

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	DRCI – Centre Léon Bérard
Adresse	28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08
Chef de service/Directeur	Dr David PEROL
Tél	04 78 78 28 79
Fax	04 78 78 27 15
Courriel	David.perol@lyon.unicancer.fr

Responsable encadrement de l'étudiant	Sylvie CHABAUD
Adresse	28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08
Tél	04 78 78 27 98
Fax	04 78 78 27 15
courriel	Sylvie.chabaud@lyon.unicancer.fr
Adresse du lieu du stage	Centre Léon Bérard – DRCI - 28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08

CO-ENCADRANT	Xavier PAOLETTI
Adresse	Département d'Epidémiologie et de Biostatistique - Institut Gustave Roussy - 114 rue Ed Vaillant - 94805 Villejuif cedex
Tél	01 42 11 65 64
Fax	
courriel	Xavier.paoletti@gustaveroussy.fr

OBLIGATOIRE : Responsable BioStatistique	Dr David PEROL
Adresse	Centre Léon Bérard – DRCI - 28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08
Tél	04 78 78 28 79
Fax	04 78 78 27 15
courriel	David.perol@lyon.unicancer.fr
Adresse du lieu du stage	Centre Léon Bérard – DRCI - 28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08

Titre du stage	Impact du cross-over sur l'évaluation des critères post-progression, tels que la survie globale dans le cadre d'un essai clinique randomisé
Sujet détaillé du stage	Contexte : dans un essai clinique randomisé, les patients sont répartis de manière aléatoire dans le groupe traité (recevant la stratégie expérimentale) ou dans le groupe contrôle (recevant la stratégie de référence ou un placebo) afin de permettre une comparaison non biaisée de l'efficacité du traitement. En oncologie, essentiellement afin de permettre aux patients de groupe contrôle de disposer rapidement en 2nde ligne de traitement d'un traitement expérimental jugé innovant, le design des essais randomisés prévoit par ailleurs fréquemment la possibilité de « cross-over » à progression pour les patients du bras contrôle à qui on propose de recevoir le traitement expérimental. Le cross-over peut avoir un impact sur l'évaluation des critères post-progression, tels que la survie globale, impliquant une sous-estimation de l'effet du traitement. Ainsi, l'analyse en intention de traiter, si elle permet de contrôler les facteurs de confusion à l'inclusion, ne protège pas contre le biais potentiel dans l'estimation du bénéfice de survie globale. De même, les méthodes classiquement utilisées (exclusion de l'analyse des patients avec cross-over ; censure des données des patients à la date de changement de bras de traitement pour les patients concernés) sont associées à des biais de sélection, à des censures informatives et à une perte de puissance (durée de suivi raccourcie, réduction du nombre d'événements dans le bras contrôle ...). Si elles peuvent être considérées quand le taux de patients avec cross-over est faible, elles sont inadéquates dès que ce taux devient supérieur à 5 ou 10% des patients randomisés. Récemment, plusieurs méthodes statistiques ¹⁻³, basées sur la modélisation (IPCW : <i>Inverse Probability of Censoring Weighting</i> ; RPSFT : <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>) ont été développées pour prendre en compte ce biais dans l'estimation de l'effet du traitement et peuvent être utilisées pour améliorer l'interprétation des résultats de l'étude. Ces approches sont différentes dans leur conception et requièrent des hypothèses plus ou moins fortes tant au niveau du plan d'expérience qu'au niveau de l'analyse et le choix de l'une ou l'autre repose actuellement essentiellement sur les pratiques de chaque équipe plutôt que sur une étude comparative dans des contextes précis. Objectifs du stage : la première étape du travail consistera en une revue exhaustive de la littérature afin d'identifier toutes les méthodes statistiques développées pour prendre en compte l'impact sur l'effet traitement du cross-over tel que défini précédemment. Les performances de ces méthodes seront comparées et discutées. Ces différentes méthodes pourront ensuite être appliquées de manière rétrospective (programmation, simulation) aux données d'un essai clinique déjà publié promu par le GINECO intégrant un design utilisant le cross-over, essai dont la base de données individuelle sera fournie par le groupe GINECO. Cette base comprend des variables potentiellement pronostique du devenir du patient mesurées de façon répétées au cours du temps qui la rendent particulièrement riche pour des approches de type IPCW. Cette étape permettra d'évaluer sur ces données la faisabilité et les performances des différentes méthodes disponibles, afin d'identifier la ou les plus pertinentes à appliquer dans le contexte

	d'essais utilisant un cross-over. En perspective, les résultats de ce travail pourront être mis à profit pour réaliser des analyses de sensibilité en survie dans des essais thérapeutiques avec cross-over du GINECO, en cours d'inclusion ou de planification.
--	--

Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf)	1. Robins JM. et al. Biometrics 2000; 56:779-88. 2. Yoshida M. et al. Clin Trials 2007; 4:318-28. 3. Colleoni M. et al. J Clin Oncol 2011 ; 29: 1117–24. 4. Jönsson L. et al. Analyzing Overall Survival in Randomized Controlled Trials with Crossover and Implications for Economic Evaluation Value in Health 2014; 17:707-13.
--	--