

Master Santé Publique

<http://mastersantepublique.univ-lyon1.fr>

M2 B3S : Biostatistique, Biomathématique, Bioinformatique et Santé

Responsables Pr Pascal Roy et Dr Delphine Maucort-Boulch

Descriptif du stage

Service	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Adresse	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex
Chef de service/Directeur	GIRAULT Cécile
Tél	03 80 39 33 87
Fax	03 80 38 18 41
Courriel	cecile.girault@u-bourgogne.fr

Responsable encadrement de l'étudiant	BOUSSARI Olayidé
Adresse	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex
Tél	03 80 39 33 63
Fax	03 80 38 18 41
courriel	olayide.boussari@u-bourgogne.fr
Adresse du lieu du stage	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex

Co-encadrant	LE MALICOT Karine
Adresse	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex
Tél	03 80 39 34 71
Fax	03 80 38 18 41
courriel	karine.le-malicot@u-bourgogne.fr

Responsable Méthodologie statistique	BOUSSARI Olayidé
Adresse	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex
Tél	03 80 39 33 63
Fax	03 80 38 18 41
courriel	olayide.boussari@u-bourgogne.fr
Adresse du lieu du stage	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex

Clinicien référent	LEPAGE Côme
Adresse	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex
Tél	03 80 39 34 90
Fax	03 80 38 18 41
courriel	come.lepage@u-bourgogne.fr
Adresse du lieu du stage	7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 ; 21079 Dijon Cedex

Titre du stage	Etude de la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale dans le cancer du pancréas
-----------------------	---

Sujet détaillé du stage	La survie globale (SG) a souvent été le critère d'évaluation principal dans les essais thérapeutiques randomisés évaluant le bénéfice clinique des traitements de première ligne en cancérologie. Compte tenu du suivi prolongé requis pour obtenir la SG et son influence potentielle par des lignes de traitements subséquentes, l'utilisation de critères de substitution tels que la survie sans progression (SSP) est de plus en plus courante dans les essais. Ceci
--------------------------------	---

	<p>suppose que la preuve d'un lien évident (corrélation suffisante) a préalablement été établie entre la SG et la SSP. Si cette preuve a été fort bien établie pour le cancer colorectal métastatique, les niveaux de preuves semblent en revanche faibles pour bien d'autres cancers digestifs. Or il est évident que les distributions des temps de survie et des temps jusqu'à progression sont assez variables d'une localisation de cancer à l'autre ; il est donc important de rendre spécifique à chaque localisation l'étude formelle du lien entre la SG et la SSP.</p> <p>A notre connaissance, dans le cancer du pancréas, les travaux visant à établir le lien entre la SG et la SSP sont basés sur des méta-analyses qui estiment, à partir de modèles de régressions linéaires, le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman entre les rapports de risques de la SG et de la SSP obtenus préalablement à partir de modèles de régression de type Cox. Nous visons dans le présent travail d'aller au-delà de ce niveau de preuve en nous appuyant sur des outils méthodologiques plus rigoureux proposés dans la littérature. Nous nous baserons sur deux approches : la première utilise les modèles de copules pour dériver ensuite le τ de Kendall comme mesure d'association entre la SG et la SSP. La seconde se base sur la construction de modèles multi-états (Randomisation – Progression - Décès) pour ensuite estimer, à partir des probabilités de transitions, la corrélation entre la SG et la SSP sous la forme d'un τ de Kendall.</p> <p>La première étape du travail consistera à simuler des scénarios de temps de survie et de progression assez semblables aux situations observées dans les études de cancer du pancréas et de voir de façon théorique comment se comporte l'indicateur de corrélation fourni par chacune des deux approches. La seconde étape consistera à appliquer les deux approches à des données d'essais de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) portant sur le cancer du pancréas.</p> <p><i>Mots clés</i> : Survie – simulation – copules – modèles multi-états – essais cliniques – cancer du pancréas – critère de substitution.</p>
--	---

