



BUT SD – PARCOURS EMS

RAPPORT ESSAIS CLINIQUES

BOULAINÉ Thomas

KPANOU Samuel

TAGNY Harold

SAILLARD Hugo

Table des matières

Introduction.....	3
Analyses descriptives globales :	4
1. Analyses Principales.....	7
1.1 Analyse principale de la réponse de l'hémoglobine	7
1.2 Analyses par sous-groupes	8
1.2.1 Groupe d'âge	8
1.2.2 Utilisation de l'hydroxyurée	9
1.2.3 Antécédents de crises vaso-occlusives	10
Conclusion des analyses principales.....	10
2. Analyses secondaires	11
2.1 Analyses complémentaires du changement de taux d'hémoglobine.....	11
2.2 Evolution des mesures liées à l'hémolyse.....	13
2.2.1 Evolution du taux de bilirubine.....	13
2.2.1 Evolution du taux de réticulocytes.....	16
3. Analyse du Taux d'Incidence	18
Conclusion Générale	19

INTRODUCTION

Le présent rapport offre une analyse approfondie des résultats de l'étude clinique de phase 3 menée par Blood Unit Therapeutics (BUT) et intitulée "BUT-03". Cette étude vise à évaluer l'efficacité du Voxelotor dans le traitement de la drépanocytose chez les patients adultes et adolescents.

À travers ce document, nous explorerons les données générées par l'essai, en nous concentrant sur les méthodes statistiques décrites dans le Plan d'Analyse Statistique (SAP). L'objectif principal de cette analyse est d'évaluer l'impact du Voxelotor sur les niveaux d'hémoglobine par rapport à un placebo, tout en examinant des objectifs secondaires tels que les mesures cliniques d'hémolyse et les crises vaso-occlusives à long terme. Ce rapport fournira une compréhension approfondie des résultats obtenus, en mettant en lumière les différentes analyses effectuées selon les critères définis dans le SAP.

ANALYSES DESCRIPTIVES GLOBALES

Description

Nous avons à disposition deux jeux de données. Le premier se nommant « subj » correspond aux données relatives aux patients dès l'entrée de ce dernier dans la période d'étude. Ce jeu de données contient les variables « SUBJID » pour l'identifiant du patient, « SITEID » pour le numéro de centre, « AGE » pour l'âge du patient, « SEX » qui contient le sexe du patient, « GENE_TYPE » pour le génotype de l'hémoglobine et « HU » qui contient un indicateur d'utilisation antérieure de l'hydroxyurée.

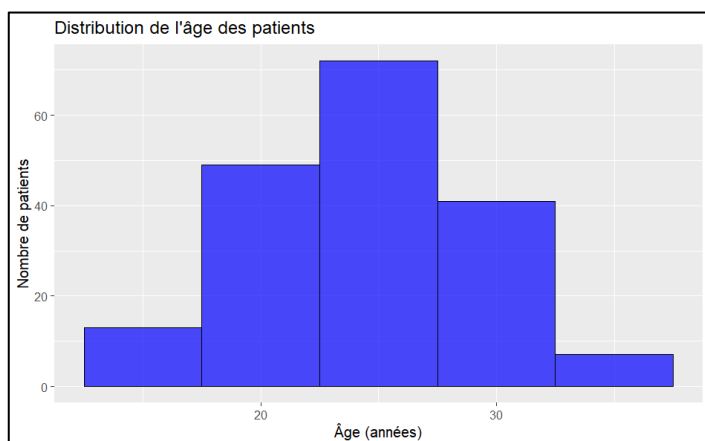
Concernant notre deuxième jeu de données, il se nomme « follow » et contient les données de suivies du patient. On retrouve la variable « SUBJID », puis la variable « MEASURE » qui correspond au type de mesure évalué, « VISIT » qui correspond à la date de visite et enfin « VALUE » la valeur de la mesure.

Pour mener à bien cette étude nous allons joindre les deux tables pour n'en créer qu'une. Voici l'exemple d'un patient :

	SUBJID	MEASURE	VISIT	VALUE	SITEID	AGE	SEX	GENE_TYPE	HU	TRTA	agegroup	vocgroup
1	SUBJ0201	HB	BASELINE	9.690510	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
2	SUBJ0201	RTC	BASELINE	11.727720	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
3	SUBJ0201	BILI	BASELINE	76.036675	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
4	SUBJ0201	VOC	BASELINE	2.000000	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
5	SUBJ0201	HB	W72	9.082168	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
6	SUBJ0201	RTC	W72	11.771188	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
7	SUBJ0201	BILI	W72	76.066112	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1
8	SUBJ0201	VOC	W72	0.000000	1	27.59448	female	HBSB	Oui	PLB	Adult	>1

