité cutanée et muqueuse, aiguë et tardive a été étudiée. Pour les toxicités aiguës, la modalité radiothérapie accélérée et hyperfractionnée a le meilleur classement sans avoir de différence significative avec les autres traitements. La radio-chimiothérapie accélérée et hyperfractionnée (qui avait les meilleurs résultats d'efficacité) était classée seconde pour la toxicité aiguë cutanée mais dernière pour la toxicité aiguë muqueuse. Pour les toxicités tardives, les risques relatifs étaient tous non significatifs sauf un en défaveur de la radio-chimiothérapie accélérée comparativement au fractionnement classique pour la toxicité muqueuse. Les auteurs semblent néanmoins avoir été confrontés à une indisponibilité de données pour les toxicités tardives de la modalité radio-chimiothérapie accélérée et hyperfractionnée.

La première étude est peu comparable à la nôtre et les critères de jugement utilisés ne sont pas des critères fiables¹⁸. La seconde étude l'est davantage bien que les critères d'inclusions aient été un peu plus larges sur les localisations tumorales et qu'ils aient inclus les essais avec de faibles effectifs. La séparation des modalités de traitement a été réalisée de façon différente mais les conclusions sur l'efficacité sont identiques avec la supériorité de la radiothérapie hyperfractionnée avec chimiothérapie concomitante. Toutefois, notre méta-analyse en réseau a inclus plus d'essais et de

patients, avec des critères de sélections se restreignant aux carcinomes épidermoïdes des VADS. Elle a également analysé plus de critères de jugement avec une standardisation de leurs définitions grâce aux données individuelles, ce qui garantit une qualité aux données que nous avons récupérées.

6.2.4.2 Concernant les carcinomes du nasopharynx

La prise en charge des cancers du nasopharynx est un sujet d'actualité et le nombre de méta-analyses en réseau publiées en est un bon témoin. La revue de la littérature menée le 14 Août 2020 sur Pubmed avec les mots clés « Network meta-analysis » et « Nasopharyngeal Carcinoma » a permis d'identifier 9 méta-analyses en réseau publiées sur cette thématique³⁰⁸⁻³¹⁶, provenant d'équipes majoritairement chinoises, possiblement en rapport avec la répartition géographique à fort tropisme asiatique de cette maladie mais aussi car ils publient de nombreuses méta-analyses. Elles ont toutes été réalisées à partir de données publiées ; certaines se concentrent sur la question de la chimiothérapie d'induction, d'autres investiguent le rôle de la radiothérapie avec modulation d'intensité en même temps que les différents timings de chimiothérapie. Le **Tableau 21** synthétise les caractéristiques et les principaux résultats de ces méta-analyses en réseau.

L'analyse de ces multiples méta-analyses en réseau sur données publiées ne permet pas de dégager de conclusion claire et univoque. Toutefois, on voit que la question centrale reste autour de la CT d'induction et la CT adjuvante. Cela va dans le même sens que les résultats de la méta-analyse MAC-NPC3. L'essai de Yuan et al.³¹⁰ a tenté d'individualiser les différents protocoles de chimiothérapie d'induction mais leurs résultats ne permettent pas de montrer la supériorité d'un protocole d'induction. Une question intéressante est le potentiel gain d'efficacité avec une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, toutefois ce type de radiothérapie est actuellement la référence en radiothérapie ORL et les patients des pays développés sont à priori tous traités ainsi. A l'instar des méta-analyses classiques qui se chevauchent³¹⁷, les méta-analyses en réseau incomplètes (faisant varier leurs critères d'éligibilité pour se concentrer sur une sous-question, par exemple ici, la CT d'induction) sont peu utiles. En effet, cela impacte les résultats, parfois de façon importante, par manque d'information directe et/ou indirecte liés à la non inclusion d'une modalité de traitement comparée à une des modalités étudiées³¹⁸. De plus, la multiplicité de ces méta-analyses en réseau permet d'aborder la problématique du gâchis de recherche³¹⁹. Tous ces travaux ont demandé un investissement en temps et en argent pour les différentes équipes qui les ont menés, pour aboutir finalement à un message on ne peut plus confus pour le lecteur, même averti, de ces différentes méta-analyses en réseau.

Tableau 21 - Tableau descriptif des dix méta-analyses en réseau publiées concernant la prise en charge des cancers du nasopharynx

Référence	Nb d'essais	Nb de patients	Nb de modalités de traitement [§]	Méthode	Résultats	Remarque
He et al. (2019) ³⁰¹	7 ECR	1 570	4 incomplète	Bayésienne	IC _{TaxPF} -CRT vs CRT : SG : HR=0,68 ; CrI95%=0,42-1,1 SSP : HR=0,61 ; CrI95%=0,46-0,83 Toxicité importante avec TPF	Comparaison de 3 types de CT d'induction : PF, TP et TaxPF.
Yuan et al. (2018) ³⁰³	31 ECR	4°062	17 incomplète	Fréquentiste	Résultats variables : GCP pour le tx à 1 an de SG, PF pour le tx à 2 ans de SG, NP pour le tx à 3 ans de SG, CPF pour le tx à 5 ans de SG, NP pour le tx de réponse complète et PG pour le tx de réponse globale	Multiplés réseaux partiels selon le critère de jugement
Chen et al. (2015) ³⁰⁸	9 ECR	1 988	4 incomplète	Bayésienne	IC-CRT vs CRT : SG : HR=0,73 ; CrI95%=0,40-1,23 CLR : RR = 1,71 ; CrI95%=0,94-2,84 CM : RR=0,54 ; CrI95%=0,27-0,94	
Yu et al. (2016) ³⁰⁷	11 ECR	2 626	4 incomplète	Bayésienne	Pas de différence entre IC-CRT, CRT et CRT-AC pour la SG, le CRL ; pour le CM, IC-CRT est supérieure à CRT avec HR=0,54 (CrI 95% : 0,28-0,95)	
Liu et al. (2018) ³⁰⁴	12 ECR	3°248	4 incomplète	Fréquentiste	IC-CRT vs CRT : SG : HR=0,69 ; 95%CI=0,51-0,92 CLR : HR=0,67 ; 95%CI=0,47-0,98 CM : HR=0,58 ; 95%CI=0,44-0,78	Pas de différence entre CRT-AC et IC-CRT ou CRT.
Yan et al. (2015)	25 ECR	5 576	7	Bayésienne	Pas de différence en survie globale entre CRT, CRT-AC et IC-CRT : IC-CRT vs CRT : HR=1,03 ; CrI95%=0,69-1,47 CRT-AC vs CRT : HR=0,98 ; CrI95%=0,71-1,34	Les autres critères analysés sont de la toxicité
You et al. (2017) ³⁰⁵	27 ECR	7 940	7 + 3 pour RCMI	Fréquentiste et bayésienne	IC-CRT avec RCMI se classe 1 ^{er} pour la SG, la SSP et le CM. CRT-AC avec RCMI se classe 1 ^{er} pour le CLR.	
He et al. (2017) ³⁰⁶	52 ECR	10 081	7	Bayésienne	Analyse de la survie à 1 an, 3 ans, 5 ans et de la réponse complète. CRT, CRT-AC et IC-CRT ont les meilleurs résultats.	Multiplés réseaux partiels selon le critère de jugement qui ne sont pas standards
Li et al. (2019) ³⁰²	15 ECR	4 067	4 incomplète	Fréquentiste	IC-CRT supérieure à CRT pour CLR et CM CRT-AC supérieure à CRT pour SG (HR=0,82 ; 95%CI=0,67-1,00) Pas de différence IC-CRT et CRT-AC	
MAC-NPC3	28 ECR	8 214	8	Fréquentiste	Survie globale, en comparaison à CRT : IC _{tax(+)} -CRT : HR=0,75 ; 95%CI=0,59-0,96 IC _{tax(-)} -CRT : HR=0,81 ; 95%CI=0,69-0,95 CRT-AC : HR=0,88 ; 95%CI=0,75-1,04	

[§] les méta-analyses en réseau ont été considérées comme incomplètes si elles n'avaient pas au moins 7 modalités de traitement (RT, CRT, IC-RT, IC-CRT, RT-AC, CRT-AC et IC-RT-AC)

AC°: CT adjuvante, CLR : contrôle loco-régional, CM : contrôle métastatique, CrI : intervalle de crédibilité, CT : chimiothérapie, CPF : association de cyclophosphamide, cisplatine et 5-Fluorouracile, CRT°: chimio-radiothérapie concomitante, ECR : essais contrôlés randomisés, GCP : association de gemcitabine, carboplatine et paclitaxel, IC°: CT d'induction, NP : association de vinorelbine et cisplatine, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile, RCMI : RT conformationnelle avec modulation d'intensité, RT°: radiothérapie, RR : risque relatif, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, TP : association de docetaxel et cisplatine, tx : taux

6.3. Limites de la thèse

Il existe des limites aux méta-analyses en réseau : ces limites peuvent concerner les données, la méthode mais aussi l'évolution de l'épidémiologie.

Tout d'abord, une des limites des méta-analyses (et pas uniquement de celles en réseau) est la qualité des données. Il est nécessaire de respecter toutes les règles des méta-analyses classiques pour s'assurer de l'exhaustivité du recueil des essais (éviter le biais de publication et le biais de sélection des critères publiés), de la qualité des estimations utilisées (données individuelles mises à jour, estimation non biaisée par une analyse en intention de traiter...) et de la qualité des essais utilisés (randomisation, aveugle...). Sans cela, la conclusion tirée sera fondée sur des données biaisées et peu fiables. Le risque de biais de publication, correspondant au fait que les essais montrant un effet thérapeutique « positif » ont plus de chance d'être publiés que les essais « négatifs », doit être limité au maximum. Le risque de biais de sélection des critères publiés (en anglais, *reporting bias*) correspond au fait que les essais montrant des critères avec des résultats significatifs sont plus souvent publiés alors que certains critères pourraient ne pas être présentés. Une vigilance particulière doit être portée au moment de la recherche bibliographique et il est conseillé d'utiliser des registres d'essais (type clinicaltrials.gov) afin de rechercher les essais non publiés car non significatifs. De plus, avoir accès au protocole de l'essai permet de s'assurer des critères de jugement prévus au moment de sa conception. Une approche, nommée CINeMA (pour *Confidence In Network Meta-Analysis*), ayant pour but d'évaluer la confiance dans les résultats d'une méta-analyse en réseau a récemment fait l'objet d'une publication³²⁰. Grâce à une plateforme internet (<https://cinema.ispm.unibe.ch/>), six domaines d'une méta-analyse en réseau peuvent être examinés : les biais intrinsèques aux études (correspondant aux défauts de conception d'une étude qui peuvent conduire à une estimation de l'effet de traitement qui diffère systématiquement de la vérité), les biais de sélection des critères publiés (en anglais, *reporting bias*), le caractère indirect (qui renvoie à la pertinence des études incluses), l'imprécision (correspondant à la variabilité de l'effet du traitement relatif des interventions), l'hétérogénéité et l'incohérence. Cette approche nouvelle n'a pas été utilisée dans cette thèse. Toutefois, l'évaluation de la qualité des données est une préoccupation importante de notre équipe et un travail d'évaluation de la qualité de nos méta-analyses classiques a été réalisé (dépassant les méta-analyses ORL), auquel j'ai participé³²¹. Parmi les 18 méta-analyses réalisées, 60 essais randomisés sur 349 avaient des données individuelles non disponibles (17,2%), correspondant à 5 890/73 018 patients (8,1%). La raison principale de la non disponibilité des données individuelles était la perte des données par les investigateurs. Ces essais étaient significativement plus petits

mono-centriques et non-internationaux. Sur un sous-groupe de 73 essais sélectionnés aléatoirement, pour lesquels les données individuelles étaient disponibles et non disponibles, le risque de biais a été évalué en aveugle par deux investigateurs, dont je faisais partie. Le *risk of bias tool* développé par le groupe Cochrane a été utilisé³²². Le risque de biais était significativement supérieur pour les essais dont les données individuelles n'étaient pas disponibles concernant la génération des séquences de randomisation ($p=0,007$) et l'allocation des traitements ($p=0,006$). De plus, l'effet du traitement était significativement plus important pour les essais avec données individuelles non disponibles (ratios des HR=0,86 [0,75 – 0,98]).

L'utilisation des données individuelles a un important facteur limitant qui est la procédure à suivre pour récupérer et vérifier toutes ces données : il s'agit d'un travail de grande ampleur. Il en résulte qu'actuellement, les méta-analyses en réseau sont souvent conduites sur données agrégées (publiées). Mais cela peut poser plusieurs problèmes, par exemple, le fait que l'association entre une covariable au niveau du patient et un effet du traitement au niveau de l'étude puisse ne pas refléter une modification de l'effet au niveau individuel³²³. De plus, un ajustement basé sur des covariables issues de données agrégées peut produire un biais écologique. Par ailleurs, il n'est actuellement pas possible d'utiliser directement les données individuelles pour l'analyse des réseaux avec une approche fréquentiste ; il faut dans un premier temps, regrouper les données par comparaison directe pour chaque étude et dans un second temps, procéder à l'analyse elle-même. Cela constitue en réalité une limite à cheval sur les données et la méthode.

Les autres limites concernent la méthode, en particulier les hypothèses sous-jacentes qui ont été détaillées dans le paragraphe 2.2.2 *Hypothèses d'une méta-analyse en réseau* et qui doivent être respectées pour que la méthode soit valide. Par ailleurs, une des limites spécifiques aux méta-analyses en réseau est le biais lié aux covariables « modificatrices de l'effet traitement »³²⁴. Il est nécessaire pour réaliser les comparaisons indirectes que ces covariables aient la même distribution dans chaque comparaison directe. La présence d'un déséquilibre peut entraîner un biais pour les estimations issues des comparaisons indirectes. Cela pourrait être réduit par l'ajustement des HR sur les covariables et/ou en ajoutant un terme d'interaction. Pour la méta-analyse en réseau sur les cancers du nasopharynx MAC-NPC2, une analyse de sensibilité a été réalisée par notre équipe avec ajustement sur le sexe, l'âge, le *performance status* et le stade. Les résultats n'ont pas été modifiés de façon significative⁵⁰. Dans le cadre de cette thèse, une analyse exploratoire pour la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 a été réalisée en utilisant un modèle de Cox ajusté sur l'âge. Les résultats obtenus avec cette méthode étaient similaires à ceux de l'analyse principale. Pour la méta-analyse

en réseau sur les carcinomes épidermoïdes, il serait intéressant de prendre en compte certaines covariables comme l'âge, le sexe (pour les essais de chirurgie³²⁵) et le *performance status*. Nous avons prévu d'analyser le réseau sur le sous-groupe des patients âgés de moins de 70 ans et sur le sous-groupe des patients ayant un *performance status* inférieur à 2. Un autre attribut des méta-analyses en réseau est la possibilité de classer les modalités de traitement. Cependant, cet outil de classement, dans notre cas le P-score, a des limites intrinsèques correspondant aux paramètres qui l'influencent. Peu de publications existent sur ce sujet, les critiques qui suivent viennent d'une étude de simulation publiée en 2014³²⁶. La géométrie du réseau influence le classement, en particulier, le fait qu'il n'y ait pas les mêmes nombres d'essais entre les comparaisons. En effet, le modèle surestime la probabilité du rang du traitement associé à un plus petit nombre d'essais. Il s'agit d'un artéfact lié à une grande variance estimée pour le traitement qui a été le moins étudié. En d'autres termes, on a une sous-estimation de la probabilité de classement du traitement qui a été le plus étudié. La présence de boucle fermée influence aussi le P-score. Si deux traitements n'ont pas été comparés directement, on ne peut pas se fier au rang du classement pour cette comparaison, en effet la comparaison indirecte seule est peu fiable pour le classement. De plus, l'interprétation du P-score n'est pas toujours évidente, en particulier lorsqu'il s'agit de comparer les P-scores obtenus par deux modalités de traitement : à partir de combien de points d'écart peut-on considérer que la différence est suffisante pour être pertinente ? Une critique souvent faite au P-score est son absence d'intervalle de confiance³²⁷ mais si il y en avait un, quel serait son intérêt ? Pourrait-on considérer que si les intervalles de confiance ne chevauchent pas, les P-scores sont significativement différents ? Mais dans ce cas, n'est-il pas plus simple de regarder le résultat donné par la méta-analyse en réseau pour la comparaison des deux modalités de traitement en question. Et par la même occasion, de s'assurer que ce résultat repose sur de l'information directe ou indirecte. L'article de Veroniki et al.³²⁸ étudie cette nécessité d'intervalle de confiance pour les différents outils de classement et ne conclut pas à leur utilité mais conseille d'interpréter le classement en même temps que les estimations des effets des traitements données pas la méta-analyse en réseau.

L'évolution de l'épidémiologie et la prise en charge des patients qui en découle, constitue aussi une limite de ce type de travail. En effet, nous avons vu que l'épidémiologie des carcinomes épidermoïdes évolue, avec une diminution des cancers liés à l'alcool et au tabac et une augmentation des cancers liés à l'HPV. Les problématiques de prise en charge de ces sous-types de cancers sont différentes, avec une tendance à l'intensification pour les cancers liés à l'intoxication alcoolotabagique alors qu'il y a une tendance à la désescalade pour les cancers liés à l'HPV. De plus, la

plupart des essais actuels sont prévus pour un type ou l'autre de cancers, ce qui rendra à l'avenir ce type de grand réseau thérapeutique difficilement analysable et nécessitant des analyses de clusters. Concernant les carcinomes du nasopharynx, de nombreux essais actuels de CT adjuvante sont basés sur la détection plasmatique d'ADN EBV, sélectionnant ainsi un cluster de patients ayant une réponse au traitement à priori incomplète (NRG-HN001 trial (NCT02135042)). Cela montre, que la cancérologie ORL, va, elle aussi, dans une direction d'individualisation des traitements selon des différents sous-types de cancers.

De toutes ces réflexions, il en ressort que l'interprétation d'une méta-analyse en réseau n'est pas évidente. Il est nécessaire de s'intéresser aux données qui la composent et qui constituent le réseau puis de s'assurer que les différentes hypothèses sont respectées et enfin d'interpréter les résultats fournis avec le P-score et la *league table*, au regard des éléments précédents. Ceci est important à comprendre car lorsque l'on entend parler de méta-analyse, l'idée d'un fort niveau de preuve y est presque systématiquement associée. Mais seules les méta-analyses classiques apportent ce niveau de preuve 1 tant recherché. Concernant les méta-analyses en réseau, leur niveau de preuve n'est pas clairement déterminé, en effet, elles ne figurent pas dans les tableaux ou figures classant officiellement les différents types d'études. D'après les spécialistes du sujet, le niveau de preuve est difficile à établir car il dépend de la qualité et de l'exhaustivité du réseau puisqu'il repose en partie sur des comparaisons indirectes. Hors, il est établi que les comparaisons indirectes apportent un niveau de preuve moindre que les comparaisons directes³²⁹. Selon nous, les méta-analyses en réseau sont davantage un moyen de générer des hypothèses (en faisant un état des lieux des différentes modalités de traitement évaluées et de leurs comparateurs) et de proposer de nouveaux essais cliniques qu'une procédure exacte de détermination de l'effet d'un traitement. Ces remarques rejoignent celles de Hu et al. qui ont écrit que "le rôle d'une méta-analyse en réseau n'est pas de fournir des recommandations mais plutôt de synthétiser la recherche de manière à en faciliter l'interprétation. [...] Les résultats des méta-analyses de réseau sont un outil d'aide à la décision plutôt qu'un outil de prise de décision"³³⁰. De même que les essais randomisés et les méta-analyses classiques le sont à leur niveau. Au final, le niveau de preuve d'une méta-analyse en réseau, même de bonne qualité, nous paraît inférieur à celui d'une méta-analyse classique bien conduite, du fait de l'utilisation de comparaisons indirectes.

Enfin, idéalement les méta-analyses en réseau devraient s'intéresser autant aux données d'efficacité que de toxicité. Cela aurait dû être le cas dans mes travaux mais cela n'a pas été possible. Pour la méta-analyse sur les carcinomes épidermoïdes, nous ne disposons pas (ou peu) de données

de toxicités pour les anciens essais, les données recueillies ont évolué au cours du temps (initialement les toxicités les plus fréquentes et avec les actualisations, la liste s'est allongée) et enfin les toxicités recueillies dans les essais dont la question est un ajout de chimiothérapie sont différentes des essais dont la question est une modification de fractionnement de radiothérapie. Il en résulte que les réseaux que l'on pourrait constituer avec les données de toxicités que l'on a à notre disposition seront très différents des réseaux avec les données d'efficacité. Ce travail sera néanmoins réalisé dans un futur proche et fera l'objet d'une publication spécifique. Pour la méta-analyse sur les carcinomes du nasopharynx, les données de toxicités sont un peu plus homogènes mais ici les données ne sont pas encore exploitables pour la réalisation de la méta-analyse en réseau. Ce travail sera également réalisé prochainement et sera intégré à la publication de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

6.4. Conclusion et perspectives

L'intérêt des méta-analyses en réseau est aussi de localiser où il manque de l'information dans le réseau et ainsi de permettre de générer des hypothèses pour de futurs essais. Concernant la méta-analyse sur les carcinomes épidermoïdes, il y aurait 2 axes à explorer : les modifications de fractionnement avec de la chimiothérapie concomitante (HFCRT vs ACRT et HFCRT vs CLRT_P) et la place de la chimiothérapie d'induction TaxPF (IC_{TaxPF}-CLRT vs CLRT_P et IC_{TaxPF}-CLRT vs HFCRT). De plus, comme nous en avons déjà discuté, il est probable que ces essais devraient être conduits chez des patients dont le carcinome épidermoïde n'est pas lié à HPV. Enfin, notre équipe est en train de collecter les données des essais ayant évalué les anti-EGFR comme traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS ; le réseau thérapeutique pourra donc être enrichi de ces essais une fois qu'ils auront été réanalysés.

Concernant la méta-analyse sur les carcinomes du nasopharynx, il y aurait également deux axes à explorer : l'induction versus l'adjuvant (IC_{tax(+)}-CLRT vs CLRT-AC) et le type de chimiothérapie d'induction (IC_{tax(+)}-CLRT vs IC_{tax(-)}-CLRT).

La mise à jour de la méta-analyse en réseau MAC-NPC montre que la réalisation de nouveaux essais cliniques peut modifier les résultats de la méta-analyse en réseau. Cela n'est pas complètement nouveau. Depuis longtemps se pose la question de la façon dont prendre en compte les nouveaux essais réalisés après une première méta-analyse classique. Les méthodes séquentielles sont les plus anciennes, puis des méthodes cumulatives ont été proposées^{331,332}. Le but de ces méthodes est de prendre en compte la problématique de la multiplicité des tests qui entraîne une augmentation du risque de faux-positifs avec la répétition des méta-analyses. En 2014, un nouveau concept a été proposé, il s'agit du concept de *living systematic reviews*, qui consiste en une mise à jour continue des méta-analyses classiques³³³. Cela correspond à des résumés en temps réel, de haute qualité, mis à jour à mesure que de nouvelles recherches sont disponibles, notamment dans le domaine de la santé. En 2016, ce concept a été adapté aux méta-analyses en réseau et se nomme *live cumulative network meta-analysis*³³⁴. Cela part du constat, que les méta-analyse classiques ou en réseau publiées, dans cet article sur la prise en charge des cancers du poumon en 2^{ème} ligne métastatique, étaient incomplètes avec environ 45% de données manquantes (45% à 70% des essais, 30% à 58% des patients, 40% à 66% des traitements et 38% à 71% des comparaisons)³³⁴. Les auteurs concluent que ce gâchis de recherche pourrait être réduit par une *live cumulative network meta-analysis*. Avec cette approche, une priorité serait mise sur le développement d'une méta-analyse en réseau qui inclurait tous les traitements disponibles (par opposition à une série de méta-analyses classiques), et

qui serait mise à jour dès que de nouveaux essais deviennent disponibles. La *live cumulative network meta-analysis* représente une approche prometteuse pour fournir une présentation large, complète et actualisée des données concernant toutes les possibilités de prise en charge disponibles. Cela pourrait bien représenter un changement de paradigme pour les méta-analyses. Cependant, comme c'est le cas pour toute nouvelle technologie, la *live cumulative network meta-analysis* a encore besoin de surmonter un certain nombre de défis sur lesquels les chercheurs se penchent actuellement³³⁵. En outre, il se pose le problème du contrôle du risque alpha avec ces analyses répétées, de la maturité des données lorsqu'il y a peu de recul, etc. Il ne faut pas non plus sous-estimer le temps humain nécessaire à la réalisation de tels travaux, de la veille bibliographique à l'intégration des données. Une certaine partie peut être automatisée, mais la vérification de la pertinence des essais, de leur qualité, de l'absence de redondance, et la validation finale des analyses nécessite une infrastructure matérielle et humaine importante. Il s'agit d'un point où une collaboration entre Etats ou institutions autour de quelques grandes problématiques de santé pourrait permettre des avancées significatives.

Références

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; **268**: 2420–5.
- 2 Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993; **341**: 418–22.
- 3 Stewart LA, Clarke M, Rovers M, *et al*. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data: The PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015; **313**: 1657.
- 4 Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS Health Technol Assess* 2009; **5**.
- 5 Wells G, Sultan S, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. *Ott Can Agency Drugs Technol Health* 2009.
- 6 Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011. http://research-information.bris.ac.uk/explore/files/7215331/TSD2_General_meta_analysis.final.08.05.12.pdf.
- 7 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.
- 8 Higgins J, Thomas J, Chandler J, *et al*. Chapter 5: Collecting data, in: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019), Cochrane. 2019 www.training.cochrane.org/handbook.
- 9 Rotolo F, Pignon J-P, Bourhis J, *et al*. Surrogate End Points for Overall Survival in Loco-Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017; **109**.
- 10 Shi Q, Schmitz N, Ou F-S, *et al*. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2593–602.
- 11 Hamada T, Nakai Y, Isayama H, *et al*. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2016; **65**: 11–20.
- 12 Michiels S, Le Maître A, Buyse M, *et al*. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 341–50.
- 13 Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, *et al*. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 781–8.
- 14 Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992; **117**: 916–21.