<p>Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf)</p>	<p>Weber, E. M., & Titman, A. C. (2019). Quantifying the association between progression-free survival and overall survival in oncology trials using Kendall's τ. <i>Statistics in medicine</i>, 38(5), 703-719.</p> <p>Makris, E. A., MacBarb, R., Harvey, D. J., & Poultsides, G. A. (2017). Surrogate end points for overall survival in metastatic, locally advanced, or unresectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of 24 randomized controlled trials. <i>Annals of surgical oncology</i>, 24(8), 2371-2378.</p> <p>Petrelli, F., Coinu, A., Borgonovo, K., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of 30 randomized first-line trials. <i>Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International</i>, 14(2), 124-131.</p> <p>Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M., Geys, H., & Renard, D. (2001). Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. <i>Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)</i>, 50(4), 405-422.</p>
---	--

La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

<http://www.ffcd.fr/>

La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), créée en 1981, est une association loi 1901 constituée d'un réseau national de médecins cliniciens et chercheurs experts en cancérologie digestive. Ses objectifs majeurs sont :

- La formation des professionnels et la promotion de la recherche, en oncologie digestive.
- La conduite d'essais thérapeutiques académiques.

Pour mettre en œuvre ses objectifs, la FFCD s'appuie sur le Centre de Randomisation – Gestion – Analyse (CRGA), plateforme opérationnelle basée à l'UFR des Sciences de Santé de l'Université de Bourgogne (Dijon). Tous les métiers de la recherche clinique sont présents à la FFCD, la quasi-totalité étant regroupée au CRGA :

- Pour faire lien entre le CRGA à Dijon et les investigateurs nationaux, des Attachés de Recherche Clinique se déplacent dans les hôpitaux afin de récolter les données et informer les différents centres des nouveautés (exemple : nouveau protocole prêt à l'inclusion).
- Les données recueillies sont gérées et validées par le Data Manager avant de pouvoir être étudiées.
- Le statisticien est impliqué dans le design de l'étude, l'analyse des données et la publication de l'essai.
- Le méthodologiste prend en charge les questions de méthodologie statistique récurrentes en lien avec les essais et propose des outils statistiques avancés pour permettre une exploitation efficace des données des essais et répondre à des problématiques plus complexes.
- Le chef de projet assure la coordination des essais entre les différents corps de métier.
- Les informaticiens sont en charge de maintenir le site internet tout en assurant le développement des logiciels et outils utiles à la structure.
- La pharmacovigilance s'occupe d'évaluer les effets indésirables graves résultants de l'utilisation des médicaments durant le protocole.

Quelques chiffres et dates clés :

Le portefeuille d'études de la FFCD est aujourd'hui le plus important dans le domaine de la cancérologie digestive française permettant ainsi à chaque patient qui le souhaite d'accéder aux programmes de recherche encadrés par les spécialistes de la profession.

Depuis 1988, date de la création du Conseil Scientifique, la FFCD a mené plus de **100 essais** thérapeutiques dans **500 centres investigateurs** grâce à la participation de plus de **17 000 patients**.

2000 : Labellisation et financement du CRGA par la Ligue nationale contre le cancer.

Depuis 2006, la FFCD a signé un partenariat PRODIGE (Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive) avec le groupe digestif d'UNICANCER pour améliorer la structuration et la cohérence de la recherche en oncologie digestive française.

Le partenariat PRODIGE s'est élargi en **2017** au groupe coopérateur GERCOR.

Le partenariat a permis la mise en place de plus de 60 études d'envergure nationale et internationale.

2007 : Labellisation par l'INCa du Centre de Randomisation - Gestion - Analyse de la FFCD reconnaissant ainsi la qualité des travaux émanant de son centre de traitement de données.

2009 : Soumission de tous les essais de la FFCD au comité de patient de la Ligue contre le cancer.

Création des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO).

2012 : Labellisation par l'INCa de l'intergroupe de dimension internationale dans le domaine de la cancérologie digestive (FFCD, UNICANCER, GERCOR).

2018 : La FFCD est le groupe qui a été nommé pour représenter pendant 2 ans tous les GCO.