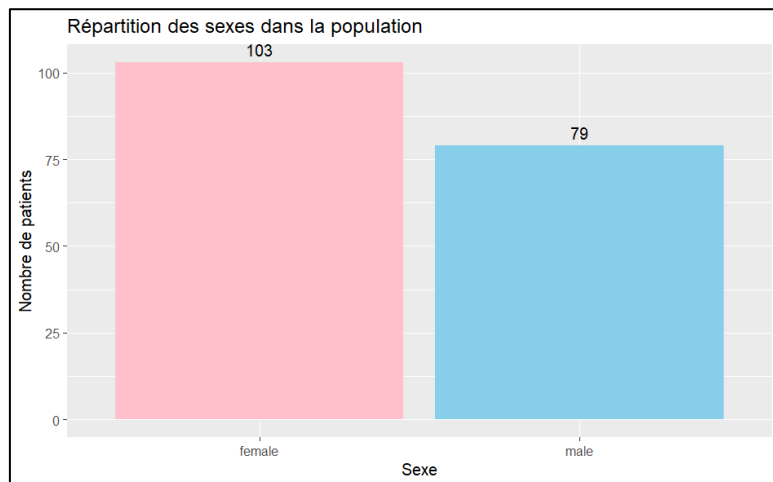
Enfin, il faut savoir que la base contient 6 valeurs manquantes. Ces dernières concernent la variable « VALUE ». Elles sont toutes observées à la 72 semaine après traitement. On les considérera comme données censurées.

Distribution de l'âge des patients



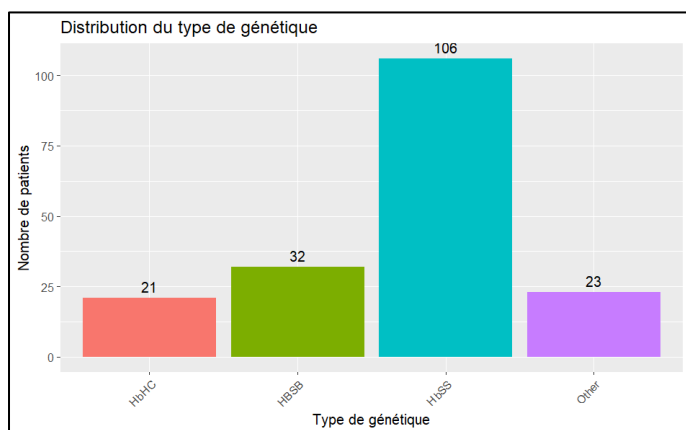
On observe dans notre population une séparation de nos classes d'âges en 5 groupes différents. On remarque qu'il y a beaucoup plus de monde dans la classe du milieu. La distribution de l'âge correspond donc à la classe du milieu (22-27 ans). C'est une distribution de loi Normale.

Répartition des sexes



Nous avons une distribution de 79 hommes pour 103 femmes, cela nous donne une fréquence de 43% d'hommes pour 57% de femmes.

Distribution du type de génétique



On remarque alors que beaucoup de patients à savoir 58% de notre base comprennent un gène de type HbSS or les autres sont moins représentés avec le gène HBSB à 17,5% ainsi que le gène HbHC représenté à 11,5%. Concernant les 13% manquants, ils ont un type génétique autre de ceux que nous avons cités précédemment.

A présent, si nous devons regarder les types de gènes en prenant en compte le paramètre de l'utilisation préalable d'hydroxuré (HU), nous obtenons le tableau suivant :

Var1 <fctr>	Var2 <fctr>	Freq <int>
HbHC	Non	8
HBSB	Non	13
HbSS	Non	36
Other	Non	9
HbHC	Oui	13
HBSB	Oui	19
HbSS	Oui	70
Other	Oui	14

Par type de génétique

Nous retrouvons donc parmi les patients ayant un type génétique HbHC 8 patients n'ayant pas eu d'utilisation préalable d'HU ce qui nous donne pour le type HbHC 38% n'ayant pas utilisé préalablement d'HU lorsque 62% en ont utilisé.