- 15 Forrow L, Taylor WC, Arnold RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992; **92**: 121–4.
- 16 Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994; **343**: 1209–11.
- 17 Pignon JP, Hill C. Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 475–82.
- 18 Michiels S, Piedbois P, Burdett S, Syz N, Stewart L, Pignon J-P. Meta-analysis when only the median survival times are known: a comparison with individual patient data results. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; **21**: 119–25.
- 19 Royston P, Parmar MKB. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med* 2011; **30**: 2409–21.
- 20 Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 2013; **13**: 152.
- 21 Zhao L, Claggett B, Tian L, *et al.* On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics* 2016; **72**: 215–21.
- 22 Uno H, Claggett B, Tian L, *et al.* Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2380–5.
- 23 Uno H, Wittes J, Fu H, *et al.* Alternatives to Hazard Ratios for Comparing the Efficacy or Safety of Therapies in Noninferiority Studies. *Ann Intern Med* 2015; **163**: 127.
- 24 Burtness B, Harrington KJ, Greil R, *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; **394**: 1915–28.
- 25 Wei Y, Royston P, Tierney JF, Parmar MKB. Meta-analysis of time-to-event outcomes from randomized trials using restricted mean survival time: application to individual participant data. *Stat Med* 2015; **34**: 2881–98.
- 26 Lueza B, Mauguen A, Pignon J-P, Rivero-Arias O, Bonastre J, MAR-LC Collaborative Group. Difference in Restricted Mean Survival Time for Cost-Effectiveness Analysis Using Individual Patient Data Meta-Analysis: Evidence from a Case Study. *PLOS ONE* 2016; **11**: e0150032.
- 27 De Ruysscher D, Lueza B, Le Péchoux C, *et al.* Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; **27**: 1818–28.
- 28 Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, *et al.* Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 1221–37.
- 29 Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport

technique. *Santé Publique Fr* 2017; : 80.

30 Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.

31 Rubin F, Legoupil C, Hill C. Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures. *Oto-Rhino-Laryngol* 2019; **14**: 1–2.

32 Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, Coordes A. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep* 2017; **7**: 16715.

33 Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2014; **50**: 380–6.

34 Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol* 2010; **95**: 371–80.

35 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 394–424.

36 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; **66**: 115–32.

37 Bei J-X, Zuo X-Y, Liu W-S, Guo Y-M, Zeng Y-X. Genetic susceptibility to the endemic form of NPC. *Chin Clin Oncol* 2016; **5**: 15.

38 Bei J-X, Li Y, Jia W-H, *et al.* A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; **42**: 599–603.

39 Guo X, Johnson RC, Deng H, *et al.* Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int J Cancer* 2009; **124**: 2942–7.

40 Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, *et al.* Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2014; **50**: 330–8.

41 Liu Z, Chang ET, Liu Q, *et al.* Oral Hygiene and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma-A Population-Based Case-Control Study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25**: 1201–7.

42 Liu Z, Chang ET, Liu Q, *et al.* Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area. *Cancer* 2017; **123**: 2716–25.

43 Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, *et al.* Active and Passive Smoking and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Case-Control Study in Southern China. *Am J Epidemiol* 2017; **185**: 1272–80.

44 Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015; **51**: 1041–6.

45 Ma BBY, Chen Y-P, Hui EP, *et al.* Recent Advances in the Development of Biomarkers and

Chemoradiotherapeutic Approaches for Nasopharyngeal Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020; published online March 19. DOI:10.1200/EDBK_280747.

- 46 Guo R, Tang L-L, Mao Y-P, *et al.* Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2019; **125**: 79–89.
- 47 Chan KCA, Woo JKS, King A, *et al.* Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 513–22.
- 48 Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, *et al.* Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 2854–60.
- 49 Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; **92**: 4–14.
- 50 Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, *et al.* What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 498–505.
- 51 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 21–8.
- 52 Harari PM, Harris J, Kies MS, *et al.* Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2486–95.
- 53 Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, *et al.* The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019; **7**. DOI:10.1186/s40425-019-0662-5.
- 54 Blanchard P, Lee A, Marguet S, *et al.* Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 645–55.
- 55 Blanchard P, Landais C, Petit C, *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. *Ann Oncol* 2016; **27**: vi328.
- 56 Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; **110**: 9–15.
- 57 Common toxicity Criteria (CTC). <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/> .
- 58 RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.

- 59 Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med* 1995; **14**: 2057–79.
- 60 Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; **339**: 71–85.
- 61 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 335–71.
- 62 Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999; **94**: 496–509.
- 63 Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* 1954; **10**: 101.
- 64 Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539–58.
- 65 Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I² in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008; **8**: 79.
- 66 Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; **3**: 312–24.
- 67 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.
- 68 Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015; **15**: 58.
- 69 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.
- 70 Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R. Comparison of Treatment Effects Measured by the Hazard Ratio and by the Ratio of Restricted Mean Survival Times in Oncology Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 1813–9.
- 71 Karrison TG. Use of Irwin's restricted mean as an index for comparing survival in different treatment groups--interpretation and power considerations. *Control Clin Trials* 1997; **18**: 151–67.
- 72 Brown J Byron W, Hollander M, Korwar RM. Nonparametric Tests of Independence for Censored Data with Application to Heart Transplant Studies. *Reliab Biometry Stat Anal Lifelength* 1974; : 327–54.
- 73 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–88.
- 74 Lueza B, Rotolo F, Bonastre J, Pignon J-P, Michiels S. Bias and precision of methods for estimating the difference in restricted mean survival time from an individual patient data meta-

- analysis. *BMC Med Res Methodol* 2016; **16**: 37.
- 75 Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; **81**: 515–26.
- 76 Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyau C, *et al.* Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 985–92.
- 77 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; **355**: 949–55.
- 78 Szpirglas H, Chastang C, Bertrand J. Adjuvant treatment of tongue and floor of the mouth cancers, in Bonadonna G, Mathé G, Salmon S (eds): Adjuvant therapies and markers of post-surgical minimal residual disease II. Adjuvant therapies of the various primary tumors. *Berl Springer-Verl* 1979; : pp 309–317.
- 79 Pearlman NW, Johnson FB, Braun TJ, *et al.* A prospective study of preoperative chemotherapy and split-course irradiation for locally advanced or recurrent oral/pharyngeal squamous carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1985; **8**: 490–6.
- 80 Jortay A, Demard F, Dalesio O, *et al.* A randomized EORTC study on the effect of preoperative polychemotherapy in pyriform sinus carcinoma treated by pharyngolaryngectomy and irradiation. Results from 5 to 10 years. *Acta Chir Belg* 1990; **90**: 115–22.
- 81 Richard JM, Kramar A, Molinari R, *et al.* Randomised EORTC head and neck cooperative group trial of preoperative intra-arterial chemotherapy in oral cavity and oropharynx carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 821–7.
- 82 Final report of the head and neck contracts program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 1987; **60**: 301–11.
- 83 Richard JM, Sancho H, Lepintre Y, Rodary J, Pierquin B. Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 1974; **34**: 491–6.
- 84 Kun LE, Toohill RJ, Holoye PY, *et al.* A randomized study of adjuvant chemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 173–8.
- 85 Fazekas JT, Sommer C, Kramer S. Adjuvant intravenous methotrexate or definitive radiotherapy alone for advanced squamous cancers of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; **6**: 533–41.
- 86 Sanchíz F, Millá A, Torner J, *et al.* Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19**: 1347–50.
- 87 Kapstad B, Bang G, Rennæs S, Dahler A. Combined preoperative treatment with cobalt and bleomycin in patients with head and neck carcinoma--a controlled clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; **4**: 85–9.

- 88 Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, *et al.* Ten-year results of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx: experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst* 1988; : 275–8.
- 89 Hussey DH, Abrams JP. Combined therapy in advanced head and neck cancer: hydroxyurea and radiotherapy. *Prog Clin Cancer* 1975; **6**: 79–86.
- 90 Gupta NK, Swindell R. Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial. *Clin Oncol* 2001; **13**: 339–44.
- 91 Vermund H, Kaalhus O, Winther F, Trausjø J, Thorud E, Harang R. Bleomycin and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract: a phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 1877–86.
- 92 Morita K. Clinical significance of radiation therapy combined with chemotherapy. *Strahlentherapie* 1980; **156**: 228–33.
- 93 Parvinen LM, Parvinen M, Nordman E, Kortekangas AE. Combined bleomycin treatment and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Acta Radiol Oncol* 1985; **24**: 487–9.
- 94 Bezwoda WR, de Moor NG, Derman DP. Treatment of advanced head and neck cancer by means of radiation therapy plus chemotherapy--a randomised trial. *Med Pediatr Oncol* 1979; **6**: 353–8.
- 95 Nissenbaum M, Browde S, Bezwoda WR, de Moor NG, Derman DP. Treatment of advanced head and neck cancer: multiple daily dose fractionated radiation therapy and sequential multimodal treatment approach. *Med Pediatr Oncol* 1984; **12**: 204–8.
- 96 Shanta V, Krishnamurthi S. Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol* 1980; **31**: 617–20.
- 97 Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, *et al.* An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 10–20.
- 98 Marcial VA, Pajak TF, Chang C, Tupchong L, Stetz J. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; **13**: 41–7.
- 99 Evensen JF, Sand Hansen H, Overgaard M, Johansen J, Andersen LJ, Overgaard J. DAHANCA 9 - a randomized multicenter study to compare accelerated normo-fractionated radiotherapy with accelerated hyperfractionated radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Acta Oncol* 2019; **58**: 1502–5.
- 100 Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, *et al.* Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; **25**: 231–41.
- 101 Cummings B, Keane T, Pintilie M, *et al.* Five year results of a randomized trial comparing

- hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2007; **85**: 7–16.
- 102 Pinto LH, Canary PC, Araújo CM, Bacelar SC, Souhami L. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **21**: 557–62.
- 103 Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, *et al*. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**: 13–20.
- 104 Trotti A 3rd, Zhang Q, Bentzen SM, *et al*. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**: 958–63.
- 105 Zackrisson B, Kjellen E, Soderstrom K, *et al*. Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma - The ARTSCAN trial. *Radiother Oncol* 2015; **117**: 99–105.
- 106 Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; **43**: 39–46.
- 107 Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, *et al*. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 706–13.
- 108 Overgaard J, Hansen HS, Specht L, *et al*. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 933–40.
- 109 Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, *et al*. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; **44**: 111–21.
- 110 Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, *et al*. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 553–60.
- 111 Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, *et al*. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 762–71.
- 112 Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, *et al*. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol* 2002; **62**: 1–10.
- 113 Moon SH, Cho KH, Chung EJ, *et al*. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol* 2014; **110**: 98–103.

- 114 Ang KK, Trotti A, Brown BW, *et al.* Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51**: 571–8.
- 115 Olmi P, Crispino S, Fallai C, *et al.* Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy—a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **55**: 78–92.
- 116 Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 77–82.
- 117 Suwiński R, Bańkowska-Woźniak M, Majewski W, *et al.* Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2008; **87**: 155–63.
- 118 Langendijk JA, Kaanders JH, Doornaert P, *et al.* Postoperative accelerated radiotherapy (POPART) versus conventional postoperative radiotherapy (CPORT) in squamous cell head and neck cancer: A multicenter prospective randomized study of the Dutch Head and Neck Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 5508–5508.
- 119 Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, *et al.* Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. *Head Neck* 2016; **38**: 202–7.
- 120 Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, *et al.* Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer* 2002; **86**: 517–23.
- 121 Saunders MI, Rojas AM, Parmar MKB, Dische S, CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 3–8.
- 122 Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, *et al.* Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2873–8.
- 123 Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, *et al.* A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 2001; **60**: 113–22.
- 124 Dobrowsky W, Naudé J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 2000; **57**: 119–24.
- 125 Tobias JS, Monson K, Gupta N, *et al.* Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 66–74.
- 126 Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck

squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; **249**.

- 127 Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhasker S. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2010; **21**: 2272–7.
- 128 Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, *et al*. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1318–24.
- 129 Weissler MC, Melin S, Sailer SL, Qaqish BF, Rosenman JG, Pillsbury HC. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; **118**: 806–10.
- 130 Racadot S, Mercier M, Dussart S, *et al*. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol* 2008; **87**: 164–72.
- 131 Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 719–25.
- 132 Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, *et al*. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1945–1952.
- 133 Denis F, Garaud P, Bardet E, *et al*. Final Results of the 94–01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group Randomized Trial Comparing Radiotherapy Alone With Concomitant Radiochemotherapy in Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 69–76.
- 134 Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, *et al*. Concomitant Radiochemotherapy vs Radiotherapy Alone in Patients with Head and Neck Cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol* 2004; **21**: 095–108.
- 135 Merlano M, Vitale V, Rosso R, *et al*. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1115–21.
- 136 Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, *et al*. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 92–8.
- 137 Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; **43**: 29–37.
- 138 Kumar S, Datta NR, Nagar YS, *et al*. A Three-Arm Randomized Trial Comparing Neo-Adjuvant or Concurrent Weekly Cisplatin to Radiotherapy Alone for Locally Advanced Head and

Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC). *Eur J Cancer* 2011; **47**: S547.

- 139 Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, *et al.* Mature results of a Phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; **88**: 876–83.
- 140 Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, *et al.* Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2091–8.
- 141 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, *et al.* Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1937–44.
- 142 Ruo Redda MG, Ragona R, Ricardi U, *et al.* Radiotherapy alone or with concomitant daily low-dose carboplatin in locally advanced, unresectable head and neck cancer: definitive results of a phase III study with a follow-up period of up to ten years. *Tumori* 2010; **96**: 246–53.
- 143 Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schweitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **36**: 999–1004.
- 144 Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, *et al.* Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. *The Laryngoscope* 2008; **118**: 444–9.
- 145 Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, *et al.* Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol* 2003; **67**: 17–26.
- 146 Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, *et al.* Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer--preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**: 769–75.
- 147 Zakotnik B, Budihna M, Smid L, *et al.* Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **67**: 685–90.
- 148 Lartigau EF, Giralt J, Glassman P, Lawton A, Roemeling R von. A phase III double-blind randomized placebo controlled study of porfiromycin and radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **54**: 74.
- 149 Browman GP, Cripps C, Hodson DI, Eapen L, Sathya J, Levine MN. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 2648–53.
- 150 Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, *et al.* A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; **25**: 613–8.
- 151 Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, *et al.* Randomized clinical trial of mitomycin c as an adjunct

- to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; **17**: 3–9.
- 152 Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, *et al.* Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; **27**: 241–50.
- 153 Carugati A, Pradier R, De La Torre A. Combination chemotherapy pre-radical treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; **7**: 152.
- 154 Mazon JJ, Martin M, Brun B, *et al.* Induction chemotherapy in head and neck cancer: results of a phase III trial. *Head Neck* 1992; **14**: 85–91.
- 155 Brunin F, Rodriguez J, Jaulerry C, *et al.* Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. Preliminary results of a randomized study. *Acta Oncol* 1989; **28**: 61–5.
- 156 Jaulerry C, Rodriguez J, Brunin F, *et al.* Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors: results of two randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **23**: 483–9.
- 157 Szpirglas H, Nizri D, Marneur M. Neoadjuvant chemotherapy. A randomized trial before radiotherapy in oral and oropharyngeal carcinomas: end results, in Proceedings of the 2nd international head and neck oncology research conference Ghedini Ed. *Berkeley Kugler Publ* 1988; : pp 261–264.
- 158 Maipang T, Maipang M, Geater A, Panjapiyakul C, Watanaarepornchai S, Punperk S. Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer. *J Surg Oncol* 1995; **59**: 80–5.
- 159 Schuller DE, Metch B, Stein DW, Mattox D, McCracken JD. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *The Laryngoscope* 1988; **98**: 1205–11.
- 160 Dalley D, Beller E, Aroney R. The value of chemotherapy (CT) prior to definitive local therapy (DTL) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck (HN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 297.
- 161 Gehanno P, Depondt J, Peynegre R, *et al.* Neoadjuvant combination of carboplatin and 5-FU in head and neck cancer: a randomized study. *Ann Oncol* 1992; **3 Suppl 3**: 43–6.
- 162 Volling P, Schroder M, Muller R, Ebeling O, Quirin R, Stennert E. Induction chemotherapy in primary resectable head and neck tumors - a prospective randomized trial. *Int J Oncol* 1994; **4**: 909–14.
- 163 Martin M, Hazan A, Vergnes L, *et al.* Randomized study of 5 fluorouracil and cis platin as neoadjuvant therapy in head and neck cancer: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19**: 973–5.
- 164 Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, *et al.* Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2000; **83**: 1594–8.
- 165 Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, *et al.* Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1714–7.

- 166 Hasegawa Y, Matsuura H, Fukushima M. Potential suppression of distant and node metastasis by neoadjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer: result of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; **15**: 318.
- 167 Toohill RJ, Duncavage JA, Grossman TW, *et al*. The effects of delay in standard treatment due to induction chemotherapy in two randomized prospective studies. *The Laryngoscope* 1987; **97**: 407–12.
- 168 Di Blasio B, Barbieri W, Bozzetti A. A prospective randomized trial in resectable head and neck carcinoma: loco-regional treatment with and without neoadjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; **13**: 279.
- 169 Gedouin D, Desprez P, Perron JJ, *et al*. [Cancers of the base of the tongue and hypopharynx: results of a multicenter randomized trial of chemotherapy prior to locoregional treatment]. *Bull Cancer Radiother* 1996; **83**: 104–7.
- 170 Lewin F, Damber L, Jonsson H, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol* 1997; **43**: 23–8.
- 171 Zhong L-P, Zhang C-P, Ren G-X, *et al*. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; **6**: 18707–14.
- 172 Domenge C, Marandas P, Vignoud J. Post-surgical adjuvant chemotherapy in extracapsular spread invaded lymph node (N+R+) of epidermoid carcinoma of the head and neck: a randomized multicentric trial. Second international conference on head and neck cancer. *Am Soc Head Neck Surg* 1988; **74**.
- 173 Tsukuda M, Ogasawara H, Kaneko S, *et al*. [A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with UFT for head and neck carcinoma. Head and Neck UFT Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; **21**: 1169–77.
- 174 Laramore GE, Haselow RE, Schuller DE, Campbell BH, I' MD. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on intergroup study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **23**: 705–13.
- 175 Yoshino K, Sato T, Nakai Y, *et al*. [A comparative clinical study of adjuvant chemotherapy of tumors in the head and neck areas by means of HCFU]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; **18**: 2581–8.
- 176 Kotani A, Sunada O, Tamura M, *et al*. [Multiple cooperative study of UFT-adjuvant chemotherapy for malignant tumor in the jaw and oral cavities. The Oral Surgery Malignant Tumor Research Association in Kanto Kohshinetsu District]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; **21**: 987–92.
- 177 Rao RS, Parikh DM, Parikh HK, Bhansali MB, Deshmane VH, Fakhri AR. Perioperative chemotherapy in patients with oral cancer. *Am J Surg* 1994; **168**: 262–7.
- 178 Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, *et al*. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III–IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. *Strahlenther Onkol*

2015; **191**: 635–41.

- 179 Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, *et al.* Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1515–22.
- 180 Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, *et al.* Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017; **28**: 2206–12.
- 181 Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, *et al.* A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; **25**: 216–25.
- 182 the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC), Hitt R, Iglesias L, *et al.* Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 Trial. *Clin Transl Oncol* 2020; published online Aug 14. DOI:10.1007/s12094-020-02467-8.
- 183 Corvo R, Benasso M, Sanguineti G, *et al.* Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from a phase III randomized trial. *Cancer* 2001; **92**: 2856–67.
- 184 Bourhis J, Sire C, Graff P, *et al.* Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 145–53.
- 185 Driessen CML, de Boer JP, Gelderblom H, *et al.* Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): A randomized phase II study. *Eur J Cancer* 2016; **52**: 77–84.
- 186 Bartelink H, Van den Bogaert W, Horiot J-C, Jager J, van Glabbeke M. Concomitant cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in locally advanced head and neck cancer: a randomised phase II EORTC trial. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 667–73.
- 187 Ang KK, Harris J, Wheeler R, *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 24–35.
- 188 Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, *et al.* Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; **65**: 1685–91.
- 189 Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, *et al.* Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 142–52.
- 190 Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, *et al.* Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin

- and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 385–95.
- 191 Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, *et al.* Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2735–43.
- 192 Buffoli A, Morrica B, Frata P, La Face B. [Chemo-radiotherapy in advanced head and neck tumors. Personal experience]. *Radiol Med (Torino)* 1992; **83**: 636–40.
- 193 Merlano M, Corvo' R, Margarino G, *et al.* Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 1991; **67**: 915–21.
- 194 A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. An interim report from the SECOG participants. South-East Co-operative Oncology Group. *Eur J Surg Oncol* 1986; **12**: 289–95.
- 195 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1695–704.
- 196 Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, *et al.* Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 498–506.
- 197 Boidi Trotti A, Rovea P, Gabriele AM, *et al.* [The use of cisplatin as radiosensitizing agent in advanced tumors of the head and neck. Randomized study]. *Radiol Med (Torino)* 1991; **82**: 504–7.
- 198 Haddad E, Mazon JJ, Martin M, *et al.* [Comparison of concomitant radiotherapy and chemotherapy with radiotherapy alone in advanced cancers of the head and neck: results of a randomized trial]. *Bull Cancer Radiother* 1996; **83**: 97–103.
- 199 Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8636–45.
- 200 Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 153–9.
- 201 Bensadoun R-J, Bénézery K, Dassonville O, *et al.* French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 983–94.
- 202 Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, *et al.* Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1798–804.

- 203 Giglio R, Mickiewicz E, Pradier R. No recurrence beyond the second year of follow-up in inoperable stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck patients (IOHN). Final report of a randomized trial of alternating chemotherapy (CT) + hyperfractionated radiotherapy (RT) vs RT. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **15**: 317.
- 204 Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, *et al.* Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 1458–64.
- 205 Ghadjar P, Simcock M, Studer G, *et al.* Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 524–31.
- 206 Budach V, Stuschke M, Budach W, *et al.* Hyperfractionated Accelerated Chemoradiation With Concurrent Fluorouracil-Mitomycin Is More Effective Than Dose-Escalated Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Final Results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1125–35.
- 207 Staar S, Rudat V, Stuetzer H, *et al.* Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **50**: 1161–71.
- 208 Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, *et al.* Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: results of a GORTEC randomized trial. *Radiother Oncol* 2011; **100**: 56–61.
- 209 Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; **3**: 312–24.
- 210 Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, *et al.* Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; **169**: 456–66.
- 211 Vale CL, Fisher DJ, White IR, *et al.* What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; **29**: 1249–57.
- 212 Dafni U, Tsourtis Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019; **134**: 127–40.
- 213 Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, *et al.* Therapeutic Options for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 480–9.
- 214 Laws A, Tao R, Wang S, Padhiar A, Goring S. A Comparison of National Guidelines for Network Meta-Analysis. *Value Health* 2019; **22**: 1178–86.
- 215 Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, *et al.* Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol* 2018; **126**: 107–15.

- 216 Kibret T, Richer D, Beyene J. Bias in identification of the best treatment in a Bayesian network meta-analysis for binary outcome: a simulation study. *Clin Epidemiol* 2014; **6**: 451–60.
- 217 Ezzat M, Shouman T, Zaza K, *et al.* A randomized study of accelerated fractionation radiotherapy with and without mitomycin C in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2005; **17**: 85–92.
- 218 Knecht R. Induction chemotherapy (IC) followed by radiochemotherapy (RCT) versus radiochemotherapy alone as treatment in advanced laryngeal (LC)/hypopharyngeal cancer (HC): Phase IIb. *J Clin Oncol* 2014; **32**. <https://meetinglibrary.asco.org/record/94651/abstract>.
- 219 Gupta D, Shukla P, Bisht SS, *et al.* A prospective comparison of sequential chemoradiation vs concurrent chemoradiation in locally advanced oropharyngeal carcinomas. *Cancer Biol Ther* 2009; **8**: 213–7.
- 220 Prades J-M, Lallemand B, Garrel R, *et al.* Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2010; **130**: 150–5.
- 221 Freeman SC, Carpenter JR. Bayesian one-step IPD network meta-analysis of time-to-event data using Royston-Parmar models. *Res Synth Methods* 2017; **8**: 451–64.
- 222 Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1992–8.
- 223 Mehanna H, Robinson M, Hartley A, *et al.* Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 51–60.
- 224 Gillison ML, Trotti AM, Harris J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; **393**: 40–50.
- 225 Bigelow EO, Seiwert TY, Fakhry C. Deintensification of treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Current state and future directions. *Oral Oncol* 2020; **105**: 104652.
- 226 Phase III study on larynx preservation comparing radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers (Joint study of the Radiotherapy Cooperative Group and the Head and Neck Cancer Cooperative Group). *EORTC* https://www.eortc.org/research_field/clinical-detail/22954/ (accessed July 2, 2020).
- 227 Clinical Trials Database. EORTC 22962. A phase III study comparing conventional versus hyperfractionated radiotherapy, with or without concomitant chemotherapy, in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *EORTC* https://www.eortc.org/research_field/clinical-detail/22962/ (accessed July 2, 2020).
- 228 Saksø M, Jensen K, Andersen M, Hansen CR, Eriksen JG, Overgaard J. DAHANCA 28: A phase I/II feasibility study of hyperfractionated, accelerated radiotherapy with concomitant cisplatin and nimorazole (HART-CN) for patients with locally advanced, HPV/p16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx, larynx and oral cavity. *Radiother Oncol* 2020; **148**:

65–72.

- 229 Maguire PD, Papagikos M, Hamann S, *et al.* Phase II trial of hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy and concurrent weekly cisplatin for Stage III and IVa head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **79**: 1081–8.
- 230 A'Hern RP. Restricted Mean Survival Time: An Obligatory End Point for Time-to-Event Analysis in Cancer Trials? *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3474–6.
- 231 James ND, de Bono JS, Spears MR, *et al.* Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; **377**: 338–51.
- 232 Dehbi H-M, Royston P, Hackshaw A. Life expectancy difference and life expectancy ratio: two measures of treatment effects in randomised trials with non-proportional hazards. *BMJ* 2017; **357**: j2250.
- 233 Baujat B, Audry H, Bourhis J, *et al.* Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol* 2006; **64**: 47–56.
- 234 Kwong DLW, Sham JST, Au GKH, *et al.* Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2643–53.
- 235 Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, *et al.* A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011; **98**: 15–22.
- 236 Hui EP, Ma BB, Leung SF, *et al.* Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 242–9.
- 237 Huang P-Y, Cao K-J, Guo X, *et al.* A randomized trial of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2012; **48**: 1038–44.
- 238 International Nasopharynx Cancer Study Group, VUMCA I Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **35**: 463–9.
- 239 Chua DT, Sham JS, Choy D, *et al.* Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; **83**: 2270–83.
- 240 Lee AWM, Tung SY, Chua DTT, *et al.* Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 1188–98.

- 241 Chen Y, Sun Y, Liang S-B, *et al.* Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013; **119**: 2230–8.
- 242 Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, *et al.* Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 536–9.
- 243 Chen Q-Y, Wen Y-F, Guo L, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 1761–70.
- 244 Wu X, Huang PY, Peng PJ, *et al.* Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2131–6.
- 245 Chen L, Hu C-S, Chen X-Z, *et al.* Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; **75**: 150–8.
- 246 Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, *et al.* Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1310–7.
- 247 Lamb KE, Williamson EJ, Coory M, Carlin JB. Bias and precision of measures of survival gain from right-censored data. *Pharm Stat* 2015; **14**: 409–17.
- 248 Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 2002; **21**: 2175–97.
- 249 Calkins KL, Canan CE, Moore RD, Lesko CR, Lau B. An application of restricted mean survival time in a competing risks setting: comparing time to ART initiation by injection drug use. *BMC Med Res Methodol* 2018; **18**. DOI:10.1186/s12874-018-0484-z.
- 250 Ouwens MJNM, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods* 2010; **1**: 258–71.
- 251 Tan T, Lim W-T, Fong K-W, *et al.* Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **91**: 952–60.
- 252 Frikha M, Auperin A, Tao Y, *et al.* A randomized trial of induction docetaxel–cisplatin–5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol* 2018; **29**: 731–6.
- 253 Hong RL, Hsiao CF, Ting LL, *et al.* Final results of a randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with stage IVA and IVB nasopharyngeal carcinoma-Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) 1303 Study. *Ann Oncol* 2018; **29**: 1972–9.

- 254 Li W, Chen N, Zhang N, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2019; **145**: 295–305.
- 255 Yang Q, Cao S-M, Guo L, *et al.* Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; **119**: 87–96.
- 256 Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, *et al.* Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1124–35.
- 257 Lee AWM, Ngan RKC, Tung SY, *et al.* Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2015; **121**: 1328–38.
- 258 Kwong DL, Sham JS, Au GK, Choy DT. Long-term results of concurrent and adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; **26 (suppl)**: 6056–6056.
- 259 Rücker G, Petropoulou M, Schwarzer G. Network meta-analysis of multicomponent interventions. *Biom J Biom Z* 2020; **62**: 808–21.
- 260 Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, *et al.* Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 3091–100.
- 261 Fountzilias G, Ciuleanu E, Bobos M, *et al.* Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann Oncol* 2012; **23**: 427–35.
- 262 Li X-Y, Chen Q-Y, Sun X-S, *et al.* Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2019; **110**: 24–31.
- 263 Wu X, Huang PY, Peng PJ, *et al.* Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2131–6.
- 264 Cvitkovic E, Eschwege F, Rahal M, Dosen D. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (\geq N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **35**: 463–9.
- 265 Chua DTT, Kwong DLW, Yau C-C. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **49**: 10.

- 266 Hareyama M, Sakata K, Shirato H, *et al.* A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; **94**: 2217–23.
- 267 Chi K-H, Chang Y-C, Guo W-Y, *et al.* A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **52**: 1238–44.
- 268 Huang P-Y, Zeng Q, Cao K-J, *et al.* Ten-year outcomes of a randomised trial for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A single-institution experience from an endemic area. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1760–70.
- 269 Chan AT, Teo PM, Leung TW, *et al.* A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **33**: 569–77.
- 270 Lee AWM, Tung SY, Ng WT, *et al.* A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity: 10-Year Outcomes of CRT for Advanced NPC. *Cancer* 2017; **123**: 4147–57.
- 271 Xu T, Zhu G, He X, Ying H, Hu C. A phase III randomized study comparing neoadjuvant chemotherapy with concurrent chemotherapy combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated long-term survival outcomes. *Oral Oncol* 2014; **50**: 71–6.
- 272 Karrison T. Restricted Mean Life With Adjustment for Covariates. *J Am Stat Assoc* 1987; **82**: 1169–76.
- 273 Zucker DM. Restricted Mean Life with Covariates: Modification and Extension of a Useful Survival Analysis Method. *J Am Stat Assoc* 1998; **93**: 702–9.
- 274 Huang C-L, Sun Z-Q, Guo R, *et al.* Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load After Induction Chemotherapy Predicts Outcome in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; **104**: 355–61.
- 275 Liang S-B, Zhang N, Chen D-M, *et al.* Prognostic value of gross tumor regression and plasma Epstein Barr Virus DNA levels at the end of intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2019; **132**: 223–9.
- 276 Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med* 1995; **14**: 2057–79.
- 277 Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, *et al.* Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; **14**: 429–37.
- 278 Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Garner P, Smith CT. Combining individual patient data and aggregate data in mixed treatment comparison meta-analysis: Individual patient data may be beneficial if only for a subset of trials. *Stat Med* 2013; **32**: 914–30.
- 279 Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA. Demystifying trial networks and network meta-analysis.

BMJ 2013; **346**: f2914.

- 280 Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW, Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2017; **46**: 29.
- 281 Liu Y, Kou C, Bai W, *et al.* Altered fractionation radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of head and neck cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2018; **Volume 11**: 5465–83.
- 282 Johnston BC, Thorlund K, Schünemann HJ, *et al.* Improving the interpretation of quality of life evidence in meta-analyses: the application of minimal important difference units. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 116.
- 283 Blanchard P, Aupérin A, Pignon J-P. Are Individual patient data meta-analyses still needed today in oncology? A discussion focused on Head and Neck oncology. *Acta Oncol* 2019; **58**: 1333–6.
- 284 Freeman SC, Fisher D, Tierney JF, Carpenter JR. A framework for identifying treatment-covariate interactions in individual participant data network meta-analysis. *Res Synth Methods* 2018; **9**: 393–407.
- 285 Janke K, Biester K, Krause D, *et al.* Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ* 2020; **370**. DOI:10.1136/bmj.m2288.
- 286 Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, *et al.* Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017; **38**: 1034–43.
- 287 Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, *et al.* Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: a patient-level mixed treatment comparison. *Value Health* 2012; **15**: 524–33.
- 288 Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data. *Res Synth Methods* 2012; **3**: 177–90.
- 289 Saramago P, Sutton AJ, Cooper NJ, Manca A. Mixed treatment comparisons using aggregate and individual participant level data. *Stat Med* 2012; **31**: 3516–36.
- 290 Ellis AG, Reginster J-Y, Luo X, *et al.* Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis. *Value Health* 2014; **17**: 424–32.
- 291 Thom HHZ, Capkun G, Cerulli A, Nixon RM, Howard LS. Network meta-analysis combining individual patient and aggregate data from a mixture of study designs with an application to pulmonary arterial hypertension. *BMC Med Res Methodol* 2015; **15**: 34.
- 292 Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*

2017; **2017**. DOI:10.1002/14651858.CD011412.pub2.

- 293 Gao Y, Shi S, Li M, *et al*. Statistical analyses and quality of individual participant data network meta-analyses were suboptimal: a cross-sectional study. *BMC Med* 2020; **18**: 120.
- 294 Taichman DB, Backus J, Baethge C, *et al*. Sharing Clinical Trial Data: A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *PLoS Med* 2016; **13**: e1001950.
- 295 Bierer BE, Li R, Barnes M, Sim I. A Global, Neutral Platform for Sharing Trial Data. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2411–3.
- 296 Chaimani A. Conduct and reporting of individual participant data network meta-analyses need improvement. *BMC Med* 2020; **18**: 156.
- 297 Ge L, Tian J-H, Li X-X, *et al*. Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. *Sci Rep* 2016; **6**: 37208.
- 298 Hong H, Carlin BP, Shamliyan TA, *et al*. Comparing Bayesian and frequentist approaches for multiple outcome mixed treatment comparisons. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak* 2013; **33**: 702–14.
- 299 Ge L, Tang Y, Zhang Q-N, *et al*. A network meta-analysis on the efficacy of targeted agents in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2017; **8**: 59539–51.
- 300 Hoang T, Myung S-K, Pham TT, Kim J, Ju W. Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Clin Med* 2020; **9**. DOI:10.3390/jcm9041063.
- 301 Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; **23**: 3105–3124.
- 302 Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; **17**: 279–301.
- 303 Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 130–7.
- 304 Hanna C, Lawrie TA, Rogozińska E, *et al*. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **3**: CD013261.
- 305 Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **2018**. DOI:10.1002/14651858.CD011123.pub2.
- 306 Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaïdis E, Ioannidis JPA. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98**: 1655–63.
- 307 Che J, Wang Y, Zhang X, Chen J. Comparative efficacy of six therapies for Hypopharyngeal

- and laryngeal neoplasms: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; **19**. DOI:10.1186/s12885-019-5412-z.
- 308 He Y, Guo T, Wang J, *et al*. Which induction chemotherapy regimen followed by cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy is the best choice among PF, TP and TPF for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? *Ann Transl Med* 2019; **7**. DOI:10.21037/atm.2019.02.15.
- 309 Li L, Liang W, Zhu J-X, *et al*. Evolutionary role of chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: a literature-based network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; **11**: 501–12.
- 310 Yuan C, Xu X-H, Luo S-W, *et al*. Which neoadjuvant chemotherapy regimen should be recommended for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma? *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**. DOI:10.1097/MD.00000000000011978.
- 311 Liu M, You W, Song Y-B, *et al*. The Changing Role of Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Updated Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018; **8**. DOI:10.3389/fonc.2018.00597.
- 312 You R, Cao Y-S, Huang P-Y, *et al*. The Changing Therapeutic Role of Chemo-radiotherapy for Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma from Two/Three-Dimensional Radiotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy: A Network Meta-Analysis. *Theranostics* 2017; **7**: 4825–35.
- 313 He J, Wu P, Tang Y, *et al*. Chemoradiotherapy enhanced the efficacy of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 39782–94.
- 314 Yu H, Gu D, He X, Gao X, Bian X. The role of induction and adjuvant chemotherapy in combination with concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer: a Bayesian network meta-analysis of published randomized controlled trials. *OncoTargets Ther* 2016; **9**: 159–70.
- 315 Chen Y-P, Guo R, Liu N, *et al*. Efficacy of the Additional Neoadjuvant Chemotherapy to Concurrent Chemoradiotherapy for Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: a Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cancer* 2015; **6**: 883–92.
- 316 Yan M, Kumachev A, Siu LL, Chan KKW. Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1570–9.
- 317 Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JPA. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ* 2013; **347**: f4501.
- 318 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–f5195.
- 319 Moher D, Glasziou P, Chalmers I, *et al*. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? *Lancet* 2016; **387**: 1573–86.
- 320 Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, *et al*. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med* 2020; **17**: e1003082.

- 321 Fayard F, Petit C, Lacas B, Pignon JP. Impact of missing individual patient data on 18 meta-analyses of randomised trials in oncology: Gustave Roussy experience. *BMJ Open* 2018; **8**: e020499.
- 322 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; **343**: d5928.
- 323 Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data. *Res Synth Methods* 2012; **3**: 177–90.
- 324 Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 2013; **11**: 1.
- 325 Dauzier E, Lacas B, Blanchard P, *et al*. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019; **95**: 106–14.
- 326 Kibret T, Richer D, Beyene J. Bias in identification of the best treatment in a Bayesian network meta-analysis for binary outcome: a simulation study. *Clin Epidemiol* 2014; **6**: 451–60.
- 327 Trinquart L, Attiche N, Bafeta A, Porcher R, Ravaud P. Uncertainty in Treatment Rankings: Reanalysis of Network Meta-analyses of Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2016; **164**: 666.
- 328 Veroniki AA, Straus SE, Rucker G, Tricco AC. Is providing uncertainty intervals in treatment ranking helpful in a network meta-analysis? *J Clin Epidemiol* 2018; **100**: 122–9.
- 329 Rasch A, Perleth M, Langer G, *et al*. [GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness]. *Z Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 2012; **106**: 745–53.
- 330 Hu D, O'Connor AM, Winder CB, Sargeant JM, Wang C. How to read and interpret the results of a Bayesian network meta-analysis: a short tutorial. *Anim Health Res Rev* 2019; **20**: 106–15.
- 331 Higgins JPT, Whitehead A, Simmonds M. Sequential methods for random-effects meta-analysis. *Stat Med* 2011; **30**: 903–21.
- 332 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**: 248–54.
- 333 Elliott JH, Turner T, Clavisi O, *et al*. Living Systematic Reviews: An Emerging Opportunity to Narrow the Evidence-Practice Gap. *PLoS Med* 2014; **11**. DOI:10.1371/journal.pmed.1001603.
- 334 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**. DOI:10.1186/s12916-016-0555-0.
- 335 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**. DOI:10.1186/s12916-016-0596-4.
- 336 Keane T, Cummings B, O'Sullivan B, *et al*. A randomized trial of radiation therapy compared

to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; **25**: 613–8.

- 337 Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David J-M, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **36**: 999–1004.
- 338 Weissler MC, Melin S, Sailer SL, Qaqish BF, Rosenman JG, Pillsbury HC 3rd. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; **118**: 806–10.
- 339 Wee J, Tan EH, Tai BC, *et al*. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6730–8.
- 340 Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SMC, Wang DY. Sensorineural Hearing Loss After Radiotherapy and Chemoradiotherapy: A Single, Blinded, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1904–9.

Annexes

Liste des textes

Texte 1 - Liste des essais outliers pour le contrôle loco-régional et métastatique de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH.

Liste des tableaux

Tableau S1 – Principales caractéristiques des essais inclus dans la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH.

Tableau S2 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans évènement.

Tableau S3 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.

Tableau S4 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle métastatique.

Tableau S5 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la mortalité liée au cancer.

Tableau S6 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la mortalité non liée au cancer.

Tableau S7 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie sans évènement.

Tableau S8 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle loco-régional.

Tableau S9 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour les décès liés au cancer.

Tableau S10 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle métastatique.

Tableau S11 - Analyses de sensibilité avec des regroupements de modalités de traitement pour le contrôle métastatique et pour les décès non liés au cancer.

Tableau S12 - Principales caractéristiques des essais inclus dans les méta-analyses MAC-NPC.

Tableau S13 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le $rmstD$ à $t^*= 5$ ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio avec une censure à 5 ans de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires).

Tableau S14 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le *rmstD* à $t^*= 10$ ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires) après exclusion des essais NPC008 et Guangzhou 2002-02 qui ont des risques non proportionnels.

Tableau S15 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le *rmstD* à $t^*= 10$ ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires) après exclusion de l'essai Guangzhou 2003.

Tableau S16 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets fixes, triangle supérieur) pour la survie sans progression.

Tableau S17 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les *rmstD* et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans progression.

Tableau S18 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.

Tableau S19 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle métastatique.

Tableau S20 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie sans progression de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

Tableau S21 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle loco-régional de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

Tableau S22 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle métastatique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

Liste des figures

Figure S1 - Forest plot pour la survie sans progression avec les HR (partie gauche) et les *rmstD*($t^*= 10$ ans) (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2.

Figure S2 - Forest plot pour le contrôle loco-régional avec les HR (partie gauche) et les *rmstD*($t^*= 10$ ans) (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2.

Texte 1 - Liste des essais outliers pour le contrôle loco-régional et métastatique de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH.

EORTC 22954[§], CMGH-85¹⁸⁸, CFHNS¹⁶¹, CAIRO 1990¹²⁰, Cair¹⁰⁷, Osaka 1993¹¹⁶, SWOG 8006¹⁵⁹, HeCOG 9405¹³⁴, INRC HN-8¹³⁵, DAHANCA 9⁹⁹, Yale 86¹⁵², HNAP-02¹⁶⁶, Parma¹⁶⁸, KROG 0201¹¹³, HNU-87a¹⁷³, AC Camargo¹²⁶, Buenos Aires¹⁵³, Bavaria89¹²⁸, BNH003[§], Cologne-88¹⁶², Creteil-86¹⁶³, IAEA-CRP-ACC¹¹⁰, IAEA-MMC¹⁴⁵, IAR 92²⁰³, ICC-PCP¹⁹⁰, KBN PO 79¹¹², Kragujevac1¹³⁷, LOHNG-91¹⁴⁶, Pitie-81¹⁵⁷, PMHCGS¹⁵⁰, TMH R-4¹⁷⁷

[§] non publié

Tableau S1 – Principales caractéristiques des essais inclus dans la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH.

A- Description des essais comprenant une chimiothérapie d'induction

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
Chemotherapy other than platin + fluorouracil or Taxane + platin + fluorouracil										
SWOG 8006 ¹⁵⁹	1980–85	OC, OP, HP, L	II to IV	B C Mx Vc	15 U/m ² d _{1,8} , wks _{1,4,7} 50 mg/m ² , wks _{1,4,7} 40 mg/m ² , wks _{1,4,7} 2 mg, wks _{1,4,7}	S + RT	MD	167/167	13.7	IC _{other} -LRT vs LRT
Pitié-81 ¹⁵⁷	1981–85	OC, OP, O	I to IV	A B (im) C Vc	60 mg, 3 cycles 15 mg x 3 150 mg 2 mg	RT	70 Gy/7 wks or 60 Gy/4 wks, sc, bf	112/116	11.3	IC _{other} -LRT vs LRT
Buenos Aires ¹⁵³	1981–86	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	Arm ₁ : C B Arm ₂ : C B Mx	100 mg/m ² , d _{1,15} 40 mg/m ² , d _{1,8,15,22} 100 mg/m ² , d _{4,19} 40 mg/m ² , d _{1,8,15,22} 50 mg/m ² , d _{1,15}	S	NA	120/120	7.0	IC _{other} -LRT vs LRT
						or RT	MD			
						or S + RT	MD			
Créteil-82 ¹⁵⁴	1982–87	OC, OP	II to IV	B (ci) F Mx LA (po) C	10 mg/m ² x 5, wks _{1,5,9} 600 mg/m ² d ₂ , wks _{1,5,9} 120 mg/m ² d ₂ , wks _{1,5,9} 10 mg x 4, d ₃ , wks _{1,5,9} 120 mg/m ² d ₄ , wks _{1,5,9}	RT	70 Gy/7.8 wks	122/131	5.0	IC _{other} -LRT vs LRT
						or S + RT	55 Gy/6 wks			
HNCGIC 02 ¹⁵⁵	1983–86	OC, OP, HP, L	II to IV	B (ci) C Mi Vd	12.5 mg/m ² x 4, wks _{1,4} 20 mg/m ² x 4, wks _{1,4} 10 mg/m ² , wks _{1,4} 2.5 mg/m ² , wks _{1,4}	RT	65-75 Gy	100/100	10.2	IC _{other} -LRT vs LRT
HNCGIC 03 ¹⁵⁶	1986–89	OC, OP, HP, L	II to IV	C (ci) F (ci) Vd	40 mg/m ² x 3, wks _{1,4,7} 600 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} 3 mg/m ² x 2, wks _{1,4,7}	RT	70 Gy	108/108	7.2	IC _{other} -LRT vs LRT
Songkhla ¹⁵⁸	1988–92	OC, OP, HP, O	III, IV	B (ci) C Mx	10 mg/m ² d _{3,7} , wks _{1,5} 20 mg/m ² x 5, wks _{1,5} 40 mg/m ² d _{15,22} , wks _{1,5}	S + RT	≥ 60 Gy	54/54	4.1	IC _{other} -LRT vs LRT
Platin + fluorouracil only										
MCW-2 ¹⁶⁷	1983–86	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 500 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT + S	50 Gy/5 wks	63/63	8.3	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or RT	70 Gy/7 wks			
EORTC 24844 (unpublished)	1985–91	OP	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	S + RT	50 Gy/5 wks +/- 15 Gy boost	139/139	2.8	IC _{PF} -LRT vs LRT

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
SHNG-85 ¹⁷⁰	1985–92	OC, OP, HP, L	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT	64-70 Gy/6.5-7 wks	461/461	7.2	IC _{PF} -LRT vs LRT
Créteil-86 ¹⁶³	1986–89	OC, OP, HP, L	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT or S + RT	70 Gy/8 wks 55 Gy/6 wks	156/156	6.0	IC _{PF} -LRT vs LRT
GSTTC-86 ¹⁶⁵	1986–90	OC, OP, HP, O	III, IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7,10} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7,10}	RT or S + RT	65-70 Gy/6.5-7wks 45-50 Gy/4.5-5wks	237/237	11.6	IC _{PF} -LRT vs LRT
GETTEcneo1 ¹⁶⁴	1986–91	OP	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT	70-75 Gy/7-7.5 wks	174/174	12.0	IC _{PF} -LRT vs LRT
GETTEcneo2 ¹⁶⁴	1986–92	OP	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	S + RT	50-65Gy/5-6.5 wks	144/144	12.3	IC _{PF} -LRT vs LRT
AHNTG ¹⁶⁰	1986–93	OC, OP, HP, L, NP, O	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7}	S	NA	280/280	7.1	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or RT	MD			
						or S + RT	MD			
Rennes-87 ¹⁶⁹	1987–90	OP, HP	I to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,3,5} 1000 mg/m ² J _{2,5} , wks _{1,3,5}	RT	68.6 Gy	133/133	6.4	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or S + RT	MD			
Parma ¹⁶⁸	1987–91	OC, OP, HP, L	II to IV	C F (ci)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7 ± 10,13} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7 ± 10,13}	S	NA	69/69	6.2	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or RT	MD			
						or S + RT	MD			
CFHNS ¹⁶¹	1988–91	OC, OP, HP, L	II to IV	Cb F (ci)	400 mg/m ² , wks _{1,4,7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT	75 Gy	324/324	5.7	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or S + RT	45-75 Gy			
Cologne 88 ¹⁶²	1988–93	OC, OP, HP	II to IV	Cb F (ci)	360 mg/m ² , wks _{1 ± 5 ± 9} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1 ± 5 ± 9}	S + RT	60-66 Gy/6-7 wks	97/97	2.0	IC _{PF} -LRT vs LRT
HNAP-02 ¹⁶⁶	1989–92	OC, OP, HP, L	III, IV	C F	70 mg/m ² , 2 cycles 660 mg/m ² d _{2,6} , 2 cycles	S	50 Gy	50/50	5.2	IC _{PF} -LRT vs LRT
						or S + RT	50 Gy			
BNH 003 (unpublished)	1990–92	OC, OP, HP, O	III, IV	C F	100 mg/m ² x 2–3 4000 mg/m ² x 2–3	S + RT	45-60 Gy	124/124	3.7	IC _{PF} -LRT vs LRT
Taxane + platin + fluorouracil (second update and induction publication)										
GSTTC 2501 ^{179,180}	2003–12	OC, OP, HP, O	III, IV	C Do F (ci) C (ci; 2 arms) F (ci; arms)	ind: 80 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 800 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7} conco: 20 mg/m ² x 4, wks _{1,6*} conco: 800 mg/m ² x 4, wks _{1,6*} *of RT	RT	70 Gy/7 wks	261/261	3.7	IC _{TPF} -CLRT _P vs CLRT _P

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
DeCIDE ¹⁹¹	2004–09	OC, OP, L, NP, O, U	IV	Do C F (ci) Do (2 arms) F (ci, 2 arms) Conco in 2 arms Hu (po) Hu (po)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4} ind: 750 mg/m ² x 5, wks _{1,4} conco: 25 mg/m ² , wks _{1,3,5,7,9*} conco: 600 mg/m ² x 5, wks _{1,3,5,7,9*} conco: 500 mg x 2, d ₁₋₅ , wks _{1,3,5,7,9*} conco: 500 mg, d ₆ , wks _{1,3,5,7,9*} * of RT	RT	75 Gy/9 wks, bid, sc	285/285	6.0	IC _{TPF} -CLRT _{noP} vs CLRT _{noP}
Budapest 2007 ¹⁷⁸	2007–09	OC, OP, HP, L	III, IV	Do C F (ci) C (two arms)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4} ind : 750 mg/m ² x 4, wks _{1,4} conco: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} of RT	RT	70 Gy/7 wks	66/66	6.8	IC _{TPF} -CLRT _P vs CLRT _P
Shanghai 2008 ¹⁷¹	2008–10	OC	III, IVa	Do C F (ci)	75 mg/m ² , wks _{1,4} 75 mg/m ² , wks _{1,4} 750 mg/m ² x 5, wks _{1,4}	S + RT	54-60 Gy/6 wks	256/256	5.6	IC _{TPF} -LRT vs LRT
Spain 1998 ¹⁹⁹	1998-2001	OC, OP, HP, L	III-IV	<u>Arm₁</u> : Pa C F (ci) <u>Arm₂</u> : C F (ci) C (2 arms)	ind: 175 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 500 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} conco: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} of RT	RT ± S	70Gy/7 wks	382	2.4	IC _{TPF} -CLRT _P vs IC _{PF} -CLRT _P
TAX 324 ²⁰⁰	1999-2003	OC, OP, HP, L	III-IV	<u>Arm₁</u> : Do C F (ci) <u>Arm₂</u> : C F (ci) Cb (2 arms)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} conco: AUC1.5, weekly during RT	RT ± S	70-74Gy/7weeks	501	6.0	IC _{TPF} -CLRT _P vs IC _{PF} -CLRT _P
EORTC 24971 ¹⁹⁵	1999-2002	OC, OP, HP, L	III, IV	<u>Arm₁</u> : Do C F (ci) <u>Arm₂</u> : C F (ci)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7,10} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7,10} ind: 750 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7,10} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7,10} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7,10}	RT ± S	66-74Gy/7weeks	358	8.6	IC _{TPF} -LRT vs IC _{PF} -LRT
GORTEC 2000-01 ¹⁹⁶	2000-2005	HP, L	III, IV	<u>Arm₁</u> : Do C F (ci) <u>Arm₂</u> : C F (ci)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 750 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT ± S	70Gy/7weeks 50-66Gy/5-6.5weeks when post-operative	220	5.1	IC _{TPF} -LRT vs IC _{PF} -LRT