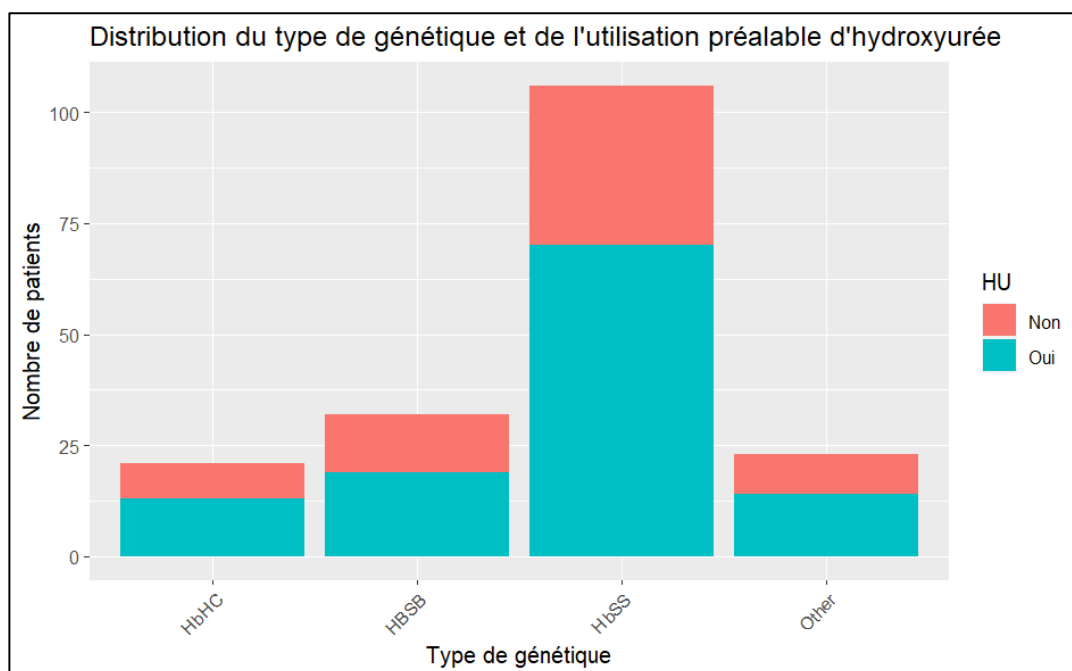
Nous avons également 13 patients de type HBSB n'ayant pas eu d'utilisation préalable d'HU ce qui nous donne pour ce type une proportion de 40% contre 60% ayant utilisé.

Dans le groupe HbSS, nous avons 36 patients n'ayant pas utilisés d'HU au préalable ce qui nous donne une proportion de 34% n'ayant pas utilisé d'HU contre 66% ayant utilisé.

Concernant les autres types de génétique, nous avons 9 patients n'ayant pas eu recours à l'utilisation d'HU au préalable ce qui nous donne 39% de patients contre 61% de patients ayant eu un recours préalable aux hydroxuré.

Il y a également une sur-représentation des patients ayant un type 'HbSS' par rapport aux autres types de gènes.

En graphique, retrouvons la représentation suivante :



1. ANALYSES PRINCIPALES

1.1 Analyse principale de la réponse de l'hémoglobine

Ici, nous analyserons le taux de réponse de l'hémoglobine. Ce taux de réponse est calculé de la sorte : Un sujet est considéré comme un répondeur en hémoglobine (Hb) si l'augmentation du niveau d'Hb est > 1 g/dL. Nous calculons donc dans un premier temps la différence du taux d'hémoglobine entre la date de début de l'étude (baseline) et la date de fin de l'étude (72^{ème} semaine). Puis nous attribuons un 1 au patient si l'augmentation est supérieur à 1g/dL, 0 sinon.

Pour analyser cela, voici le protocole :

Le taux de réponse Hb sera analysé à l'aide d'un test du Chi-2 avec correction de Yates, ou d'un test exact de Fischer si le Chi-2 n'est pas applicable. Si le Chi-2 n'est pas applicable. Le groupe Voxelotor (1500 mg) sera comparé au placebo.

Nous obtenons tout d'abord le tableau suivant avec le test de Fisher relatif :

Group	PLB	VOX_1500
0	92	39
1	0	51
Test exact de Fisher p-value: 9.323818e-21		

Ici le groupe 0 correspond à un « non-répondant en hémoglobine » et 1 correspond à un « répondeur en hémoglobine ».

On constate à première vue que l'utilisation du Voxelotor semble être efficace concernant le taux d'augmentation en hémoglobine. En effet on constate qu'il y a 51 personnes ayant pris le VOX_1500 qui ont vu leur taux d'hémoglobines augmenter de plus d'1g/dL contre 0 dans le groupe ayant pris un placebo.

Pour confirmer nos suppositions, nous avons effectué un test exact de Fisher car le test du CHI2 était impossible à la vue de la répartition des patients dans le tableau de contingence.

On pose donc les hypothèses suivantes :

H_0 : le taux de réponse en hémoglobine est égal chez les deux groupes (placebo/Voxelotor)

H_1 : le taux de réponse en hémoglobine est différent selon le groupe de traitement

On constate que la p-valeur du test de Fisher est très significative ($<0.01\%$), nous sommes donc amenés à rejeter l'hypothèse H_0 et à conclure avec un risque très faible ($<0.01\%$) de se tromper que le taux de réponse en hémoglobine est significativement différent selon le groupe de traitement à la 72^{ème} semaine après le début de l'étude.

Cela confirme l'efficacité du Voxelotor sur les patients ayant la drépanocytose concernant l'augmentation du taux d'hémoglobine.