A: Doxorubicin; AC Camargo: Hospital AC Camargo; adj: Adjuvant; AHNTG: Australian Head and neck Trial Group; AIIMS: All India Institute of Medical Sciences; alt: alternating; ARO: Arbeitsgemeinschaft für Radio-Onkologie; ARTSCAN: Accelerated RadioTherapy of Squamous cell Carcinomas in the head and Neck; BCCA: British Columbia Cancer Agency; bid: twice daily; B: Bleomycin; BiRCF: Bifractionated Radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil; BNH: B. Nanavati Hospital; b: boost; C: Cisplatin; CAIR: Continuous Accelerated IRadiation; Cb: Carboplatin; CFHNS: Carboplatin French Head and Neck Study; CH: Chapel Hill; ci: Continuous Infusion; CHART: Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy; CHARTWEL: Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (CHART) Week-end-Less; conco: Concomitant; Co: Control arm; CONDOR: Dutch Head and Neck Society 08-01 trial; CRT: Clinical Randomized Trial; Cy: Cyclophosphamide; conco: concomitant; d: day; DAHANCA: DANish Head ANd Neck CANcer group; DeCIDE: Docetaxel-based Chemotherapy plus or minus Induction chemotherapy to Decrease Events; Do: Docetaxel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Ex: Experimental arm; F: 5-Fluorouracil; FCRT: French Carboplatine Radiotherapy Trial; GETTEC: Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou; GORTEC: Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou; GSTTC: Gruppo di Studio sui Tumori della Testa et del Collo; Gy: Gray; HNAP: Head and Neck Adjuvant Project; HeCOG: Hellenic Cooperative Oncology Group; HNCGIC: Head and Neck Cancer Group of Institut Curie; HNCP: Head and Neck Contract Program; HP: Hypopharynx; Hu: Hydroxyurea; ia: intrarterial; IAEA-CRP-ACC: International Atomic Energy Agency Coordinated Research Projects ACCElerrated; IAEA-MMC: International Atomic Energy Agency – Mitomycine; IAR: Instituto de Oncologia Angel H. Roffo; IGR: Institut Gustave Roussy; im: intramuscular; ind: Induction; INRC-HN: Instituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro-Head and Neck; INT: US INTer group trial; iv: intravenous; KBN=Komiet Badan Naukowych; KROG: Korean Radiation Oncology Group; L: Larynx; LA: Leucovorin; LOHNG: Ljubljana Oncology Head and Neck Group; MCW: Medical College of Wisconsin; MD: Missing Data; MDA: MD Anderson; Mi: Mitomycin; Mp: Mercaptopurine; Mx: Methotrexate; NA: Not Applicable; NCI-V: National Cancer Institute; NP: Nasopharynx; NRH: Norwegian Radium Hospital; O: Other; OC: Oral Cavity; OP: Oropharynx; ORO: Oropharynx; Pa: Paclitaxel; pCAIR: post-operative Continuous Accelerated Irradiation (CAIR); Pm: Porfiromycin; PMH: Princess Margaret Hospital; PMHCGS: Princess Margaret Hospital Cooperative Group Study; po: per os; POPART: Post-Operative Accelerated RadioTherapy; RPC: Research Program Committee; RT: Radiotherapy; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; S: Surgery; SAKK: Swiss Group for Clinical Cancer Research; sc: split course; SECOG: South of England Co-operative Oncology Group; SHNG: Scandinavian Head and Neck Group; SWOG: SouthWest Oncology Group; Tg: Tegafur; TMH: Tata Memorial Hospital; TROG: Trans-Tansman Radiation Oncology Group; TTCC: Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello; tid: thrice daily; U: Unknown primary; UKHAN: United Kingdom Head And Neck; UPCI: University of Pittsburgh Cancer Institute; UW: University of the Witwatersrand; Vc: Vincristine; Vd: Vindesine; Vc: Vincristine; wks: weeks

B- Description des essais comprenant une chimiothérapie concomitante

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
MACH-NC1										
ECOG 2382 ¹³¹	1982-87	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	C	20 mg/m ² , wks ₁₋₇ or 8	RT	68-76 Gy/7-8 wks	371/371	15.3	CLRT _p vs LRT
Ontario ¹⁴⁹	1987-91	OC, OP, HP, L	III, IV	F	1200 mg/m ² x 3, wks _{1,3}	RT	66 Gy/6.5 wks	175/175	5.7	CLRT _{noP} vs LRT
Kragujevac1 ¹³⁷	1988-91	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	Arm ₁ : C Arm ₂ : Cb	6 mg/m ² x 5, wks ₁₋₇ 25 mg/m ² x 5, wks ₁₋₇	RT	70 Gy/7-7.5 wks	159/159	4.8	CLRT _p vs LRT
Bavaria-89 ¹²⁸	1989-93	OC, OP, HP, L	III, IV	C F LA	60 mg/m ² , wks _{1,4,7} 350 mg/m ² x 1 bolus + x 5 ci, wks _{1,4,7} 50 mg/m ² bolus +100 mg/m ² x 5 ci, wks _{1,4,7}	RT	70.2 Gy/7.3 wks, bid, sc	298/298	1.6	CLRT _p vs LRT
LOHNG-91 ¹⁴⁶	1991-93	OC, OP, HP, O	III, IV	B Mi dicoumarol	5 U x 2, wks ₁₋₇ 10-15 mg/m ² , wks ₁₋₇	RT	66-70 Gy/6.5-7 wks	64/64	11.0	CLRT _{noP} vs LRT
Yale-80 ¹⁵¹	1980-86	OC, OP, HP, NP, L	II-IV	Mi	15 mg/m ² , wks _{1,7}	RT S + RT/RT + S	> 56 Gy > 50 Gy	120/120	12.9	CLRT _{noP} vs LRT
PMHCGS ³³⁶	1982-86	HP, L	I-IV	F (ci) Mi	1000 mg/m ² d ₁₋₄ , wks _{1,7} 10 mg/m ² , wks _{1,7}	RT	50 Gy/4 wks (Co) 50 Gy/8 wks, sc (Ex)	212/212	10.0	CLRT _{noP} vs LRT
Toulouse ³³⁷	1984-88	OC, OP, HP, L, O	I-IV	C	50 mg x 1, wks ₁₋₇ or 9	S + RT	54-70 Gy/6.5-8 wks	90/90	8.9	CLRT _p vs LRT
CH-7401 ³³⁸	1985-90	OC, OP, HP, L, O	II-IV	F C	1000 mg/m ² x4, wks _{1,5,ci} 100 mg/m ² , wks _{1,5}	RT S + RT	≥69 Gy/≥6.5, bid, sc 54-60 Gy/5.5-6 wks, bid, sc	62/62	5.9	CLRT _p vs LRT
Yale-86 ¹⁵²	1986-92	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Mi dicoumarol	15 mg/m ² , wks _{1,7}	RT or S + RT or RT + S	> 56 Gy > 50 Gy	83/83	6.1	CLRT _{noP} vs LRT
INRC HN-8 ¹³⁵	1987-90	OC, OP, HP, L, NP	II-IV	F C	200 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7,10} 20 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7,10}	RT alt	70 Gy/7 wks (Co) 60 Gy/8 wks, alt (Ex)	157/157	5.1	CLRT _p vs LRT
MACHN-NC2										
RPC 3250 ¹³⁹	1990-95	OC, OP, HP, L	III, IV	C (ci) F (ci)	20 mg/m ² x 4, wks _{1,4} 1000 mg/m ² x 4, wks _{1,4}	RT	68-72 Gy/7-8 wks	100/100	8.8	CLRT _p vs LRT
Duke 90040 ²⁰²	1990-96	OC, OP, HP, L, NP, O	II-IV	C F	12 mg/m ² x 5, wks _{1,6} 600 mg/m ² x 5, wks _{1,6}	RT	75 Gy/6 wks, bid 70 Gy/7 wks, sc, bid (Ex)	120/122	NA	
Kragujevac2 ²⁰⁴	1991-93	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	C	6 mg/m ² x 5, wks ₁₋₇	RT	77 Gy/7 wks, bid	130/130	6.5	HFCRT vs HFRT

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
IAR-92 ²⁰³	1992-95	OC, OP, HP, L, O	III, IV	C F FA	20 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7,10} 300 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7,10} 20 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7,10}		79.2 Gy/6.5 wks, bid (Co) 80 Gy/9 wks, bid, alt (Ex)	68/68	8.3	HFCRT vs HFRT
Int 0126 ¹³⁶	1992-99	OC, OP, HP, L	III, IV	C (Ex1) C (Ex2) F (Ex2)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 75 mg/m ² , wks _{1,5,9} 1000 mg/m ² x 4, wks _{1,5,9}	RT	70 Gy /7 wks (Co, Ex 1) 60-70 Gy/11-12 wks, sc (Ex2)	295/295	11.0	CLRT _p vs LRT
RTOG 9111 ¹⁴⁰	1992-2000	OP, L, O	II-IV	C	100 mg/m ² , wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/7 wks	366/367	12.2	CLRT _p vs LRT
GORTEC 9401 ¹³³	1994-97	OP	III, IV	Cb F	70 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7} 600 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/ 7 wks	226/226	5.3	CLRT _p vs LRT
ARO 95-06 ²⁰⁶	1994-99	OC, OP, HP	III, IV	Mi F	10 mg/m ² , wks _{1,6} 600 mg/m ² x 5, wk ₁	RT	77.6 Gy/ 6 wks, bid (Co) 70.6 Gy/ 6 wks, bid (Ex)	384 /384	8.8	ACRT vs HFRT
EORTC 22931 ¹³²	1994-2000	OC, OP, HP, L	I-IV	C	100 mg/m ² wks _{1,4,7}	S + RT	66 Gy/6.5 wks	334/334	5.0	CLRT _p vs LRT
SAKK 10-94 ²⁰⁵	1994-2000	OC, OP, HP, L	II-IV	C	20 mg/m ² x 5, wks _{1,5}	RT	74.4 Gy/6.5 wks, bid	224/224	9.7	HFCRT vs HFRT
Cologne 95 ²⁰⁷	1995-99	OP, HP	II-IV	Cb F	70 mg/m ² x 5, wks _{1,4} 600 mg/m ² x 5, wks _{1,4}	RT	69.9 Gy / 5.5 wks, b	263/263	4.7	ACRT vs MART
HeCOG 9405 ¹³⁴	1995-99	OC, OP, HP, L	II-IV	C (Ex1) Cb (Ex2)	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} AUC 7, wks _{1,4,7}	RT	70 Gy / 7.5 wks	128/128	14.4	CLRT _p vs LRT
RTOG 9501 ¹⁴¹	1995-2000	OC, OP, HP, L, O	I-IV	C	100 mg/m ² wks _{1,4,7}	S + RT	60 Gy/ 6 wks	459/459	10.2	CLRT _p vs LRT
IAEA-MMC ¹⁴⁵	1996-99	OC, OP, HP, L	III, IV	Mi	15 mg/m ² d ₅	RT	66 Gy /6.5 wks	478/478	2.8	CLRT _{noP} vs LRT
GORTEC 9601 ²⁰⁸	1996-2000	OC, OP, HP, L, O	IV	C F	100 mg/m ² , wks _{1,3,5} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,5}	RT	62 Gy/ 3 wks, bid (Co) 62 Gy/ 5 wks, bid, sc (Ex)	109/109	10.9	ACRT vs VART
NCI-V98-1416 ¹⁴⁸	1997-2000	OC, OP, HP, L	II-IV	Pm	40 mg/m ² , wks _{1,7}	RT	70 Gy/ 7 wks	393/393	0.9	CLRT _{noP} vs LRT
MACH-NC3										
LOHNG-97 ¹⁴⁷	1997-2001	OC, OP, HP, L, O	III, IV	B Mi	5 mg twice-a-week during RT 15 mg/m ² , wk ₂	S + RT	56-70 Gy / 5.5-7 wks	114/114	15.4	CLRT _{noP} vs LRT
Torino 85 ¹⁹⁷	1985-90	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	<u>Arm</u> ₁ : B C Mx Vc <u>Arm</u> ₂ : Arm ₁ + C	ind: 10 U/m ² d _{1,8,15,22,29,36} ind: 50 mg/m ² d _{4,22} ind: 40 mg/m ² d _{1,15,22,36} ind: 2 mg/m ² d _{1,8,15,22,29,36} conco: 5 mg/m ² daily during RT	RT	60 Gy/7wks	108/108	7.2	IC _{other} -CLRT _p vs IC _{other} -LRT

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
Créteil 85 ¹⁹⁸	1987-90	OC, OP, HP, L	II-IV	<u>Arm₁</u> : C F (ci) <u>Arm₂</u> : Arm ₁ + C F (im)	ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} conco: 50 mg/m ² d _{1,15,29,43} conco: 5 mg/kg, three time a week during RT	RT	70 Gy/8 wks	56/57	5.3	IC _{PF} -CLRT _P vs IC _{PF} -LRT
Torino 92 ¹⁴²	1992-95	OC, OP, HP, L	III, IV	Cb	45 mg/m ² x 5, wk _{1,3,5,7}	RT	70 Gy/7 wks	151/164	13.6	CLRT _P vs LRT
AIIMS 2003 ¹²⁷	2003-05	OP, NP	III, IV	C	40 mg/m ² , wk ₁₋₇	RT	70 Gy/7 wks	176/176	3.0	CLRT _P vs LRT
BiRCF ²⁰¹	1997-2002	OC, OP, HP, L	III, IV	C F F	100 mg/m ² , wks _{1,4,7} 750 mg/m ² x 5, wks ₁ 430 mg/m ² x 5, wks _{4,7}	RT	80.4 Gy/7 wks, bid	171/171	6.6	HFCRT vs HFRT
FCRT 94 ¹³⁰	1994-2002	OP, HP, L	I-IV	Cb	50 mg/m ² d _{1,3} weekly during RT	S + RT	54 Gy/6.5 wks or 72 Gy/8 wks	144/146	8.9	CLRT _P vs LRT
UPCI 93-99 ¹⁴⁴	1994-2002	OP, HP, L	III, IV	Cb	100 mg/m ² weekly during RT	S + RT	59.4 Gy/6.5 wks	76/76	6.2	CLRT _P vs LRT
MARCH 2										
RTOG 0129 ¹⁸⁷	2002-05	OC, OP, HP, L	II-IV	C	100 mg/m ² , wks _{1,4±7}	RT	70 Gy/7 wks 72 Gy/6 wks, bid for 12 fractions	738/743	7.9	ACRT vs CLRT _P
EORTC 22843 ¹⁸⁶	1984-87	OC, OP, HP, L, O	III, IV	C	6 mg/m ² /d Or 10mg/m ² x 5, wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/7 wks 72 Gy/7 wks, sc, three times per day on wk 1, 4 and 7	53	5.0	ACRT vs CLRT _P
CONDOR ¹⁸⁵	2009-12	OC, OP, HP, L	III, IV	C	40 mg/m ² , wks ₁₋₆	RT	70 Gy/7 wks 70 Gy/6 wks, 6 times per wk	56	2.8	ACRT vs CLRT _P
INRC-HN-9 ¹⁸³	1992-98	OC, OP, HP, L	III, IV	C	20 mg/m ² /d, wks _{1,4,7,10}	RT	60 Gy/6 wks, sc 75 Gy/6 wks, bid for 2 wks	136	18.5	HFRT vs CLRT _P

Abréviations: voir sous le tableau S1 - A.

C- Description des essais comprenant une chimiothérapie adjuvante

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ Randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
MACH-NC1										
GETTECadj ¹⁷²	1982-85	OC, OP, HP, L, NP	I-IV	B B (im) C Mx	15 mg x3, wks _{1, 4, 7} then 15 mg d _{1,15} , monthly x 5 150 mg, wks _{1, 4, 7} 100 mg, wks _{1, 4, 7} , then monthly x 5	S + RT	50 Gy/5 wks	286/286	8.9	LRT-AC vs LRT
Int 0034 ¹⁷⁴	1984-89	OC, OP, HP, L, NP	II- IV	C F	100 mg/m ² , wks _{1, 4, 7} 1000 mg/m ² x 5, wks _{1, 4, 7}	S + RT	50-54 Gy/5-6wks	499/499	8.2	LRT-AC vs LRT
JHCFUS ¹⁷⁵	1985-86	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Hc (po)	300-600 mg x 84 d+	S	NA	191/191	2.9	LRT-AC vs LRT
TMH R4 ¹⁷⁷	1986-89	OC	III, IV	Mx	50 mg/m ² d _{3,10,17} post-operative	S	NA	135/135	1.3	LRT-AC vs LRT
KKD-86 ¹⁷⁶	1986-89	OC	I-IV	U (po)	400 mg d ₁₋₃₆₅	S	NA	112/112	6.9	LRT-AC vs LRT
HNU-87a ¹⁷³	1987-90	OC, OP, HP, L, NP	I-IV	U (po)	300 mg d ₁₋₃₆₅	RT	MD	111/111	4.1	LRT-AC vs LRT
HNU-87b ¹⁷³	1987-90	OC, OP, HP, L, NP	II-IV	U (po)	300 mg d ₁₋₃₆₅	S	NA	424/424	4.2	LRT-AC vs LRT

Abréviations: voir sous le tableau S1 - A.

D- Description des essais comparant deux timing de chimiothérapie: induction versus concomitant

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Timing	Drug	Chemotherapy	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
SECOG 1 ¹⁹⁴	1980-84	OC, OP, L, O	III, IV	<u>Arm₁</u> : CT-CT-RT-CT-CT <u>Arm₂</u> : (CT-RT) x3 - RT	B Mx LA LA (im) Vc	30 mg 200 mg 50 mg 45 mg 2 mg	60-66 Gy/6.5 wks 60-66 Gy/8 wks alt	267/270	19.8	CLRT _{noP} vs IC _{other} -LRT
Brescia ¹⁹²	1981-83	OC, OP, HP, NP	III, IV	<u>Arm₁</u> : CT-CT-CT-CT-RT <u>Arm₂</u> : RT1-CT-CT-CT-CT-RT2	B Hu (po) Mx LA	15 mg/m ² 6000 mg/m ² 50 mg/m ² 45 mg/m ²	64 Gy/4 wks 60 Gy sc	55/56	8.2	CLRT _{noP} vs IC _{other} -LRT
INRC-HN-7 ¹⁹³	1983-86	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	<u>Arm₁</u> : CT-CT-CT-CT-RT <u>Arm₂</u> : CT - (CT-RT) x3	B (im) Vb Mx LA	30 U, d ₁ 6 mg/m ² , d ₁ 200 mg, d ₂ 45 mg, d ₃	60-70 Gy 60 Gy, alt	116/116	4.3	CLRT _{noP} vs IC _{other} -LRT
ICC-PCP ¹⁹⁰	1984-91	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	<u>Arm₁</u> : CT-CT-CT-RT <u>Arm₂</u> : (CT-RT) x7	<u>Arm₁</u> : C F <u>Arm₂</u> : C F	100 mg/m ² , d ₁ 1000 mg/m ² x 5 60 mg/m ² , d ₁ 800 mg/m ² x 5	70 Gy/7 wks 70Gy/13 wks, alt	215/215	6.0	CLRT _P vs IC _{PF} -LRT
CMGH-85 ¹⁸⁸	1985-88	OC, OP, HP, NP	II-IV	<u>Arm₁</u> : CT-CT-CT-RT <u>Arm₂</u> : CRT-CT-CRT-CT	<u>Arm₁</u> : C F <u>Arm₂</u> : C F	100 mg/m ² , d ₁ 1000 mg/m ² x 5 75 mg/m ² , d ₁ 800 mg/m ² x 5	60 Gy 60 Gy, sc	48/48	5.8	CLRT _P vs IC _{PF} -LRT
EORTC 24954 ¹⁸⁹	1996-2004	HP, L	II-IV	<u>Arm₁</u> : CT-RT <u>Arm₂</u> : (CT-RT) x3 - CT	<u>Arm₁</u> : C F <u>Arm₂</u> : C F	100 mg/m ² , d ₁ 1000 mg/m ² x 5 20 mg/m ² x 5 200 mg/m ² x 5	<u>Arm₁</u> : 70 Gy/7 wks <u>Arm₂</u> : 20 Gy/2 wks x3	450/450	9.0	CLRT _P vs IC _{PF} -LRT

Abréviations: voir sous le tableau S1 - A.

E- Description des essais sans chimiothérapie

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
MARCH 1								
BCCA 9113 ¹⁰⁶	1991-95	OC, OP, HP, L	III-IV	RT	66 Gy/6.5 wks 66 Gy/3.5 wks, bid	82/82	18.4	MART vs LRT
CAIR ¹⁰⁷	1994-96	OC, OP, HP, L	II-IV	RT	70 Gy/7wks 66-70 Gy/4.7-5 wks, 7 times per wk	100/100	5.7	MART vs LRT
CHART ¹²¹	1990-95	OC, OP, HP, L, O	I-IV	RT	66 Gy/6.5 wks 54 Gy/1.7 wks, tid	918/918	8.2	VART vs LRT
DAHANCA 6&7 ¹⁰⁸	1991-99	OC, OP, HP, L, O	I-IV	RT	66-70 Gy/6.5-7 wks 66-70 Gy/5.5-6 wks, 6 times per wk	1481/1485	14.6	MART vs LRT
EORTC 22791 ¹⁰⁰	1980-87	OP	II-IV	RT	70 Gy/7 wks 80.5 Gy/7 wks, bid	356/356	10.3	HFRT vs LRT
EORTC 22851 ¹⁰⁹	1985-95	OC, OP, L, O	II-IV	RT	70 Gy/7 wks 72 Gy/5 wks, sc	512/512	4.9	MART vs LRT
GORTEC 9402 ¹²²	1994-98	OC, OP, HP, L	III-IV	RT	70 Gy/7wks 62-67 Gy/3-3.4 wks, bid	268/268	8.8	VART vs LRT
KBN PO 79 ¹¹²	1995-98	L	I-III	RT	66 Gy/6.5 wks 66 Gy/5.5 wks, 6 times per wk	395/395	4.2	MART vs LRT
PMH-Toronto ¹⁰¹	1988-95	OP, HP, L	II-IV	RT	51 Gy/4 wks 58 Gy/4 wks, bid	336/336	17.5	HFRT vs LRT
Rio 1986 ¹⁰²	1986-89	OC, OP, L	III-IV	RT	66 Gy/6.6 wks 70.4 Gy/6.4 wks, bid	103/112	8.8	HFRT vs LRT
TROG 9101 ¹²³	1991-98	OC, OP, HP, L	III-IV	RT	70 Gy/7 wks 59.4 Gy/3.3 wks, bid	350/350	6.6	VART vs LRT
MARCH 2								
Cairo 1990 ¹²⁰	1990-97	OC, OP, HP, L	II-IV	S + RT	60 Gy/6 wks 46.2 Gy/2 weeks, tib, 6 times per wk	70/70	3.8	VART vs LRT
CRT 90-002 ¹¹⁴	1991-96	OC, OP, HP, L	II-IV	S + RT	63 Gy/7 wks 63 Gy/5 wks, bid 2 wks	151/151	13.8	MART vs LRT
Osaka 1993 ¹¹⁶	1993-2000	L	I	RT	60-66 Gy/6-6.6 wks 56.25-63 Gy/5-5.6 wks	189/189	5.9	MART vs LRT
INRC-HN-10 ¹¹¹	1994-2001	OC,OP,HP,L	I-IV	S + RT	60 Gy/6 wks 64Gy/5 wks, bid 2 wks	226/226	4.5	MART vs LRT
RTOG 9512 ¹⁰⁴	1996-2003	L	II-IV	RT	70 Gy/7 wks 79.2 Gy/6.5 wks, bid	249/250	8.5	HFRT vs LRT
ARTSCAN ¹⁰⁵	1998-2006	OC,OP,HP,L	I-IV	RT	68 Gy/6.5-7 wks 68 Gy/4.5 wks, bid 4 wks	750/750	9.1	MART vs LRT
IAEA-CRP-ACC ¹¹⁰	1999-2004	OC,OP,HP,L	I-IV	RT	66-70 Gy/6.5-7 wks 66-70 Gy/5.5-6 wks, 6 times per wk	906/908	5.9	MART vs LRT
DAHANCA 9 ⁹⁹	2000-06	OP,HP,L	I-IV	RT	66 Gy/5.5 wks 76 Gy/5.5 wks, bid	77/77	4.2	HFRT vs LRT

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
CHARTWEL (unpublished)	2001-05	OC,OP,HP,L,O	I-IV	S + RT	60-64 Gy/6-6.5 wks 51-54 Gy/2.4 wks, tid	114/NA	4.8	VART vs LRT
pCAIR ¹¹⁷	2001-04	OC,OP,L	I-IV	S + RT	63 Gy/7 wks 63 Gy/5 wks, 7 times per wk	279/279	7.2	MART vs LRT
KROG 0201 ¹¹³	2002-10	L	I-II	RT	66-70 Gy/6.5-7 wks 63-67.5 Gy/5.5-5 wks	156/156	5.3	MART vs LRT
POPART ¹¹⁸	2003-08	OC,OP,HP,L,O	I-IV	S + RT	66 Gy/6.5 wks 66 Gy/5 wks, bid 3 wks	148/148	6.3	MART vs LRT

Abréviations: voir sous le tableau S1 - A.

F- Description des essais multi-comparaisons

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ Randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
AC Camargo ¹²⁶	1984-86	OC, OP, HP	III, IV	B C Mi Vb B C	10 mg/m ² , wks _{1±2} 30 mg/m ² x 2, wks _{1±2} 8 mg/m ² , wks _{1±2} 4 mg/m ² , wks _{1±2} 5 mg x 2, wks _{1,4,7} of RT 20 mg/m ² x 2, wks _{1,4,7} of RT	RT	70 Gy/7 wks (Co) or 8 wks (Ex)	90/90	6.5	IC _{other} -LRT vs CLRT _p vs LRT
EORTC 22954 (unpublished)	1996-99	L, HP	II-IV	C	100 mg/m ² , wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/7 wks 70 Gy/7 wks, bid	59/59	4.5	CLRT _p vs LRT HFCRT vs HFRT
EORTC-22962 (unpublished)	1996-99	OC, OP, HP, L	II-IV	C	100 mg/m ² , wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/7 wks 80.5 Gy/7 wks, bid	57/57	4.4	CLRT _p vs LRT vs HFCRT vs HFRT
GORTEC 9902 ¹⁸⁴	2000-07	OC, OP, HP, L, O	III, IV	Cb F	10 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7} 600 mg/m ² x 4, wks _{1,4,7}	RT	70 Gy/7 wks 70 Gy/7 wks, bid(2wks) 64.8 Gy/3.5 wks, bid	840/840	5.2	ACRT vs VART vs CLRT _p
Lucknow 95 ¹³⁸	1995-99	OC, OP, HP, L, O	III, IV	C	35 mg/m ² d ₁ , wks ₁₋₇	RT	70 Gy/7 wks	300/300	13.0	IC _{other} -LRT vs CLRT _p LRT
ORO-9301 ¹¹⁵	1993-98	OP	II-IV	Cb F	75 mg/m ² x 4, wks _{1,5,9} 1000 mg/m ² x 4, wks _{1,5,9}	RT	66-70 Gy/6.6-7 wks 64-67.2 Gy/6.5 wks, bid, sc	192/192	6.9	CLRT _p vs MART vs LRT
RTOG 9003 ¹⁰³	1991-97	OC, OP, HP, L, O	II-IV	/	/	RT	70 Gy/7 wks 81.6 Gy/6.8 wks, bid 67.2 Gy/6 wks, bid, sc 72 Gy/6 wks, bid (12 fractions)	1113/1113	16.7	HFRT vs MART vs LRT

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/Randomised	Median follow-up (years)	Treatment comparison
SECOG II (unpublished)	1984–89	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	B (im) Mx LA (iv) LA (im) Vc Or the same + F	30 mg, wks _{1,3,13,15} 200 mg, wks _{1,3,13,15} 50 mg, wks _{1,3,13,15} 15 mg x 6, wks _{1,3,13,15} 1.5-2 mg, wks _{1,3,13,15} 500 mg, wks _{1,4,6,9}	RT alt	60-66 Gy/6.5 wks (Co) 60-66 Gy/8 wks, sc (Ex)	239/239	12.5	IC _{other} -LRT vs CLRT _{noP} LRT
TMH 1114 ¹¹⁹	2000–2008	OP, HP, L	II–IV	C	30 mg/m ² wks ₁₋₇	RT	66-70 Gy/6-7 wks 66-70 Gy/5.5-6 wks, 6 times per wk	199/NA	4.5	CLRT _P vs MART vs LRT
TTCC 2002 ^{181,182}	2002–07	OC, OP, HP, L	III, IV	<u>Arm₁</u> : Do C F (ci) <u>Arm₂</u> : C F (ci) C (3 arms)	ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 75 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 750 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} ind: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} ind: 1000 mg/m ² x 5, wks _{1,4,7} conco: 100 mg/m ² , wks _{1,4,7} of RT	RT	70 Gy/7 wk	387/387	5.0	IC _{TPP} -CLRT _P vs IC _{PF} -CLRT _P vs CLRT _P
UKHAN ¹²⁵	1990-2000	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Vc B (im) Mx F, alt Mx	1.4 mg/m ² , wks _{1,3,+5,7,or 8,10} 30 mg im, wks _{1,3,+5,7,or 8,10} 100 mg/m ² , wks _{1,3,+5,7,or 8,10} 500 mg/m ² , wks _{1,3,+5,7,or 8,10} 100 mg/m ² , wks _{1,3,+5,7,or 8,10}	RT S + RT	60 Gy/6 wks, alt 50-55Gy/3-4 wks	966/970	10.1	LRT-AC vs CLRT _{noP} -AC vs CLRT _{noP} vs LRT
Vienna ¹²⁴	1990-97	OC, OP, HP, L	II-IV	Mi	20 mg/m ² d ₅	RT	55 Gy/2.5 wks, bid(Co)	239/239	7.9	ACRT vs VART vs LRT

Tableau S2 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans évènement.

HFCRT (1) 5y-AB: 19%				0,81* [0,31-2,06]	0,70 [0,60-0,82]						0,69* [0,27-1,78]			
0,83 [0,63-1,10]	IC_{TaxPF}-LRT (2) 5y-AB: 12%						0,73 [0,60-0,88]				0,84* [0,59-1,20]			
0,84 [0,67-1,04]	1,01 [0,80-1,27]	ACRT (3) 5y-AB: 13%		1,01 [0,89-1,15]	0,76* [0,62-0,95]			0,84 [0,72-0,98]		0,73* [0,55-0,97]	0,72* [0,51-1,03]			
0,90 [0,69-1,18]	1,08 [0,82-1,42]	1,07 [0,87-1,33]	IC_{TaxPF}-CLRT (4) 5y-AB: 15%	0,94 [0,67-1,33]		0,71* [0,50-1,01]			0,80 [0,67-0,95]					
0,80 [0,65-0,98]	0,96 [0,78-1,18]	0,96 [0,85-1,07]	0,89 [0,74-1,07]	CLRT_P (5) 5y-AB: 11%	0,76 [0,52-1,12]		0,90 [0,73-1,13]	0,86* [0,71-1,05]	1,04 [0,78-1,38]	0,67 [0,50-0,90]	0,75 [0,70-0,81]			0,78 [0,60-1,00]
0,71 [0,60-0,84]	0,85 [0,68-1,06]	0,84 [0,74-0,97]	0,79 [0,64-0,98]	0,88 [0,79-0,99]	HFRT (6) 5y-AB: 6%					0,98* [0,85-1,14]	0,82 [0,74-0,91]			
0,67 [0,54-0,84]	0,81 [0,65-1,00]	0,80 [0,69-0,93]	0,75 [0,61-0,91]	0,84 [0,75-0,94]	0,95 [0,83-1,09]	CLRT_{noP} (7) 5y-AB: 5%					0,89 [0,81-0,97]	0,81* [0,63-1,04]	0,88* [0,68-1,13]	0,86 [0,73-1,02]
0,64 [0,52-0,80]	0,77 [0,64-0,93]	0,76 [0,66-0,88]	0,71 [0,58-0,88]	0,80 [0,72-0,89]	0,90 [0,79-1,04]	0,95 [0,84-1,08]	IC_{PF}-LRT (8) 5y-AB: 3%				0,94 [0,85-1,03]			
0,67 [0,54-0,84]	0,81 [0,65-1,01]	0,80 [0,70-0,92]	0,75 [0,61-0,93]	0,84 [0,75-0,95]	0,95 [0,82-1,10]	1,00 [0,87-1,15]	1,05 [0,92-1,21]	VART (9) 5y-AB: 5%			0,90 [0,80-1,02]			
0,72 [0,54-0,97]	0,87 [0,64-1,17]	0,86 [0,67-1,10]	0,80 [0,68-0,94]	0,90 [0,73-1,12]	1,02 [0,80-1,30]	1,07 [0,85-1,35]	1,13 [0,89-1,43]	1,07 [0,84-1,36]	IC_{PF}-CLRT (10) 5y-AB: 7%					
0,67 [0,54-0,82]	0,80 [0,65-0,99]	0,80 [0,70-0,91]	0,74 [0,61-0,91]	0,83 [0,76-0,91]	0,94 [0,84-1,06]	0,99 [0,89-1,11]	1,04 [0,93-1,17]	0,99 [0,87-1,12]	0,93 [0,73-1,17]	MART (11) 5y-AB: 4%	0,87 [0,79-0,96]			
0,60 [0,49-0,73]	0,71 [0,59-0,87]	0,71 [0,63-0,80]	0,66 [0,55-0,80]	0,74 [0,70-0,79]	0,84 [0,76-0,93]	0,88 [0,81-0,97]	0,93 [0,85-1,02]	0,88 [0,79-0,98]	0,83 [0,66-1,03]	0,89 [0,83-0,96]	LRT (12) 5y-AB: ref	1,08 [0,86-1,36]	1,06* [0,84-1,33]	0,96 [0,81-1,13]
0,60 [0,47-0,77]	0,73 [0,57-0,93]	0,72 [0,60-0,86]	0,67 [0,53-0,85]	0,75 [0,65-0,88]	0,85 [0,72-1,02]	0,90 [0,77-1,05]	0,94 [0,80-1,12]	0,90 [0,75-1,07]	0,84 [0,64-1,09]	0,91 [0,77-1,06]	1,02 [0,88-1,17]	LRT-AC (13) 5y-AB: 1%	1,09* [0,85-1,40]	
0,63 [0,46-0,85]	0,75 [0,56-1,02]	0,75 [0,58-0,97]	0,70 [0,52-0,94]	0,78 [0,62-1,00]	0,89 [0,69-1,14]	0,93 [0,73-1,19]	0,98 [0,76-1,26]	0,93 [0,72-1,20]	0,87 [0,63-1,20]	0,94 [0,74-1,20]	1,05 [0,84-1,33]	1,04 [0,81-1,33]	CLRT_{noP}-AC (14) 5y-AB: 2%	
0,57 [0,45-0,71]	0,68 [0,54-0,86]	0,68 [0,58-0,79]	0,63 [0,51-0,78]	0,71 [0,63-0,80]	0,80 [0,69-0,93]	0,84 [0,75-0,96]	0,89 [0,77-1,02]	0,84 [0,72-0,98]	0,79 [0,62-1,01]	0,85 [0,75-0,97]	0,95 [0,86-1,07]	0,94 [0,79-1,12]	0,91 [0,70-1,17]	IC_{other}-LRT (16) 5y-AB: -2%

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,11 ; hétérogénéité (within design) p=0,05 ; incohérence (between designs) p=0,52.

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a: bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau S3 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.

0,67* [0,19-2,36]				0,63 [0,52-0,76]							0,49* [0,15-1,65]			
0,56 [0,26-1,20]	IC_{TaxPF}- LRT (2)						0,78 [0,61-0,99]				1,06* [0,41-2,76]			
0,85 [0,49-1,50]	1,53 [0,77-3,03]	ACRT (3)		1,03 [0,74-1,45]	0,79* [0,57-1,08]			0,67 [0,52-0,87]		0,81* [0,56-1,17]	0,61* [0,43-0,86]			
0,86 [0,45-1,66]	1,54 [0,73-3,25]	1,01 [0,58-1,77]	IC_{TaxPF}- CLRT (4)	1,22 [0,91-1,64]		0,50* [0,25-0,99]			0,96 [0,67-1,39]					
0,89 [0,54-1,47]	1,59 [0,87-2,93]	1,04 [0,73-1,49]	1,03 [0,67-1,60]	CLRT_P (5)	0,78 [0,48-1,27]		0,70 [0,41-1,17]	0,86* [0,65-1,14]	1,13 [0,36-3,58]	0,61 [0,43-0,85]	0,45 [0,31-0,66]			1,17 [0,90-1,52]
0,60 [0,41-0,88]	1,07 [0,55-2,08]	0,70 [0,46-1,08]	0,69 [0,40-1,20]	0,67 [0,48-0,94]	HFRT (6)					0,93* [0,73-1,19]	0,82 [0,71-0,95]			
0,60 [0,35-1,03]	1,08 [0,57-2,05]	0,71 [0,46-1,08]	0,70 [0,43-1,15]	0,68 [0,50-0,91]	1,01 [0,68-1,50]	CLRT_{noP} (7)					0,83 [0,74-0,93]	0,88* [0,58-1,33]	1,02* [0,66-1,57]	0,85 [0,74-0,99]
0,47 [0,28-0,79]	0,83 [0,47-1,47]	0,55 [0,36-0,83]	0,54 [0,33-0,90]	0,52 [0,40-0,69]	0,78 [0,53-1,14]	0,77 [0,55-1,08]	IC_{PF}-LRT (8)				1,06 [0,88-1,28]			
0,58 [0,33-1,04]	1,04 [0,53-2,05]	0,68 [0,45-1,03]	0,67 [0,38-1,18]	0,65 [0,45-0,94]	0,97 [0,62-1,52]	0,96 [0,63-1,46]	1,25 [0,83-1,87]	VART (9)			0,84 [0,65-1,07]			
0,84 [0,39-1,82]	1,51 [0,65-3,52]	0,99 [0,50-1,96]	0,98 [0,57-1,66]	0,95 [0,52-1,71]	1,41 [0,71-2,77]	1,40 [0,73-2,66]	1,81 [0,95-3,45]	1,45 [0,73-2,90]	IC_{PF}- CLRT (10)					
0,63 [0,37-1,05]	1,12 [0,60-2,11]	0,74 [0,50-1,09]	0,73 [0,44-1,21]	0,70 [0,54-0,92]	1,05 [0,73-1,51]	1,04 [0,75-1,45]	1,34 [0,98-1,85]	1,08 [0,72-1,61]	0,74 [0,39-1,42]	MART (11)	0,80 [0,71-0,92]			
0,49 [0,30-0,78]	0,87 [0,48-1,57]	0,57 [0,40-0,81]	0,56 [0,35-0,89]	0,54 [0,46-0,65]	0,81 [0,59-1,11]	0,80 [0,63-1,03]	1,04 [0,83-1,31]	0,83 [0,59-1,17]	0,58 [0,31-1,06]	0,77 [0,62-0,97]	LRT (12)	1,27 [0,96-1,68]	1,15* [0,78-1,71]	0,86 [0,58-1,26]
0,63 [0,34-1,15]	1,12 [0,56-2,26]	0,73 [0,44-1,23]	0,73 [0,40-1,31]	0,70 [0,47-1,06]	1,05 [0,64-1,70]	1,04 [0,67-1,60]	1,34 [0,87-2,08]	1,08 [0,65-1,79]	0,74 [0,36-1,52]	1,00 [0,65-1,55]	1,29 [0,89-1,88]	LRT-AC (13)	1,15* [0,76-1,76]	
0,63 [0,26-1,54]	1,12 [0,43-2,94]	0,74 [0,32-1,70]	0,73 [0,30-1,76]	0,70 [0,32-1,53]	1,05 [0,46-2,38]	1,04 [0,48-2,25]	1,35 [0,61-2,97]	1,08 [0,47-2,48]	0,75 [0,28-1,97]	1,00 [0,45-2,21]	1,29 [0,61-2,77]	1,00 [0,46-2,20]	CLRT_{noP}- AC (14)	
0,49 [0,28-0,84]	0,87 [0,46-1,66]	0,57 [0,37-0,88]	0,56 [0,34-0,95]	0,54 [0,40-0,74]	0,81 [0,54-1,22]	0,80 [0,59-1,09]	1,04 [0,74-1,47]	0,84 [0,54-1,28]	0,58 [0,30-1,11]	0,77 [0,55-1,09]	1,00 [0,77-1,30]	0,77 [0,49-1,22]	0,77 [0,35-1,71]	IC_{other}- LRT (16)

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio : test global de Cochran p<0,0001 ; hétérogénéité (within design) p<0,0001 ; incohérence (between designs) p=0,0008.

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT° : radiothérapie, CLRT° : LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC° : CT d' induction, AC° : CT adjuvante, HFRT° : RT hyperfractionnée, HFCRT° : HFRT avec CT concomitante, MART° : RT modérément accélérée, VART° : RT très accélérée, ACRT° : RT accélérée avec CT concomitante, P° : CT comprenant des platines, noP° : CT ne comprenant pas de platine, TaxPF° : association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF° : association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a : bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau S4 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle métastatique.

HFCRT (1)				0,40* [0,04-4,16]	3,48 [0,43-27,93]							0,79* [0,06-10,76]			
3,61 [0,14-93,89]	IC _{TaxPF-LRT} (2)											0,79* [0,54-1,17]			
1,26 [0,10-15,92]	0,35 [0,02-7,34]	ACRT (3)		0,96 [0,70-1,31]	1,20* [0,82-1,75]			1,20 [0,59-2,44]				1,61* [0,46-5,65]			
1,92 [0,11-32,89]	0,53 [0,02-13,50]	1,52 [0,12-19,38]	IC _{TaxPF-CLRT} (4)	0,55 [0,35-0,87]		0,66* [0,37-1,18]			0,57 [0,26-1,23]						
0,85 [0,10-7,09]	0,24 [0,02-3,28]	0,67 [0,13-3,63]	0,44 [0,06-3,07]	CLRT _P (5)	0,89 [0,37-2,11]			0,95 [0,46-1,95]	1,23* [0,84-1,80]	0,90 [0,13-6,19]	1,20 [0,54-2,67]	2,91 [1,03-8,18]			0,002 [0,00-26,25]
3,63 [0,70-18,78]	1,00 [0,06-17,96]	2,88 [0,38-21,75]	1,89 [0,17-21,07]	4,27 [0,96-19,06]	HFRT (6)						1,19* [0,84-1,68]	0,23 [0,03-1,92]			
2,72 [0,25-29,42]	0,75 [0,05-12,46]	2,15 [0,27-17,30]	1,42 [0,15-13,03]	3,20 [0,78-13,18]	0,75 [0,12-4,71]	CLRT _{noP} (7)						0,41 [0,09-1,87]	1,84* [0,94-3,59]	2,88* [1,30-6,40]	0,27* [0,06-1,28]
4,60 [0,46-45,74]	1,27 [0,11-14,93]	3,65 [0,50-26,46]	2,40 [0,25-22,99]	5,42 [1,55-18,96]	1,27 [0,23-7,13]	1,69 [0,34-8,39]	IC _{PF-LRT} (8)					0,18 [0,03-1,14]			
1,25 [0,10-15,60]	0,35 [0,02-6,67]	0,99 [0,15-6,69]	0,65 [0,05-7,96]	1,47 [0,28-7,60]	0,34 [0,05-2,59]	0,46 [0,07-3,25]	0,27 [0,04-1,73]	VART (9)				1,01 [0,80-1,26]			
0,79 [0,03-21,30]	0,22 [0,01-8,34]	0,62 [0,03-13,08]	0,41 [0,04-4,36]	0,92 [0,07-11,83]	0,22 [0,01-4,08]	0,29 [0,02-4,88]	0,17 [0,01-2,86]	0,63 [0,03-12,79]	IC _{PF-CLRT} (10)						
2,44 [0,25-23,91]	0,68 [0,04-10,58]	1,93 [0,26-14,27]	1,27 [0,13-12,46]	2,87 [0,79-10,48]	0,67 [0,12-3,69]	0,90 [0,18-4,56]	0,53 [0,12-2,37]	1,95 [0,30-12,66]	3,10 [0,18-52,90]	MART (11)	0,47 [0,19-1,17]				
1,15 [0,15-8,99]	0,32 [0,03-4,01]	0,91 [0,17-5,04]	0,60 [0,08-4,59]	1,36 [0,61-2,99]	0,32 [0,08-1,27]	0,42 [0,13-1,43]	0,25 [0,09-0,71]	0,92 [0,20-4,29]	1,47 [0,10-20,56]	0,47 [0,16-1,39]	LRT (12)	5,64 [1,27-25,12]	2,03* [0,91-4,51]	1,86 [0,08-42,63]	
7,35 [0,50-107,49]	2,03 [0,09-43,56]	5,83 [0,52-65,97]	3,83 [0,27-54,37]	8,65 [1,30-57,53]	2,03 [0,22-18,53]	2,71 [0,35-20,65]	1,60 [0,21-12,00]	5,88 [0,58-59,25]	9,35 [0,40-217,50]	3,01 [0,39-23,07]	6,38 [1,14-35,83]	LRT-AC (13)	1,57* [0,65-3,78]		
5,93 [0,10-361,68]	1,64 [0,02-129,70]	4,71 [0,09-243,57]	3,09 [0,05-181,03]	6,98 [0,18-266,66]	1,64 [0,04-74,59]	2,18 [0,06-81,06]	1,29 [0,03-52,70]	4,75 [0,10-229,22]	7,55 [0,09-623,63]	2,43 [0,06-100,45]	5,15 [0,15-181,31]	0,81 [0,02-32,18]	CLRT _{noP-AC} (14)		
0,58 [0,05-6,83]	0,16 [0,01-2,87]	0,46 [0,05-4,04]	0,30 [0,03-3,38]	0,68 [0,15-3,16]	0,16 [0,02-1,12]	0,21 [0,04-1,24]	0,13 [0,02-0,71]	0,46 [0,06-3,64]	0,73 [0,04-14,01]	0,24 [0,04-1,37]	0,50 [0,12-2,02]	0,08 [0,01-0,72]	0,10 [0,00-4,38]	IC _{other-LRT} (16)	

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio : test global de Cochran p<0,0001 ; hétérogénéité (within design) p<0,0001 ; incohérence (between designs) p<0,0001 .

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a: bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau S5 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la mortalité liée au cancer.

HFCRT (1)				0,48* [0,16-1,44]	0,65 [0,54-0,78]						0,45* [0,15-1,39]				
0,88 [0,63-1,25]	IC_{TaxPF}-LRT (2)							0,67 [0,54-0,83]							
0,77 [0,61-0,97]	0,87 [0,65-1,17]	ACRT (3)		1,01 [0,87-1,18]	0,78* [0,62-0,98]				0,89 [0,75-1,06]		0,76* [0,56-1,02]	0,66* [0,45-0,96]			
0,76 [0,57-1,01]	0,86 [0,61-1,19]	0,98 [0,79-1,23]	IC_{TaxPF}-CLRT (4)	1,04 [0,76-1,42]		0,75* [0,48-1,20]				0,78 [0,59-1,03]					
0,77 [0,62-0,97]	0,88 [0,66-1,16]	1,00 [0,89-1,13]	1,02 [0,84-1,24]	CLRT_P (5)	0,81 [0,53-1,22]		0,68* [0,41-1,13]	0,88* [0,71-1,10]	0,87 [0,64-1,19]	0,68 [0,48-0,96]	0,69 [0,62-0,77]			0,64* [0,47-0,87]	
0,65 [0,54-0,78]	0,73 [0,55-0,98]	0,84 [0,74-0,96]	0,86 [0,68-1,07]	0,84 [0,74-0,95]	HFRT (6)						0,97* [0,82-1,16]	0,82 [0,72-0,93]			
0,57 [0,44-0,72]	0,64 [0,47-0,87]	0,73 [0,62-0,87]	0,75 [0,60-0,94]	0,73 [0,63-0,84]	0,87 [0,74-1,03]	CLRT_{noP} (7)						0,95 [0,83-1,09]	0,75* [0,56-1,00]	0,87* [0,64-1,18]	0,86 [0,62-1,21]
0,59 [0,45-0,78]	0,67 [0,54-0,83]	0,77 [0,63-0,94]	0,78 [0,61-1,01]	0,77 [0,64-0,92]	0,91 [0,75-1,11]	1,05 [0,85-1,29]	IC_{PF}-LRT (8)			0,89* [0,47-1,70]		0,91 [0,73-1,13]			
0,61 [0,49-0,77]	0,69 [0,52-0,93]	0,80 [0,70-0,91]	0,81 [0,65-1,01]	0,79 [0,70-0,89]	0,94 [0,82-1,09]	1,08 [0,92-1,28]	1,04 [0,85-1,26]	VART (9)				0,91 [0,79-1,05]			
0,61 [0,45-0,82]	0,69 [0,49-0,97]	0,79 [0,62-1,00]	0,80 [0,68-0,94]	0,78 [0,63-0,97]	0,93 [0,73-1,19]	1,07 [0,84-1,37]	1,02 [0,78-1,34]	0,99 [0,77-1,26]	IC_{PF}-CLRT (10)						
0,61 [0,49-0,75]	0,68 [0,52-0,91]	0,78 [0,69-0,89]	0,80 [0,65-0,99]	0,78 [0,70-0,87]	0,93 [0,83-1,05]	1,07 [0,92-1,24]	1,02 [0,85-1,23]	0,99 [0,87-1,12]	1,00 [0,79-1,26]	MART (11)	0,88 [0,78-1,00]				
0,54 [0,43-0,66]	0,61 [0,46-0,80]	0,70 [0,62-0,78]	0,71 [0,58-0,87]	0,69 [0,64-0,75]	0,83 [0,74-0,92]	0,95 [0,84-1,08]	0,91 [0,77-1,08]	0,88 [0,79-0,97]	0,89 [0,71-1,11]	0,89 [0,83-0,95]	LRT (12)	0,88* [0,67-1,15]	1,02* [0,77-1,34]		
0,45 [0,33-0,63]	0,51 [0,35-0,74]	0,59 [0,45-0,77]	0,60 [0,44-0,82]	0,59 [0,45-0,76]	0,70 [0,53-0,91]	0,80 [0,62-1,03]	0,77 [0,57-1,03]	0,74 [0,56-0,97]	0,75 [0,54-1,04]	0,75 [0,58-0,97]	0,84 [0,66-1,08]	LRT-AC (13)	1,15* [0,86-1,53]		
0,52 [0,37-0,73]	0,59 [0,41-0,86]	0,68 [0,51-0,90]	0,69 [0,50-0,96]	0,68 [0,52-0,89]	0,81 [0,61-1,07]	0,93 [0,71-1,21]	0,88 [0,65-1,20]	0,85 [0,65-1,13]	0,86 [0,61-1,21]	0,87 [0,66-1,13]	0,97 [0,75-1,26]	1,15 [0,86-1,55]	CLRT_{noP}-AC (14)		
0,50 [0,37-0,67]	0,57 [0,40-0,80]	0,65 [0,52-0,81]	0,66 [0,50-0,87]	0,65 [0,53-0,79]	0,77 [0,61-0,97]	0,88 [0,73-1,07]	0,84 [0,65-1,10]	0,82 [0,65-1,02]	0,83 [0,62-1,10]	0,83 [0,67-1,02]	0,93 [0,76-1,14]	1,10 [0,81-1,50]	0,96 [0,70-1,31]	IC_{other}-LRT (16)	

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,25 ; hétérogénéité (within design) p=0,10 ; incohérence (between designs) p=0,80 .

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT° : radiothérapie, CLRT° : LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC° : CT d' induction, AC° : CT adjuvante, HFRT° : RT hyperfractionnée, HFCRT° : HFRT avec CT concomitante, MART° : RT modérément accélérée, VART° : RT très accélérée, ACRT° : RT accélérée avec CT concomitante, P° : CT comprenant des platines, noP° : CT ne comprenant pas de platine, TaxPF° : association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF° : association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a : bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau S6 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MACH-NC/MARCH avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la mortalité non liée au cancer.

HFCRT (1)				2,14* [0,28-16,24]	1,16 [0,81- 1,65]							2,06* [0,27-15,63]			
1,24 [0,66-2,35]	IC_{TaxPF}-LRT (2)							1,00 [0,64- 1,56]							
0,98 [0,62-1,55]	0,79 [0,45-1,40]	ACRT (3)		0,96 [0,69- 1,34]	1,20* [0,52- 2,74]				1,21 [0,62- 2,35]		0,68* [0,25- 1,86]	1,86* [0,73- 4,74]			
1,23 [0,67-2,25]	0,99 [0,50-1,97]	1,25 [0,74-2,11]	IC_{TaxPF}-CLRT (4)	1,00 [0,49- 2,07]		1,19* [0,52- 2,69]				1,26 [0,31- 5,09]					
0,98 [0,65-1,48]	0,79 [0,47-1,34]	1,00 [0,78-1,29]	0,80 [0,50-1,27]	CLRT_P (5)	0,81* [0,43- 1,55]		0,90* [0,49- 1,66]	0,80* [0,53- 1,20]	5,70* [1,75-18,62]	1,01 [0,37- 2,77]	1,27 [1,03- 1,56]			1,00* [0,38- 2,66]	
1,20 [0,85-1,69]	0,97 [0,57-1,66]	1,23 [0,90-1,66]	0,98 [0,59-1,62]	1,22 [0,97-1,54]	HFRT (6)						0,88* [0,66- 1,18]	0,86 [0,70- 1,07]			
1,36 [0,86-2,14]	1,10 [0,62-1,92]	1,39 [0,97-1,97]	1,11 [0,68-1,81]	1,38 [1,05-1,83]	1,13 [0,83-1,53]	CLRT_{noP} (7)						0,81 [0,60- 1,08]	0,72* [0,42- 1,22]	0,56* [0,35- 0,92]	1,28 [0,83- 1,97]
1,24 [0,79-1,94]	1,00 [0,64-1,56]	1,26 [0,89-1,79]	1,01 [0,60-1,70]	1,26 [0,96-1,65]	1,03 [0,76-1,39]	0,91 [0,65-1,28]	IC_{PF}-LRT (8)		1,62* [0,17-15,90]			0,86 [0,66- 1,11]			
0,98 [0,63-1,53]	0,79 [0,46-1,38]	1,00 [0,76-1,32]	0,80 [0,48-1,34]	1,00 [0,79-1,27]	0,82 [0,62-1,08]	0,72 [0,52-1,00]	0,79 [0,58-1,09]	VART (9)				1,08 [0,83- 1,42]			
1,27 [0,60-2,70]	1,02 [0,45-2,32]	1,30 [0,65-2,57]	1,04 [0,62-1,73]	1,29 [0,68-2,46]	1,06 [0,54-2,07]	0,93 [0,48-1,82]	1,03 [0,52-2,03]	1,29 [0,66-2,55]	IC_{PF}-CLRT (10)						
1,05 [0,71-1,56]	0,85 [0,51-1,42]	1,07 [0,81-1,42]	0,86 [0,53-1,39]	1,07 [0,89-1,29]	0,87 [0,72-1,06]	0,77 [0,59-1,01]	0,85 [0,66-1,10]	1,07 [0,84-1,36]	0,83 [0,43-1,60]	MART (11)	1,07 [0,96-1,19]				
1,13 [0,77-1,66]	0,91 [0,55-1,52]	1,15 [0,89-1,50]	0,92 [0,57-1,48]	1,15 [0,98-1,35]	0,94 [0,78-1,13]	0,83 [0,65-1,06]	0,91 [0,72-1,16]	1,15 [0,92-1,43]	0,89 [0,46-1,70]	1,08 [0,97-1,19]	LRT (12)	1,00 [0,63- 1,59]	0,76* [0,49- 1,18]		
1,06 [0,59-1,91]	0,86 [0,44-1,68]	1,08 [0,65-1,81]	0,87 [0,46-1,64]	1,08 [0,68-1,73]	0,88 [0,55-1,43]	0,78 [0,49-1,24]	0,86 [0,52-1,42]	1,08 [0,66-1,77]	0,84 [0,38-1,82]	1,01 [0,64-1,59]	0,94 [0,60-1,46]	LRT-AC (13)	0,80* [0,50- 1,28]		
0,83 [0,47-1,45]	0,67 [0,35-1,28]	0,84 [0,52-1,37]	0,67 [0,37-1,25]	0,84 [0,55-1,30]	0,69 [0,44-1,08]	0,61 [0,40-0,93]	0,67 [0,42-1,07]	0,84 [0,53-1,34]	0,65 [0,31-1,39]	0,79 [0,52-1,20]	0,73 [0,49-1,10]	0,78 [0,49-1,25]	CLRT_{noP}-AC (14)		
1,59 [0,88-2,85]	1,28 [0,65-2,51]	1,62 [0,97-2,69]	1,29 [0,70-2,40]	1,61 [1,02-2,55]	1,32 [0,82-2,13]	1,17 [0,78-1,73]	1,28 [0,78-2,12]	1,61 [0,99-2,64]	1,25 [0,58-2,68]	1,51 [0,95-2,38]	1,40 [0,90-2,19]	1,49 [0,82-2,72]	1,91 [1,08-3,39]	IC_{other}-LRT (16)	

* comparaison comprenant seulement un essai

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (HFCRT) and 5 (CLRT_P) donne le HR des traitements 1 vs 5 (HFCRT vs CLRT_P).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,57 ; hétérogénéité (within design) p=0,81 ; incohérence (between designs) p=0,17 .

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile., BA-5a: bénéfice absolu à 5 ans comparé à LRT seul

Tableau S7 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie sans évènement.

Données de traitement	Survie sans évènement		Analyse de sensibilité excluant les outliers		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de chimiothérapie		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de qualité		Analyse de sensibilité excluant les essais avec un traitement loco-régional distinct	
	112 essais 151 comparaisons 28°315 patients 20°579 évènements		110 essais 147 comparaisons 28°037 patients 20°389 évènements		84 essais 107 comparaisons 22°112 patients 16°035 évènements		69 essais 96 comparaisons 21°315 patients 16°414 évènements		60 essais 83 comparaisons 18°009 patients 13°278 évènements	
P value globale	0,11		0,58		0,20		0,12		0,19	
P value hétérogénéité	0,05		0,43		0,15		0,06		0,08	
P value incohérence	0,52		0,65		0,51		0,51		0,65	
	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)
LRT	référence	12	référence	12	référence	1	référence	16	référence	10
HFCRT	0,60 [0,49-0,73]	97	0,60 [0,50-0,72]	94	0,59 [0,49-0,71]	97	0,61 [0,49-0,77]	94	0,57 [0,45-0,71]	96
IC _{TaxPF} -LRT	0,71 [0,59-0,87]	80	0,71 [0,59-0,85]	80	0,71 [0,59-0,85]	76	0,70 [0,58-0,86]	83	0,63 [0,48-0,82]	88
ACRT	0,71 [0,63-0,80]	82	0,72 [0,65-0,80]	79	0,74 [0,66-0,84]	69	0,74 [0,65-0,84]	79	0,73 [0,63-0,83]	73,3
IC _{TaxPF} -CLRT	0,66 [0,55-0,80]	89	0,58 [0,48-0,71]	96	0,68 [0,55-0,83]	84	0,65 [0,49-0,87]	89	0,65 [0,54-0,79]	87
CLRT _p	0,74 [0,70-0,79]	75	0,75 [0,71-0,80]	72	0,75 [0,71-0,80]	67	0,77 [0,72-0,83]	71	0,73 [0,67-0,79]	73,3
HFRT	0,84 [0,76-0,93]	54,5	0,85 [0,78-0,93]	53	0,83 [0,75-0,91]	46	0,84 [0,76-0,94]	54	0,82 [0,74-0,92]	51
CLRT _{noP}	0,88 [0,81-0,97]	42,7	0,88 [0,81-0,96]	45	/	/	0,90 [0,80-1,01]	39	0,89 [0,78-1,03]	33
IC _{PF} -LRT	0,93 [0,85-1,02]	30	0,93 [0,85-1,01]	31	0,93 [0,85-1,01]	18	0,91 [0,82-1,00]	37	0,86 [0,73-1,01]	41
VART	0,88 [0,79-0,98]	42,8	0,90 [0,82-0,98]	40	0,90 [0,82-0,98]	25,9	0,90 [0,80-1,00]	40	0,88 [0,79-0,99]	36
IC _{PF} -CLRT	0,83 [0,66-1,03]	54,8	0,78 [0,63-0,96]	66	0,85 [0,68-1,06]	40	0,79 [0,59-1,06]	61	0,81 [0,65-1,02]	52
MART	0,89 [0,83-0,96]	40	0,91 [0,86-0,96]	36	0,90 [0,85-0,95]	26	0,87 [0,80-0,94]	48	0,88 [0,81-0,95]	36
LRT-AC	0,99 [0,86-1,13]	17	1,00 [0,88-1,13]	15	/	/	1,10 [0,92-1,31]	6	1,09 [0,86-1,38]	6
CLRT _{noP} -AC	0,95 [0,75-1,20]	28	0,95 [0,77-1,17]	27	/	/	0,99 [0,78-1,25]	23	/	/
IC _{other} -CLRT	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
IC _{other} -LRT	1,05 [0,94-1,17]	6	1,05 [0,94-1,16]	31	/	/	1,05 [0,93-1,19]	9	0,97 [0,80-1,16]	19

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées.

CI : Intervalle de confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile

Tableau S8 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle loco-régional.

Données de traitement	Contrôle loco-régional		Analyse de sensibilité excluant les outliers*		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de chimiothérapie		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de qualité		Analyse de sensibilité excluant les essais avec un traitement loco-régional distinct	
	110 essais 150 comparaisons 27°309 patients 10°882 évènements		80 essais 113 comparaisons 21°767 patients 8°071 évènements		81 essais 105 comparaisons 21°049 patients 8°113 évènements		68 essais 96 comparaisons 20°717 patients 8°197 évènements		58 essais 81 comparaisons 17°026 patients 7°141 évènements	
P value globale	<0,0001		0,09		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
P value hétérogénéité	<0,0001		0,27		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
P value incohérence	0,0008		0,07		0,18		0,01		<0,0001	
	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)
LRT	référence	15	référence	2	référence	13	référence	15	référence	13
HFCRT	0,49 [0,30-0,78]	88	0,49 [0,38-0,63]	98	0,49 [0,29-0,82]	83	0,47 [0,30-0,72]	97	0,45 [0,25-0,80]	75
IC _{TaxPF} -LRT	0,87 [0,48-1,57]	36	0,71 [0,54-0,93]	66	0,87 [0,46-1,62]	32	0,81 [0,54-1,22]	49	0,74 [0,30-1,87]	41
ACRT	0,57 [0,40-0,81]	79	0,64 [0,56-0,75]	81	0,53 [0,34-0,83]	77	0,63 [0,48-0,82]	83	0,50 [0,31-0,82]	68
IC _{TaxPF} -CLRT	0,56 [0,35-0,89]	78	0,60 [0,45-0,79]	86	0,57 [0,33-0,98]	70	0,78 [0,48-1,26]	54	0,37 [0,22-0,63]	85
CLRT _p	0,54 [0,46-0,65]	84	0,65 [0,59-0,72]	80	0,51 [0,42-0,63]	82	0,67 [0,58-0,77]	79	0,34 [0,26-0,45]	90
HFRT	0,81 [0,59-1,11]	42	0,80 [0,71-0,91]	45	0,82 [0,58-1,16]	35,52	0,80 [0,64-1,00]	50	0,85 [0,57-1,25]	28
CLRT _{noP}	0,80 [0,63-1,03]	44	0,77 [0,68-0,88]	54	/	/	0,77 [0,62-0,96]	56	0,72 [0,47-1,10]	42
IC _{PF} -LRT	1,04 [0,83-1,31]	13	0,89 [0,77-1,02]	23	1,04 [0,81-1,32]	11	0,98 [0,82-1,19]	19	0,93 [0,55-1,60]	22
VART	0,83 [0,59-1,17]	39	0,87 [0,77-0,97]	28	0,82 [0,57-1,18]	35,50	0,87 [0,70-1,09]	37	0,74 [0,47-1,18]	39
IC _{PF} -CLRT	0,58 [0,31-1,06]	73	0,81 [0,60-1,08]	42	0,56 [0,29-1,10]	69	0,82 [0,50-1,34]	46	0,33 [0,17-0,67]	88
MART	0,77 [0,62-0,97]	48,3	0,84 [0,77-0,92]	34	0,76 [0,60-0,97]	43	0,77 [0,64-0,92]	57	0,69 [0,50-0,95]	46
LRT-AC	0,77 [0,53-1,13]	47,5	0,83 [0,67-1,03]	38	/	/	0,83 [0,55-1,25]	46	1,14 [0,53-2,44]	14
CLRT _{noP} -AC	0,77 [0,36-1,65]	47,2	0,79 [0,55-1,13]	47	/	/	0,78 [0,46-1,32]	52	/	/
IC _{other} -CLRT	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
IC _{other} -LRT	1,00 [0,77-1,30]	17	0,88 [0,77-1,01]	25	/	/	1,05 [0,86-1,28]	11	0,68 [0,41-1,12]	22

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées. * définis en annexe.
 CI : Intervalle de confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile

Tableau S9 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour les décès liés au cancer.

Données de traitement	Décès liés au cancer		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de chimiothérapie		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de qualité		Analyse de sensibilité excluant les essais avec un traitement loco-régional distinct	
	73 essais 104 comparaisons 21°753 patients 11°039 évènements		64 essais 87 comparaisons 18°526 patients 9°269 évènements		49 essais 72 comparaisons 17°326 patients 9°160 évènements		49 essais 69 comparaisons 16°120 patients 8°061 évènements	
P value globale	0,25		0,14		0,05		0,05	
P value hétérogénéité	0,10		0,09		0,02		0,01	
P value incohérence	0,80		0,56		0,59		0,69	
	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)
LRT	référence	20	référence	3	référence	17	référence	16,3
HFCRT	0,54 [0,43-0,66]	98	0,52 [0,41-0,66]	97	0,54 [0,41-0,73]	94	0,51 [0,38-0,67]	95
IC _{TaxPF} -LRT	0,61 [0,46-0,80]	90	0,61 [0,45-0,83]	85	0,58 [0,42-0,81]	89	0,51 [0,35-0,74]	94
ACRT	0,70 [0,62-0,78]	80	0,71 [0,60-0,83]	69	0,69 [0,59-0,81]	76,8	0,71 [0,60-0,85]	70
IC _{TaxPF} -CLRT	0,71 [0,58-0,87]	78	0,71 [0,56-0,90]	68	0,67 [0,47-0,95]	77,3	0,70 [0,55-0,89]	72
CLRT _p	0,69 [0,64-0,75]	81	0,69 [0,63-0,76]	74	0,67 [0,61-0,75]	80	0,69 [0,61-0,78]	76
HFRT	0,83 [0,74-0,92]	58	0,80 [0,70-0,92]	47	0,81 [0,71-0,93]	54	0,80 [0,68-0,93]	54
CLRT _{noP}	0,95 [0,84-1,08]	31	/	/	0,90 [0,73-1,11]	37	1,00 [0,79-1,25]	20
IC _{PF} -LRT	0,91 [0,77-1,08]	40	0,91 [0,76-1,09]	22	0,87 [0,71-1,05]	42	0,75 [0,57-0,99]	61
VART	0,88 [0,79-0,97]	48	0,87 [0,76-0,98]	31	0,86 [0,75-0,99]	43	0,87 [0,75-1,01]	40
IC _{PF} -CLRT	0,89 [0,71-1,11]	44	0,89 [0,68-1,15]	26,9	0,80 [0,57-1,13]	52	0,87 [0,66-1,14]	39
MART	0,89 [0,83-0,95]	45	0,88 [0,81-0,97]	26,7	0,86 [0,77-0,96]	44	0,88 [0,78-0,99]	37
LRT-AC	1,19 [0,92-1,52]	5	/	/	1,16 [0,85-1,59]	7	1,14 [0,81-1,60]	10
CLRT _{noP} -AC	1,03 [0,79-1,33]	21	/	/	1,01 [0,73-1,39]	22	/	/
IC _{other} -CLRT	/	/	/	/	/	/	/	/
IC _{other} -LRT	1,07 [0,88-1,32]	13	/	/	1,04 [0,80-1,34]	16	1,07 [0,73-1,59]	15,7

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées.

CI : Intervalle de confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile

Tableau S10 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle métastatique.

Données de traitement	Contrôle métastatique		Analyse de sensibilité excluant les outliers*		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de chimiothérapie		Analyse de sensibilité excluant des essais sur des critères de qualité		Analyse de sensibilité excluant les essais avec un traitement loco-régional distinct	
	100 essais 137 comparaisons 25°042 patients 3°065 évènements		72 essais 103 comparaisons 19°740 patients 2°848 évènements		77 essais 101 comparaisons 20°054 patients 2°500 évènements		64 essais 90 comparaisons 19°518 patients 2°631 évènements		54 essais 76 comparaisons 15°677 patients 1°679 évènements	
P value globale	0		0,65		0		0		<0,0001	
P value hétérogénéité	0		0,98		0		0		<0,0001	
P value incohérence	<0,0001		0,04		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)	HR (95% CI)	p-score (%)
LRT	référence	33	référence	42	référence	42	référence	53	référence	41
HFCRT	1,15 [0,15-8,99]	32	0,79 [0,49-1,28]	70	1,15 [0,15-8,62]	39	1,02 [0,11-9,33]	50	1,29 [0,10-16,32]	37
IC _{TaxPF} -LRT	0,32 [0,03-4,01]	65	0,79 [0,57-1,09]	74	0,33 [0,03-3,74]	72	0,90 [0,13-6,15]	54,5	0,72 [0,01-52,63]	49
ACRT	0,91 [0,17-5,04]	38,1	1,10 [0,88-1,36]	24	1,21 [0,17-8,67]	38	1,78 [0,40-7,93]	32	1,38 [0,12-15,73]	36
IC _{TaxPF} -CLRT	0,60 [0,08-4,59]	51	0,66 [0,43-1,00]	87	1,08 [0,12-9,87]	43	1,16 [0,10-13,03]	48	0,53 [0,05-5,72]	57
CLRT _P	1,36 [0,61-2,99]	23	1,05 [0,90-1,22]	31	1,99 [0,90-4,38]	18	2,77 [1,31-5,87]	15	1,48 [0,42-5,20]	31
HFRT	0,32 [0,08-1,27]	70,9	1,07 [0,85-1,34]	29	0,31 [0,08-1,26]	80	1,18 [0,35-3,95]	46	0,21 [0,04-1,15]	76
CLRT _{noP}	0,42 [0,13-1,43]	62	1,10 [0,82-1,49]	26	/	/	1,30 [0,38-4,46]	42	0,16 [0,02-1,23]	78
IC _{PF} -LRT	0,25 [0,09-0,71]	78	0,97 [0,73-1,27]	47,1	0,26 [0,10-0,72]	85	1,19 [0,46-3,11]	45	0,90 [0,06-13,83]	45
VART	0,92 [0,20-4,29]	37,6	0,97 [0,80-1,18]	47,4	1,07 [0,24-4,76]	41	1,24 [0,32-4,80]	44	0,92 [0,12-7,35]	44
IC _{PF} -CLRT	1,47 [0,10-20,56]	29	0,89 [0,54-1,46]	56	2,43 [0,17-33,87]	23	2,81 [0,27-29,04]	23	1,41 [0,07-29,10]	37
MART	0,47 [0,16-1,39]	59	0,99 [0,83-1,18]	44	0,49 [0,17-1,38]	68	0,41 [0,15-1,12]	81	0,30 [0,06-1,42]	69
LRT-AC	0,16 [0,03-0,88]	84	0,85 [0,66-1,10]	67	/	/	0,90 [0,16-5,14]	54,5	0,01 [0,00-0,14]	99
CLRT _{noP} -AC	0,19 [0,01-6,83]	71,3	0,46 [0,22-0,96]	95	/	/	0,50 [0,03-7,75]	67	/	/
IC _{other} -CLRT	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
IC _{other} -LRT	2,00 [0,49-8,09]	16	1,38 [0,84-2,28]	10	/	/	0,17 [0,05-0,60]	94	51,44 [6,07-436,16]	1

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs et les trois modalités de traitement avec le meilleur p-score sont surlignées. * définis en annexe.
 CI : Intervalle de confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC°: CT d' induction, AC°: CT adjuvante, HFRT°: RT hyperfractionnée, HFCRT°: HFRT avec CT concomitante, MART°: RT modérément accélérée, VART°: RT très accélérée, ACRT°: RT accélérée avec CT concomitante, P°: CT comprenant des platines, noP°: CT ne comprenant pas de platine, TaxPF°: association de taxanes, platine et 5-Fluorouracile, PF°: association de platine et 5-Fluorouracile

Tableau S11 - Analyses de sensibilité avec des regroupements de modalités de traitement pour le contrôle métastatique et pour les décès non liés au cancer.

Données de traitement	Contrôle métastatique [§]		Décès non liés au cancer [£]	
	97 essais 130 comparaisons 24°052 patients 2°967 évènements		66 essais 89 comparaisons 20°073 patients 3°524 évènements	
P value globale	<0,0001		0,53	
P value hétérogénéité	<0,0001		0,44	
P value incohérence	<0,0001		0,65	
	HR [95% CI]	p-score [%]	HR [95% CI]	p-score [%]
LRT	référence	22	référence	61
AF-CRT	0,99 [0,30-3,27]	27	1,12 [0,91-1,38]	28
IC-LRT	0,52 [0,23-1,14]	64	0,88 [0,72-1,09]	85
IC-CLRT	0,64 [0,12-3,42]	50	0,84 [0,54-1,31]	81
CLRT	0,95 [0,51-1,78]	26	1,03 [0,91-1,17]	48
AF-RT	0,46 [0,22-0,94]	71	1,04 [0,96-1,13]	43
(C)LRT-AC	0,23 [0,06-0,92]	89	1,35 [1,05-1,72]	3

[§]L'analyse principale du contrôle métastatique comprend 100 essais, 137 comparaisons, 25 042 patients et 3 065 évènements, mais 7 comparaisons ont été exclues de cette analyse car, pour certaines comparaisons, les deux modalités de traitement sont devenues identiques avec les regroupements de modalités (par exemple, les modalités IC_{TaxPF}-CLRT et IC_{PF}-CLRT sont devenues la modalité IC-CLRT).

[£]L'analyse principale des décès non liés au cancer comprend 70 essais, 96 comparaisons, 21 533 patients et 3 645 évènements, mais 8 comparaisons ont été exclues pour cette analyse car, pour certaines comparaisons, les deux modalités de traitement sont devenues identiques avec les regroupements de modalités.

HR : *hazard ratio*, CI : Intervalle de Confiance, LRT : traitement loco-régional, CT : chimiothérapie, RT°: radiothérapie, CLRT°: LRT avec chimio-radiothérapie concomitante, IC : CT d'induction, AC : CT adjuvante, AF-RT : RT avec fractionnement modifié.

Tableau S12 - Principales caractéristiques des essais inclus dans les méta-analyses MAC-NPC.

Tableau A - Description des essais ajoutant un type de chimiothérapie

Trial	Inclusion period	Stage (TNM classification)	Histology, WHO classification	Radiotherapy, dose/duration/technique (%)	Chemotherapy		Treatment comparison	Patients randomized/analysed	Median follow-up, years**
					Timing [§] (treatment arm)	Dose*Number of cycles			
PWH-88 ²⁶⁹	1988-1991 MAC-NPC1	II-IV (Ho)	3	66Gy/6.5weeks 2D (100%)	<u>Induction</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	IC: Q3W, 2 cycles Cisplatin 100mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₂₋₄ AC: Q3W, 4 cycles Cisplatin 100mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₂₋₄	IC-RT-AC vs RT	82 [†] /77	2.9
AOCOA ²⁶⁵	1989-1993 MAC-NPC1	II-IV (AJCC/UICC < 5th)	2-3	66-74Gy/6.5-7.5weeks 2D (100%)	<u>Induction</u> (E)	IC: Q3W, 2-3 cycles Cisplatin 60mg/m ² Epirubicin 100mg/m ²	IC-RT vs RT	334/334	5.4
VUMCA-89 ²⁶⁴	1989-1993 MAC-NPC1	II-IV [#] (AJCC/UICC < 5th)	2-3	65-70Gy/6.5-7.5weeks 2D (100%)	<u>Induction</u> (E)	IC: Q3W, 3 cycles Bleomycin 15mg Bleomycin 12mg/m ² /d ₁₋₅ Epirubicin 70mg/m ² Cisplatin 100mg/m ²	IC-RT vs RT	339/339	7.0
INT-0099 ²⁴⁶	1989-1995 MAC-NPC1	II-IV [‡] (AJCC/UICC < 5th)	1-3	70Gy/7weeks 2.5D (100%)	<u>Concomitant</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	CC: Q3W, 3 cycles ; Cisplatin 100mg/m ² AC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₁₋₄	CRT-AC vs RT	193 [†] /193	16.8
Japan-91 ²⁶⁶	1991-1998 MAC-NPC1	I-IV (AJCC/UICC < 5 th)	1-3	66-68Gy/6.5-7weeks 2D (100%)	<u>Induction</u> €	IC: Q3W, 2 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 800mg/m ² /d ₂₋₅	IC-RT vs RT	80/80	6.2
TCOG-94 ²⁶⁷	1994-1999 MAC-NPC1	III-IV (AJCC/UICC < 5th)	1-3	70-72Gy/7-8weeks 2D (100%)	<u>Adjuvant</u> (E)	AC: weekly, 9 cycles Cisplatin 20mg/m ² Fluorouracil 2,200mg/m ² Leucovorin 120mg/m ²	RT-AC vs RT	158 [†] /158	15.0
PWHQEH-94 ²⁴²	1994-1999 MAC-NPC1	II-IV (AJCC/UICC 5th)	1-3	66Gy/6.5weeks 2D (100%)	<u>Concomitant</u> (E)	CC: weekly, 6-7 cycles, Cisplatin 40mg/m ²	CRT vs RT	350/350	14.1
QMH-95 ^{234,258}	1995-1997 MAC-NPC1	II-IV (AJCC/UICC 5th)	1-3	62.5-68Gy/7weeks 2D (100%)	<u>Concomitant</u> (C, E) and <u>Adjuvant</u> (C, E)*	CC: daily UFT 600mg AC: Q3W, 6 cycles Cisplatin 100mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₁₋₃ Vincristine 2mg Bleomycin 30mg Methotrexate 150mg/m ²	CRT-AC vs RT-AC vs CRT vs RT	222 [†] /222	14.0
VUMCA-95 (unpublished)	1995-2000 MAC-NPC2 ^{§§}	III-IV (AJCC/UICC < 5th)	1-3	70Gy/7weeks 2D (100%)	<u>Induction</u> (C, E) and <u>Concomitant</u> (E)	IC: Q3W, 3 cycles Bleomycin 10mg Bleomycin 12mg/m ² /d ₁₋₅ Epirubicin 70mg/m ² Cisplatin 100mg/m ² CC: daily Hu 500-1,000mg	ICtax(-)-CRT vs IC-RT ^{¶¶}	509/509	5.8
SQNP01 ^{339,340}	1997-2003 MAC-NPC2 ^{§§§}	II-IV [£] (AJCC/UICC 5th)	2-3	70Gy/7weeks IMRT (100%)	<u>Concomitant</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	CC: Q3W, 3 cycles, Cisplatin 25mg/m ² /d ₁₋₄ AC: Q3W, 3 cycles	CRT-AC vs RT	221/221	16.5

Trial	Inclusion period	Stage (TNM classification)	Histology, WHO classification	Radiotherapy, dose/duration/technique (%)	Chemotherapy		Treatment comparison	Patients randomized/analysed	Median follow-up, years**
					Timing [§] (treatment arm)	Dose*Number of cycles			
NPC-9901 ²⁴⁰	1999-2004 MAC-NPC2 ^{§§}	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	T ≥ 66Gy/6.6weeks; 2D (40,8%); 2.5D (8%); 3D (51%)	<u>Concomitant</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	Cisplatin 20mg/m ² /d ₁₋₄ Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₁₋₄ CC: Q3W, 3 cycles, Cisplatin 100mg/m ² AC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₁₋₄	CRT-AC vs RT	348/348	15.9
NPC-9902 ²⁷⁰	1999-2004 MAC-NPC2 ^{§§}	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	T ≥ 66Gy/5.5-6.6weeks [‡] 2D (53%); 2.5D (46%); 3D (1%)	<u>Concomitant</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	CC: Q3W, 3 cycles, Cisplatin 100mg/m ² AC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 1,000mg/m ² /d ₁₋₄	CRT-AC vs RT	189/189	15.7
Guangzhou 2001 ²⁶³	2001-2003 MAC-NPC2 ^{§§}	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	70-74Gy/6-7.5weeks 2D (100%)	<u>Concomitant</u> (E)	CC: weekly, 6 cycles, Oxaliplatin 70mg/m ²	CRT vs RT	115/115	10.4
NPC008 ²³⁶	2002-2004 MAC-NPC2	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	66Gy/6.6weeks 2D (72%); IMRT (28%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 2 cycles Docetaxel 75mg/m ² Cisplatin 75mg/m ² CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 40mg/m ²	ICtax(+)-CRT vs CRT ^{¶¶}	65/65	8.4
Guangzhou 2002-02 ²⁶⁸	2002-2005 MAC-NPC2 ^{§§}	III-IV (Chinese 1992) [¶]	1-3	66-78Gy/6.6-7.8weeks 2D (98%), missing (2%)	Induction (C, E) and <u>Concomitant</u> (E)	IC: Q3W, 2 cycles Flouxuridine 750mg/m ² /d ₁₋₅ Carboplatin AUC=6 CC: Q3W, 3 cycles, Carboplatin AUC=6	ICtax(-)-CRT vs IC-RT ^{¶¶}	408 [†] /408	13.1
Guangzhou 2002-01 ²⁴¹	2002-2005 MAC-NPC2	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	68-70Gy/6.8-7weeks +/- boost ^{ss} 2D (100%)	<u>Concomitant</u> (E) and <u>Adjuvant</u> (E)	CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 40mg/m ² AC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 800mg/m ² /d ₁₋₅	CRT-AC vs RT	316/316	6.2
Guangzhou 2003 ^{243,262}	2003-2007 MAC-NPC2 ^{§§}	II-III [§] (AJCC/UICC 7th)	2-3	68-70Gy/6.8-7weeks 2D (100%)	<u>Concomitant</u> (E)	CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 30mg/m ²	CRT vs RT	230/230	12.3
HeCOG ²⁶¹	2003-2008 MAC-NPC2 ^{§§}	II-IV (AJCC/UICC 6th)	1-3	66-70Gy/6.5-7weeks 2D (43%); 3D (57%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 3 cycles Epirubicin 75mg/m ² Paclitaxel 175mg/m ² Cisplatin 75mg/m ² CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 40mg/m ²	ICtax(+)-CRT vs CRT ^{¶¶}	144 [†] /144	12.6
Guangzhou 2006 ²⁴⁵	2006-2010 MAC-NPC2 ^{§§}	II-IV [¶] (AJCC/UICC 6th)	2-3	T ≥ 66Gy/6-7weeks 2D/3D (47%); IMRT (53%)	Concomitant (C, E) and <u>Adjuvant</u> (E)	CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 40mg/m ² AC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 800mg/m ² /d ₁₋₅	CRT-AC vs CRT	508/508	6.1
NPC 0502 ²⁶⁰	2006 - 2015 MAC-NPC3	IIB-IVB (AJCC/UICC, 6th)	NA	> 66Gy/33F/6.5weeks 2D (2%), IMRT (98%)	Concomitant (C, E) and <u>Adjuvant</u> (E) ^{‡‡}	CC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 100mg/m ² or weekly, 6 cycles, Cisplatin 40mg/m ² AC: Q3W, 6 cycles Gemcitabine 1000mg/m ² /d _{1, 8} Cisplatin 40mg/m ² /d _{1, 8}	CRT-AC vs CRT	104/104	6.5
NCC0901 ²⁵¹	2004 -2012 MAC-NPC3	III-IV (AJCC/UICC 5th)	2-3	2D: 70Gy/7weeks IMRT: 69.9Gy/6.5weeks IMRT (98%); 2D (2%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C,E)	IC: Q3W, 3 cycles Gemcitabine 1000mg/m ² /d _{1, 8} Carboplatin AUC 2.5/d _{1, 8} Paclitaxel 70mg/m ² /d _{1, 8} CC: weekly, 8 cycles, Cisplatin 40mg/m ²	ICtax(+)-CRT vs CRT ^{¶¶}	180 [†] /172	7.3
GORTEC 2006-02 ²⁵²	2009 - 2012 MAC-NPC3	II-IVA (AJCC/UICC 7th)	2-3	70Gy/7weeks 2D (48%); 3D (13%); IMRT (36%); missing	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 3 cycles Docetaxel 75mg/m ² Cisplatin 75mg/m ²	ICtax(+)-CRT vs CRT ^{¶¶}	83/83	3.6

Trial	Inclusion period	Stage (TNM classification)	Histology, WHO classification	Radiotherapy, dose/duration/technique (%)	Chemotherapy		Treatment comparison	Patients randomized/analysed	Median follow-up, years**
					Timing [§] (treatment arm)	Dose*Number of cycles			
Guangzhou 2008 ²⁵⁵	2008-2015 MAC-NPC3	III-IVB (AJCC/UICC 6th)	2-3	2D: 64-72Gy, IMRT: > 66Gy, 7 weeks 2D (57%); IMRT (43%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	Fluorouracil 750mg/m ² /d ₁₋₅ CC: weekly, 7 cycles, Cisplatin 40mg/m ² IC: Q3W, 2 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 800mg/m ² /d ₁₋₅ CC: Q3W, 2-3 cycles, Cisplatin 80 mg/m ²	ICtax(-)-CRT vs CRT ^{¶¶}	476/476	6.9
Guangzhou 2011 ²⁵⁴	2011 – 2013 MAC-NPC3	III-IVB (AJCC/UICC 7th)	2-3	> 66Gy/6-7 weeks IMRT (100%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 3 cycles Docetaxel 60mg/m ² Cisplatin 60mg/m ² Fluorouracil 600mg/m ² /d ₁₋₅ CC: Q3W, 3 cycles Cisplatin 100mg/m ²	ICtax(+)-CRT vs CRT ^{¶¶}	480/480	6.2
Guangzhou 2013 ²⁵⁶	2013-2016 MAC-NPC3	IIIA-IVB (AJCC/UICC 7th)	2-3	66-70Gy/6-6.5 weeks IMRT (100%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 3 cycles Gemcitabine 1000mg/m ² /d _{1, 8} Cisplatin 80mg/m ² CC: Q3W, 3 cycles, Cisplatin 100mg/m ²	ICtax(-)-CRT vs CRT ^{¶¶}	480/480	3.8
TCOG1303 ²⁵³	2003-2009 MAC-NPC3	IVA-B (AJCC/UICC 5th)	1 (1pt), 2a-b	3D/IMRT: >70Gy/6.5-8 weeks 2D (15%); 3D (61%); IMRT (20%); missing (4%)	<u>Induction</u> (E) and Concomitant (C, E)	IC: Q3W, 3 cycles Mitomycin C 8mg/m ² /d ₁ Epirubicin 60mg/m ² /d ₁ Cisplatin 60mg/m ² /d ₁ Fluorouracil 450mg/m ² /d ₈ Leucovorin 30mg/m ² /d ₈ CC: weekly, 6-8 cycles, Cisplatin 30mg/m ²	ICtax(-)-CRT vs CRT ^{¶¶}	479/479	10.0

TNM = Tumour Nodes Metastasis; WHO = World Health Organization; PWH = Prince of Wales Hospital; ACOA = Asian-Oceanian Clinical Oncology Association; VUMCA = International Nasopharynx Cancer Study Group (cavum); INT-0099 = SWOG (Southwest Oncology Group)-coordinated Intergroup trial, also known as SWOG 8892; TCOG = Taiwan Cooperative Oncology Group; PWHQEH = Prince of Wales Hospital, Queen Elizabeth Hospital; QMH = Queen Mary Hospital; SQNP = Singapore Naso-Pharynx; NPC: Nasopharyngeal Carcinoma; HeCOG = Hellenic Cooperative Oncology Group; AJCC = American Joint Committee on Cancer; UICC = International Union Against Cancer; GORTEC= Groupe Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou; NCC= National Cancer Center; T = Tumour; N- = negative neck lymph nodes; N+ = positive neck lymph nodes; E = Experimental arm; C = Control arm; IC = Induction Chemotherapy; AC = Adjuvant Chemotherapy; CC = Concomitant Chemotherapy; CRT = Chemo-Radiotherapy; d = day; UFT = Uracil + Tegafur; Hu = hydroxyurea; AUC = Area Under the Curve; Q3W = Every 3 weeks; RT = radiotherapy; AF = Altered Fractionation; CF = Conventional Fractionation; IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy; 2D= two dimensional; 2.5D= typical 2D fields using CT scanner; 3D= three dimensional

[#] Inclusion criterion was stage III-IV but one patient had a stage II

[‡] Inclusion criterion was stage III-IV but five patients had a stage II

[£] Inclusion criterion was stage III-IV but one patient had a stage II

[¶] restaging according to AJCC/UICC 6th was performed.

[§] Inclusion criterion was Chinese 1992 stage II, but according to the AJCC/UICC 2009 staging, 199 were stage II and 31 stage III.

^{¶¶} Inclusion criterion was stage III-IV except T3-4N0 of AJCC/UICC 2002 but one patient had a stage II with T2N1M0

[§] Timing(s) of chemotherapy randomized is (are) underlined. For the trials with two different CT timings (only one randomized), randomization was before the start of any treatment, except for TCOG-94 that randomized AC after RT starting on October 1997, for QMH-95 in which the second randomization (for AC) was after RT and for NPC 0502 that randomized after radiotherapy.

*4 treatment arms: RT, CRT, RT-AC, CRT-AC. 6 comparisons: RT vs CRT; RT-AC vs CRT-AC; RT vs RT-AC; CRT vs CRT-AC; RT-AC vs CRT and CRT-AC vs RT. For adjuvant chemotherapy, alternating cycles of fluorouracil/cisplatin and vincristine/bleomycin/methotrexate

[‡] Conventional (CF) or accelerated fractionation (AF); 4 treatment arms: CF / CF + CC + AC/ AF / AF + CC + AC; 2 comparisons according to the type of radiotherapy. NPC-9902 included

patients with T3-4N0-1M0 and the NPC9901 T1-4N2-3M0.

† Overall, 76 randomized patients had been excluded in the initial trial publications (PWH-88: 5; INT-0099: 46; QMH-95: 3; TCOG-94: 3; HeCOG: 3; Guangzhou 2002-02: 8; NCC0901) but 63 (1% of the patients of the meta-analysis) were recovered in the meta-analysis (only data for 5 patients from PWH-88 and 8 of the NCC 0901 were not available: 13 patients)

** Follow-up was not significantly different between randomized arms for all trials

\$\$ A booster dose (10 to 14 Gy) was delivered to the skull base in patients with involvement of the skull base and intracranial extension. Intracavitary after loading treatment with iridium-192 was done for local persistence 2–3 weeks after external radiotherapy (20–24 Gy per four to five fractions).

££ Randomization if detectable EBV DNA after radiotherapy, randomization between adjuvant CT vs. none. Treatment before randomization was radiotherapy alone (n=16), concomitant chemo-radiotherapy (n=66) or induction chemotherapy plus concomitant chemo-radiotherapy (n=22) with stratification on primary treatment (RT v CRT).

µµ For MAC-NPC2 network meta-analysis, IC was not separated according to taxanes-based.

§§ Actualisation for MAC-NPC3

Tableau B: Description des essais ajoutant deux types de chimiothérapie, uniquement inclus dans la méta-analyse en réseau.

Trial	Inclusion period	Stage (TNM classification)	Histology, WHO classification	Radiotherapy, dose/duration	Chemotherapy		Treatment comparison	Patients randomized/analysed	Median follow-up, years**
					Timing [§] (treatment arm)	Dose*Number of cycles			
Shanghai 2004 ²⁷¹	2004-2007 MAC-NPC2	III-IVB (AJCC/UICC 6th)	2-3	70 Gy/7weeks – 2D-3D +/- boost*	Induction or Concomitant Adjuvant (all patients)	IC: Q3W, 2 cycles Cisplatin 30mg/m ² /d _{1,3} Fluorouracil 500mg/m ² /d _{1,3} CC: Q3W, 2 cycles Cisplatin 30mg/m ² /d _{1,3} Fluorouracil 500mg/m ² /d _{1,3} AC: Q3W, 4 cycles Cisplatin 30mg/m ² /d _{1,3} Fluorouracil 500mg/m ² /d _{1,3}	IC-RT-AC vs CRT-AC	338 [†] /332	5.6
NPC 0501 ^{§ 257}	2006 -2012 MAC-NPC3	III-IVB (AJCC/UICC 6th)	2-3	2D-3D/IMRT Conventional RT: > 66-70 Gy, 6.5-7 weeks** Accelerated RT: > 66-70 Gy, 5.5-6 weeks**	Induction (1) or Induction (2) or Adjuvant Concomitant (all patients)	IC1: Q3W, 3 cycles Cisplatin 100mg/m ² Fluorouracil 1000mg/m ² /d _{1,5} IC2: Q3W, 3 cycles Cisplatin 100mg/m ² Capecitabine 2000mg/m ² /d _{1,14} CC: Q3W, 2-3 cycles, Cisplatin 100mg/m ² AC: Q4W, 3 cycles Cisplatin 80mg/m ² Fluorouracil 1000mg/m ² /d _{1,4}	ICtax(-)-CRT vs CRT-AC ^{µµ}	803 [†] /802	7.8

See Supplementary Table1a above for abbreviations

*Small field boost technique of 4-6 Gy with 2.0 Gy per fraction or brachytherapy using 192-Ir with 16 Gy in 2 fractions spaced 1 week apart after the completion of radiotherapy.

§ Design 3(CT[chemotherapy])*2(RT): CT 1 = concomitant + adjuvant ; CT 2 = induction (1) + concomitant ; CT 3 = induction (2) + concomitant. RT 1 = conventional RT ; RT 2 = accelerated RT. About RT, there is a third group of patients not randomized between the two RT modalities and receiving conventional RT (n= 224), but randomized between the 3 CT modalities.

** > 66 Gy for T1/2a, >70 Gy otherwise

† 7 patients randomized not recovered (Shanghai 2004, 6 pts, NPC 0501, one patient)

µµ For MAC-NPC2 network meta-analysis, IC was not separated according to taxanes-based.


Tableau S13 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le rmstD à t*= 5 ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio avec une censure à 5 ans de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires).

Comme convention, les cases contiennent le rmstD exprimé en mois [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le rmstD des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).

rmstD: I²=35,9%, hétérogénéité (within design) p=0,07, incohérence (between designs) p=0,24. Les rmstD des essais (ou comparaison) sont données dans le [Tableau 3](#).

HR: I²=21,1%, hétérogénéité (within design) p=0,25, incohérence (between designs) p=0,25.

RT (1)	0,85 [0,66; 1,09]	0,76 [0,55; 1,05]	0,72 [0,56; 0,92]	0,62 [0,51; 0,76]	1,05 [0,70; 1,56]	0,88 [0,55; 1,43]
2,38 [-0,84; 5,59]	IC-RT (2)	0,89 [0,69; 1,16]	0,85 [0,61; 1,17]	0,74 [0,54; 1,01]	1,24 [0,77; 1,98]	1,05 [0,61; 1,80]
3,26 [-0,56; 7,09]	0,89 [-2,15; 3,93]	IC-CRT (3)	0,95 [0,67; 1,35]	0,83 [0,57; 1,20]	1,38 [0,83; 2,30]	1,17 [0,66; 2,08]
2,66 [0,58; 4,75]	0,29 [-3,27; 3,85]	-0,60 [-4,49; 3,29]	CRT (4)	0,87 [0,65; 1,16]	1,46 [0,93; 2,28]	1,23 [0,72; 2,09]
4,20 [2,23; 6,17]	1,83 [-1,87; 5,52]	0,94 [-3,24; 5,11]	1,54 [-0,87; 3,94]	CRT-AC (5)	1,67 [1,09; 2,58]	1,41 [0,89; 2,26]
-1,72 [-6,31; 2,88]	-4,09 [-9,64; 1,46]	-4,98 [-10,86; 0,91]	-4,38 [-9,17; 0,41]	-5,92 [-10,69; -1,14]	RT-AC (6)	0,85 [0,46; 1,57]
2,92 [-1,09; 6,92]	0,54 [-4,55; 5,63]	-0,35 [-5,80; 5,10]	0,25 [-4,02; 4,52]	-1,29 [-4,92; 2,34]	4,63 [-1,30; 10,56]	IC-RT-AC (7)

 direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante


Tableau S14 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le rmstD à t*= 10 ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires) après exclusion des essais NPC008 et Guangzhou 2002-02 qui ont des risques non proportionnels.

Comme convention, les cases contiennent le rmstD exprimé en mois [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le rmstD des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).

rmstD: $I^2=3,3\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,29$, incohérence (between designs) $p=0,59$.

HR: $I^2=6,4\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,21$, incohérence (between designs) $p=0,67$.

RT (1)	0,94 [0,76; 1,17]	0,82 [0,60; 1,11]	0,75 [0,61; 0,91]	0,65 [0,56; 0,75]	0,95 [0,70; 1,30]	0,87 [0,58; 1,31]
2,05 [-4,94; 9,03]	IC-RT (2)	0,87 [0,67; 1,12]	0,79 [0,60; 1,04]	0,69 [0,53; 0,89]	1,01 [0,69; 1,46]	0,92 [0,58; 1,46]
7,20 [-2,66; 17,07]	5,16 [-3,38; 13,70]	IC-CRT (3)	0,91 [0,66; 1,26]	0,79 [0,57; 1,11]	1,16 [0,76; 1,78]	1,06 [0,64; 1,77]
8,61 [4,27; 12,94]	6,56 [-1,34; 14,46]	1,40 [-8,72; 11,52]	CRT (4)	0,87 [0,69; 1,10]	1,28 [0,90; 1,81]	1,17 [0,74; 1,83]
12,06 [7,87; 16,26]	10,02 [1,94; 18,09]	4,86 [-5,71; 15,43]	3,46 [-1,81; 8,72]	CRT-AC (5)	1,47 [1,05; 2,05]	1,34 [0,90; 2,00]
-0,48 [-10,38; 9,43]	-2,52 [-14,60; 9,55]	-7,68 [-21,55; 6,18]	-9,08 [-19,49; 1,32]	-12,54 [-22,87; -2,21]	RT-AC (6)	0,91 [0,55; 1,52]
6,16 [-3,17; 15,49]	4,12 [-7,50; 15,73]	-1,05 [-14,52; 12,43]	-2,45 [-12,36; 7,47]	-5,90 [-14,51; 2,71]	6,64 [-6,68; 19,96]	IC-RT-AC (7)

 direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante



Tableau S15 - League table présentant les résultats de l'analyse de sensibilité avec le rmstD à t*= 10 ans (en mois, triangle inférieur, effets aléatoires) et le hazard ratio de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2 pour la survie globale (triangle supérieur, effets aléatoires) après exclusion de l'essai Guangzhou 2003.

Comme convention, les cases contiennent le rmstD exprimé en mois [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus haut, comparé au traitement qui a le nombre le plus bas. Par exemple, la case qui lie les traitements 4 (CRT) et 5 (CRT-AC) donne le rmstD des traitements 5 vs 4 (CRT-AC vs CRT).

rmstD: $I^2=16,3\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,23$, incohérence (between designs) $p=0,41$.

HR: $I^2=0\%$, hétérogénéité (within design) $p=0,59$, incohérence (between designs) $p=0,75$.

RT (1)	0,93 [0,76; 1,14]	0,82 [0,64; 1,06]	0,82 [0,68; 0,99]	0,66 [0,57; 0,76]	0,97 [0,72; 1,30]	0,87 [0,58; 1,31]
4,04 [-3,21; 11,30]	IC-RT (2)	0,89 [0,73; 1,07]	0,88 [0,69; 1,14]	0,71 [0,55; 0,90]	1,04 [0,73; 1,48]	0,94 [0,60; 1,47]
8,27 [-0,45; 16,99]	4,23 [-2,48; 10,93]	IC-CRT (3)	1,00 [0,76; 1,31]	0,80 [0,60; 1,06]	1,17 [0,80; 1,72]	1,06 [0,66; 1,70]
6,35 [0,39; 12,31]	2,30 [-6,17; 10,78]	-1,92 [-10,98; 7,13]	CRT (4)	0,80 [0,64; 1,00]	1,18 [0,84; 1,65]	1,06 [0,69; 1,65]
11,60 [6,96; 16,24]	7,56 [-0,84; 15,96]	3,33 [-6,21; 12,87]	5,25 [-1,17; 11,68]	CRT-AC (5)	1,47 [1,07; 2,03]	1,33 [0,90; 1,97]
-1,01 [-11,47; 9,44]	-5,05 [-17,63; 7,53]	-9,28 [-22,64; 4,08]	-7,36 [-18,69; 3,98]	-12,61 [-23,52; -1,71]	RT-AC (6)	0,90 [0,55; 1,48]
5,30 [-5,09; 15,69]	1,26 [-11,29; 13,80]	-2,97 [-16,32; 10,39]	-1,05 [-12,45; 10,36]	-6,30 [-15,95; 3,36]	6,31 [-8,08; 20,71]	IC-RT-AC (7)

 même direction de l'effet du traitement mais significativité différente entre HR et rmstD
 direction différente de l'effet du traitement mais HR et rmstD sont tous deux non significatifs

RT : radiothérapie ; IC : chimiothérapie d'induction ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; AC : chimiothérapie adjuvante

Tableau S16 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets fixes, triangle supérieur) pour la survie sans progression.

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le HR des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,45 ; hétérogénéité (within design) p=0,35 ; incohérence (between designs) p=0,60.

ICtax(+)-CRT (1)			0,72 [0,58-0,89]				
1,00 [0,77-1,29]	ICtax(-)-CRT (2)	0,83 [0,64-1,08]	0,66 [0,55-0,78]	0,90 [0,76-1,07]			
0,87 [0,67-1,13]	0,87 [0,74-1,01]	CRT-AC (3)	0,89 [0,69-1,14]		0,79* [0,54-1,16]	0,77* [0,45-1,33]	0,64 [0,56-0,74]
0,72 [0,58-0,89]	0,72 [0,62-0,83]	0,83 [0,71-0,97]	CRT (4)			0,93* [0,55-1,59]	0,74 [0,61-0,91]
0,81 [0,62-1,07]	0,81 [0,70-0,94]	0,94 [0,79-1,11]	1,13 [0,95-1,34]	IC-RT (5)			0,80 [0,67-0,96]
0,66 [0,43-1,00]	0,66 [0,46-0,95]	0,76 [0,55-1,07]	0,92 [0,64-1,32]	0,82 [0,56-1,18]	IC-RT-AC (6)		0,99* [0,51-1,95]
0,68 [0,47-0,99]	0,68 [0,50-0,94]	0,79 [0,58-1,07]	0,95 [0,70-1,29]	0,84 [0,61-1,16]	1,03 [0,66-1,61]	RT-AC (7)	0,84 [0,62-1,14]
0,58 [0,45-0,75]	0,58 [0,50-0,67]	0,67 [0,59-0,75]	0,81 [0,70-0,93]	0,71 [0,62-0,83]	0,88 [0,62-1,24]	0,85 [0,64-1,13]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

Tableau S17 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les *rmstD* et leurs intervalles de confiance (effets aléatoires, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour la survie sans progression.

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le HR des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

rmstD : test global de Cochran $p=0,04$; hétérogénéité (within design) $p=0,01$; incohérence (between designs) $p=0,63$.

ICtax(+)-CRT (1)			5,38 [2,78; 7,98]				
1,97 [-2,10; 6,05]	ICtax(-)-CRT (2)	2,16 [-3,46; 7,79]	4,41 [2,44; 6,37]	0,32 [-4,57; 5,22]			
3,80 [-0,33; 7,92]	1,82 [-0,74; 4,38]	CRT-AC (3)	0,85 [-1,93; 3,62]		2,73* [-1,26; 6,73]	4,08* [-4,08;12,23]	8,10 [4,22;11,99]
5,71 [2,41; 9,01]	3,74 [1,34; 6,13]	1,91 [-0,57; 4,40]	CRT (4)			4,61* [-3,49;12,70]	4,81 [2,39; 7,23]
3,85 [-0,96; 8,67]	1,88 [-1,29; 5,04]	0,05 [-3,45; 3,56]	-1,86 [-5,37; 1,65]	IC-RT (5)			5,16 [1,67; 8,64]
7,63 [1,26;14,01]	5,66 [0,14;11,17]	3,83 [-1,13; 8,80]	1,92 [-3,54; 7,38]	3,78 [-2,18; 9,74]	IC-RT-AC (6)		-1,30* [-11,72; 9,12]
8,28 [1,51;15,06]	6,31 [0,21;12,41]	4,49 [-1,38;10,35]	2,57 [-3,34; 8,49]	4,43 [-2,00;10,87]	0,65 [-6,94; 8,25]	RT-AC (7)	2,95 [-2,78; 8,67]
10,77 [6,67;14,88]	8,80 [6,05;11,55]	6,98 [4,75; 9,21]	5,06 [2,62; 7,51]	6,92 [3,69;10,16]	3,14 [-2,11; 8,40]	2,49 [-3,20; 8,18]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

Tableau S18 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle loco-régional.

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le HR des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

Hazard ratio : test global de Cochran p=0,84 ; hétérogénéité (within design) p=0,70 ; incohérence (between designs) p=0,84.

ICtax(+)-CRT (1)			0,89 [0,62-1,28]				
1,12 [0,73-1,72]	ICtax(-)-CRT (2)	1,02 [0,64-1,63]	0,80 [0,60-1,07]	0,91 [0,56-1,49]			
1,20 [0,76-1,90]	1,07 [0,81-1,42]	CRT-AC (3)	0,81 [0,47-1,41]		1,29* [0,74-2,25]	0,92* [0,35-2,43]	0,60 [0,46-0,78]
0,89 [0,62-1,28]	0,80 [0,63-1,01]	0,74 [0,56-0,99]	CRT (4)			1,64* [0,68-3,96]	0,93 [0,66-1,29]
0,93 [0,59-1,47]	0,83 [0,66-1,04]	0,77 [0,58-1,03]	1,04 [0,79-1,37]	IC-RT (5)			0,86 [0,67-1,12]
1,44 [0,73-2,85]	1,29 [0,73-2,29]	1,20 [0,72-2,01]	1,61 [0,91-2,87]	1,55 [0,87-2,77]	IC-RT-AC (6)		0,81* [0,22-2,99]
1,19 [0,61-2,33]	1,06 [0,60-1,89]	0,99 [0,56-1,74]	1,33 [0,76-2,34]	1,28 [0,72-2,26]	0,82 [0,39-1,75]	RT-AC (7)	0,64 [0,37-1,11]
0,79 [0,51-1,22]	0,71 [0,55-0,91]	0,66 [0,53-0,82]	0,89 [0,69-1,13]	0,85 [0,68-1,06]	0,55 [0,32-0,95]	0,67 [0,39-1,13]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

Tableau S19 - League table présentant les résultats de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3 avec les hazard ratio et leurs intervalles de confiance (effets fixes, triangle inférieur) et les résultats de la méta-analyse classique (effets aléatoires, triangle supérieur) pour le contrôle métastatique.

Comme convention, les cases contiennent le HR [et son intervalle de confiance à 95%] du traitement qui a le nombre le plus petit, comparé au traitement qui a le nombre le plus grand. Par exemple, la case qui lie les traitements 1 (ICtax(+)-CRT) and 4 (CRT) donne le HR des traitements 1 vs 4 (ICtax(+)-CRT vs CRT).

Hazard ratio : test global de Cochran $p=0,32$; hétérogénéité (within design) $p=0,45$; incohérence (between designs) $p=0,21$.

ICtax(+)-CRT (1)			0,62 [0,45-0,84]				
0,92 [0,63-1,33]	ICtax(-)-CRT (2)	0,79 [0,55-1,13]	0,62 [0,48-0,81]	0,96 [0,72-1,28]			
0,73 [0,50-1,06]	0,79 [0,63-0,99]	CRT-AC (3)	0,92 [0,58-1,46]		0,59* [0,34-1,02]	0,54* [0,24-1,24]	0,64 [0,51-0,79]
0,62 [0,45-0,84]	0,67 [0,55-0,82]	0,85 [0,68-1,06]	CRT (4)			0,24* [0,08-0,73]	0,62 [0,42-0,92]
0,80 [0,53-1,21]	0,87 [0,69-1,10]	1,10 [0,84-1,44]	1,30 [0,99-1,69]	IC-RT (5)			0,61 [0,37-0,99]
0,40 [0,22-0,72]	0,43 [0,26-0,72]	0,54 [0,34-0,87]	0,64 [0,39-1,06]	0,49 [0,29-0,84]	IC-RT-AC (6)		1,38* [0,58-3,25]
0,54 [0,30-0,95]	0,59 [0,36-0,95]	0,74 [0,47-1,18]	0,87 [0,54-1,40]	0,67 [0,41-1,10]	1,36 [0,71-2,60]	RT-AC (7)	0,84 [0,32-2,21]
0,46 [0,31-0,67]	0,50 [0,40-0,63]	0,63 [0,53-0,76]	0,74 [0,60-0,91]	0,57 [0,45-0,73]	1,16 [0,71-1,88]	0,85 [0,55-1,32]	RT (8)

* comparaison comprenant seulement un essai

Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Les résultats surlignés en gris sont statistiquement significatifs à 5%.

Tableau S20 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour la survie sans progression de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

	Survie sans progression	Sept modalités	Exclusions des essais avec de vieilles drogues & des modalités de traitement isolées	Exclusion des essais <i>outliers</i>	Exclusion des essais avec un suivi < 5 ans
Données de traitement	28 essais 8 214 patients 3 736 évènements	Regroupement ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT	18 essais 5 426 patients 2 159 évènements	26 essais 7 791 patients 3 526 évènements	25 essais 7 574 patients 3 573 évènements
P value globale	0,45	0,50	0,25	0,88	0,53
P value hétérogénéité	0,35	0,38	0,15	0,77	0,40
P value incohérence	0,60	0,65	0,77	0,82	0,66
CRT, p-score, %	34	40	34	31,6	36
ICtax(+)-CRT , p-score, %	89	/	83	88	88
HR (IC 95%)	0,72 [0,58-0,89]	/	0,70 [0,55-0,90]	0,72 [0,58-0,89]	0,75 [0,60-0,93]
ICtax(-)-CRT , p-score, %	92	99	94	93	91
HR (IC 95%)	0,72 [0,62-0,83]	0,72 [0,64-0,81]	0,65 [0,53-0,78]	0,71 [0,62-0,82]	0,75 [0,65-0,88]
CRT-AC , p-score, %	69	78	61	65	70
HR (IC 95%)	0,83 [0,71-0,97]	0,83 [0,72-0,96]	0,84 [0,70-1,00]	0,84 [0,72-0,98]	0,85 [0,72-0,99]
IC-RT , p-score, %	56	64	/	60	53
HR (IC 95%)	0,89 [0,75-1,06]	0,89 [0,75-1,05]	/	0,86 [0,72-1,02]	0,92 [0,77-1,10]
IC-RT-AC , p-score, %	25	29	24	23	31
HR (IC 95%)	1,09 [0,76-1,56]	1,09 [0,76-1,56]	1,11 [0,76-1,60]	1,08 [0,75-1,55]	1,06 [0,71-1,61]
RT-AC , p-score, %	29	33	/	32	28
HR (IC 95%)	1,05 [0,77-1,44]	1,05 [0,78-1,43]	/	1,01 [0,74-1,38]	1,07 [0,79-1,46]
RT , p-score, %	5	6	4	7	5
HR (IC 95%)	1,24 [1,08-1,43]	1,24 [1,08-1,43]	1,29 [1,08-1,54]	1,16 [1,00-1,35]	1,27 [1,10-1,47]

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs. Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Tableau S21 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle loco-régional de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

	Contrôle loco-régional	Sept modalités	Exclusions des essais avec de vieilles drogues & des modalités de traitement isolées	Exclusion des essais <i>outliers</i>	Exclusion des essais avec un suivi < 5 ans
Données de traitement	27 essais 8 057 patients 1 308 évènements	Regroupement ICTax(+)-CRT et ICTax(-)-CRT	17 essais 5 309 patients 654 évènements	25 essais 7 647 patients 1 238 évènements	24 essais 7 417 patients 1 255 évènements
P value globale	0,84	0,87	0,78	0,82	0,79
P value hétérogénéité	0,70	0,74	0,75	0,63	0,64
P value incohérence	0,84	0,84	0,55	0,87	0,80
CRT , p-score, %	25	27	25	25	28
ICTax(+)-CRT , p-score, %	45	/	57,4	46	40
HR (IC 95%)	0,89 [0,62-1,28]	/	0,82 [0,55-1,24]	0,89 [0,62-1,28]	0,94 [0,65-1,36]
ICTax(-)-CRT , p-score, %	65	62	56,7	66	64
HR (IC 95%)	0,80 [0,63-1,01]	0,83 [0,68-1,01]	0,83 [0,58-1,18]	0,80 [0,63-1,02]	0,81 [0,63-1,04]
CRT-AC , p-score, %	74	74	68	70	74
HR (IC 95%)	0,74 [0,56-0,99]	0,76 [0,58-1,00]	0,77 [0,56-1,08]	0,77 [0,57-1,03]	0,74 [0,56-0,99]
IC-RT , p-score, %	32	30	/	33	32
HR (IC 95%)	0,96 [0,73-1,27]	0,99 [0,76-1,28]	/	0,96 [0,72-1,27]	0,97 [0,73-1,29]
IC-RT-AC , p-score, %	85	86	84	84	89
HR (IC 95%)	0,62 [0,35-1,10]	0,63 [0,36-1,12]	0,64 [0,35-1,17]	0,64 [0,36-1,14]	0,58 [0,31-1,08]
RT-AC , p-score, %	66	66	/	68	66
HR (IC 95%)	0,75 [0,43-1,32]	0,76 [0,43-1,34]	/	0,75 [0,42-1,32]	0,76 [0,43-1,34]
RT , p-score, %	7	5	8	8	7
HR (IC 95%)	1,13 [0,88-1,44]	1,15 [0,91-1,46]	1,14 [0,82-1,57]	1,11 [0,86-1,45]	1,14 [0,89-1,46]

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs. Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

Tableau S22 - Résultats de l'analyse principale et des analyses de sensibilité pour le contrôle métastatique de la méta-analyse en réseau MAC-NPC3.

	Contrôle métastatique	Sept modalités	Exclusions des essais avec de vieilles drogues & des modalités de traitement isolées	Exclusion des essais <i>outliers</i>	Exclusion des essais avec un suivi < 5 ans
Données de traitement	28 essais 8 161 patients; 1 698 évènements	Regroupement ICtax(+)-CRT et ICtax(-)-CRT	18 essais 5 413 patients; 1 071 évènements	26 essais 7 751 patients; 1 626 évènements	25 essais 7 521 patients 1 603 évènements
P value globale	0,32	0,36	0,68	0,42	0,30
P value hétérogénéité	0,45	0,52	0,52	0,57	0,44
P value incohérence	0,21	0,20	0,86	0,23	0,19
CRT , p-score, %	40	45	39	38	40
ICtax(+)-CRT , p-score, %	92	/	82	91	95
HR (IC 95%)	0,62 [0,45-0,82]	/	0,66 [0,47-0,93]	0,62 [0,45-0,84]	0,61 [0,44-0,84]
ICtax(-)-CRT , p-score, %	88	98	94	88	85
HR (IC 95%)	0,67 [0,55-0,82]	0,65 [0,55-0,78]	0,59 [0,45-0,76]	0,66 [0,54-0,81]	0,71 [0,58-0,89]
CRT-AC , p-score, %	59	68	63	58	59
HR (IC 95%)	0,85 [0,68-1,06]	0,84 [0,68-1,04]	0,81 [0,64-1,03]	0,84 [0,67-1,05]	0,87 [0,70-1,08]
IC-RT , p-score, %	70	80	/	72	68
HR (IC 95%)	0,77 [0,59-1,01]	0,76 [0,59-0,98]	/	0,74 [0,57-0,97]	0,81 [0,62-1,06]
IC-RT-AC , p-score, %	7	8	7	7	12
HR (IC 95%)	1,56 [0,94-2,59]	1,54 [0,93-2,56]	1,50 [0,89-2,51]	1,52 [0,91-2,53]	1,48 [0,82-2,70]
RT-AC , p-score, %	30	34	/	31	28
HR (IC 95%)	1,15 [0,71-1,84]	1,14 [0,71-1,82]	/	1,09 [0,68-1,76]	1,18 [0,73-1,89]
RT , p-score, %	14	16	14	15	11,7
HR (IC 95%)	1,35 [1,09-1,66]	1,34 [1,09-1,64]	1,31 [1,02-1,68]	1,27 [1,02-1,58]	1,39 [1,12-1,71]

Les résultats sont en gras lorsqu'ils sont statistiquement significatifs. Abréviations : AC : chimiothérapie adjuvante ; CRT : chimio-radiothérapie concomitante ; IC : chimiothérapie d'induction ; tax : chimiothérapie comprenant des taxanes ; RT : radiothérapie

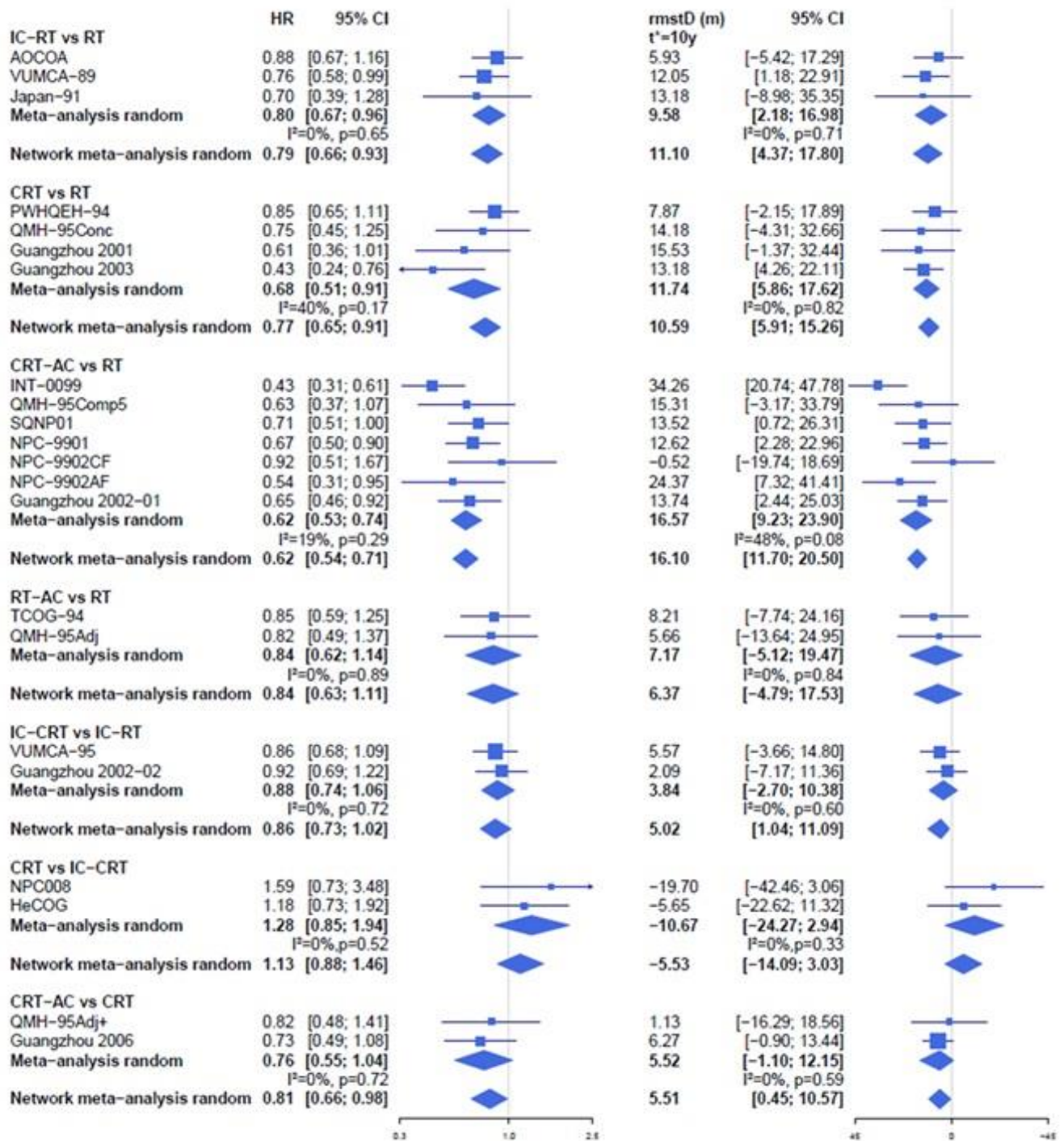


Figure S1 - Forest plot pour la survie sans progression avec les HR (partie gauche) et les $rmstD(t^*= 10 \text{ ans})$ (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2.

Seules les comparaisons comprenant plus d'un essai sont présentées. Au sein de chaque méta-analyse, I^2 représente la proportion de la variation totale de l'effet du traitement liée à l'hétérogénéité^{6A}, p représente la p value du test Q pour l'hétérogénéité. L'axe du $rmstD$ a été inversé avec des valeurs négatives à droite afin de permettre une comparaison visuelle avec les HR.

CI : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; random : effets aléatoires ; $rmstD$: difference in restricted mean survival time

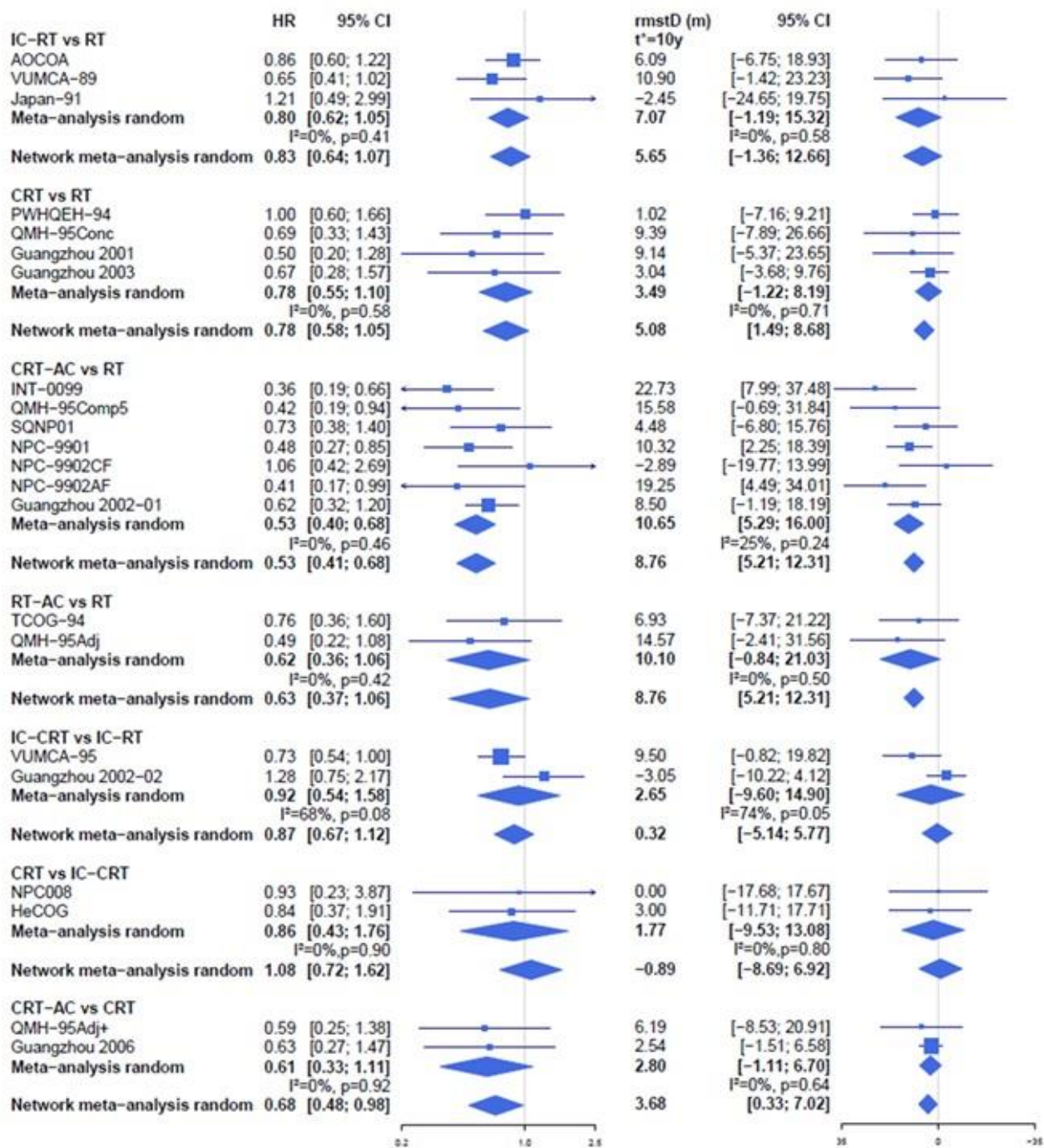


Figure S2 - Forest plot pour le contrôle loco-régional avec les HR (partie gauche) et les $rmstD(t^*= 10 \text{ ans})$ (partie droite) montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets aléatoires) et de la méta-analyse en réseau MAC-NPC2.

Seules les comparaisons comprenant plus d'un essai sont présentées. Au sein de chaque méta-analyse, I^2 représente la proportion de la variation totale de l'effet du traitement liée à l'hétérogénéité^{6A}, p représente la p value du test Q pour l'hétérogénéité. L'axe du $rmstD$ a été inversé avec des valeurs négatives à droite afin de permettre une comparaison visuelle avec les HR.

CI : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; random : effets aléatoires ; $rmstD$: difference in restricted mean survival time

Titre : Méta-analyse en réseau et cancer ORL : intérêt des critères de jugement multiples

Mots clés : Méta-analyse en réseau, cancers des voies aéro-digestives supérieures, données individuelles, critères de jugement multiples, différence de survie moyenne restreinte

Résumé : Les cancers des voies aéro-digestives supérieures, qu'ils soient des carcinomes épidermoïdes "classiques" ou des carcinomes indifférenciés du nasopharynx sont traités par des associations thérapeutiques en cas de maladie localement avancée. Le traitement loco-régional en est le socle, avec une chirurgie et/ou une radiothérapie. Cette radiothérapie peut être standard (66-70 Grays en 33-35 séances) ou avoir un fractionnement modifié (hyperfractionnement ou accélération). Une chimiothérapie est souvent associée à ces traitements, avec différents temps d'administration possible : en induction, en concomitant ou en adjuvant.

De nombreux essais randomisés ont comparé différentes associations de traitements entre elles. Une méta-analyse en réseau permet une analyse groupée de tous ces essais randomisés, en utilisant les informations directes et indirectes disponibles pour

déterminer l'efficacité relative des traitements.

L'objectif de cette thèse était la réalisation de méta-analyses en réseau de type fréquentiste en utilisant les données individuelles de trois méta-analyses classiques :

- combinaison de deux méta-analyses pour les carcinomes épidermoïdes (MACH-NC et MARCH, 115 essais, 28 978 patients et 16 modalités de traitement)

- une méta-analyse pour les carcinomes du nasopharynx (MAC-NPC, 28 essais, 8 214 patients et 8 modalités de traitement) ;

avec l'utilisation de différents critères de jugement (survie globale, survie sans progression ou sans évènement, contrôle loco-régional et métastatique, décès liés ou non au cancer) et différentes mesures pour ces critères de jugement : hazard ratio et différence de survie moyenne restreinte.

Title : Network meta-analysis and head and neck cancer: interest of multiple outcomes

Keywords : Network meta-analysis, head and neck cancers, individual patient data, multiple outcomes, restricted mean survival time difference

Abstract : Locally advanced head and neck cancers, whether "classical" squamous cell carcinomas or undifferentiated carcinomas of the nasopharynx, are treated by multimodality therapy. Loco-regional treatment is the main therapy, with surgery and/or radiotherapy. This radiotherapy can be standard (66-70 Grays in 33-35 fractions) or can have a modified fractionation (hyperfractionation or acceleration). Chemotherapy is often associated to these treatments, with different timing: induction, concomitant or adjuvant.

Several randomized trials have compared different combinations of treatments. A network meta-analysis allows performing a pooled analysis of all these randomized trials, using the direct and indirect information available to determine the relative

efficacy of the treatments.

The objective of this doctoral thesis was to perform frequentist network meta-analyses using individual patient data from three standard meta-analyses:

- combination of two meta-analyses for squamous cell carcinomas (MACH-NC and MARCH, 115 trials; 28,978 patients and 16 modalities of treatment);

- one meta-analysis for nasopharyngeal carcinomas (MAC-NPC, 28 trials; 8,214 patients and 8 modalities of treatment);

with different endpoints (overall survival, progression-free or event-free survival, locoregional and metastatic control, cancer-related or non-cancer-related deaths) and different measures for these endpoints: hazard ratio and restricted mean survival time difference.