1.2 Analyses par sous-groupes

Concernant les analyses par sous-groupes, nous allons effectuer le même procédé mais en divisant les patients par sous-groupes dont voici les caractéristiques :

a) Groupe d'âge :

- Adolescents (12 à <18 ans)
- Adultes (18 à 65 ans)

b) Utilisation de l'hydroxyurée au début de l'étude (baseline) :

- Oui
- Non

c) Historique des crises vaso-occlusives (VOC) au début de l'étude :

- 1
- >1

Nous allons donc faire une table de contingence pour chaque groupe, puis nous allons effectuer un test de Fischer. Avec les mêmes hypothèses émises au préalable (H_0 contre H_1)

1.2.1 Groupe d'âge

Nous retrouvons donc les deux tableaux suivants, avec les p_valeurs associés :

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Adolescent		
Group	PLB	VOX_1500
0	10	5
1	0	5
Test exact de Fisher p-value: 0.03250774		

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Adult		
Group	PLB	VOX_1500
0	82	34
1	0	46
Test exact de Fisher p-value: 6.689039e-19		

On constate que l'effectif est très restreint dans le groupe des adolescents, ce qui peut affecter les résultats du test de Fischer. On remarque d'ailleurs que la p-valeur est inférieure au seuil de 5% mais pas à celui de 1%.

Dans les deux cas ici, les p-valeurs sont inférieures au seuil de 5%, nous sommes donc amenés à rejeter l'hypothèse H_0 et à dire que le taux de réponse en hémoglobine est significativement différent selon le groupe de traitement à la 72^{ème} semaine après le début de l'étude, que ce soit dans le groupe des adolescents ou celui des adultes.

Toutefois, à la vue du faible nombre de données, notamment pour le groupe des adolescents, il faudrait évaluer l'intervalle de confiance pour être sûr de notre décision.

1.2.2 Utilisation de l'hydroxyurée

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Utilisation de l'hydroxyurée - Oui		
Group	PLB	VOX_1500
0	53	33
1	0	30
Test exact de Fisher p-value:		
1.724412e-10		

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Utilisation de l'hydroxyurée - Non		
Group	PLB	VOX_1500
0	39	6
1	0	21
Test exact de Fisher p-value:		
3.323441e-12		

Même constatation ici, que ce soit dans le groupe des personnes ayant pris de l'hydroxyurée ou non, le Voxelotor semble plus efficace que le placebo.

Nous pouvons affirmer cela à la vue des p-valeurs qui sont extrêmement faibles dans les deux groupes.

1.2.3 Antécédents de crises vaso-occlusives

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Historique des VOC = 1		
Group	PLB	VOX_1500
0	44	24
1	0	26
Test exact de Fisher p-value: 1.775427e-09		

Tableau de Contingence - Sous-groupe : Historique des VOC >1		
Group	PLB	VOX_1500
0	48	15
1	0	25
Test exact de Fisher p-value: 6.669282e-12		

Enfin, concernant les antécédents de crises vaso-occlusives, nous faisons le même constat, la prise du voxelotor induit un meilleur taux de réponse en hémoglobine, quel que soit le groupe lié aux antécédents de crises vaso-occlusives.

Conclusion des analyses principales

Dans l'ensemble, les analyses principales et par sous-groupes convergent vers une conclusion cohérente. Le Voxelotor démontre une efficacité significative dans l'augmentation du taux d'hémoglobine chez les patients atteints de drépanocytose, indépendamment de l'âge, de l'utilisation antérieure d'hydroxyurée, et du nombre d'antécédents de crises vaso-occlusives.

Limitations :

- Les effectifs, en particulier dans le groupe des adolescents, sont limités, ce qui pourrait influencer la robustesse des résultats.
- D'autres facteurs non pris en compte dans ces analyses pourraient exercer une influence sur les résultats.

Recommandations :

- Poursuivre la surveillance et l'évaluation de l'efficacité du Voxelotor dans des cohortes plus larges.
- Considérer des études supplémentaires pour explorer d'autres variables potentiellement influentes non incluses dans cette analyse.

2. ANALYSES SECONDAIRES

2.1 Analyses complémentaires du changement de taux d'hémoglobine

Dans cette analyse secondaire, nous examinerons le changement par rapport à la valeur de départ de la teneur en hémoglobine au fil du temps jusqu'à la semaine 72, que ce soit en valeur absolue ou en pourcentage d'évolution. Pour ce faire, nous utiliserons un modèle d'analyse de covariance ajustée (ANCOVA). Les termes d'effet fixe incluront le groupe de traitement et l'utilisation d'hydroxyurée à la date de départ. La valeur de l'hémoglobine au départ sera également une covariable. Les données manquantes en raison d'abandons prématurés ou de visites manquées ne seront pas imputées pour cette analyse, qui sera réalisée sur les cas complets.

Le modèle correspondra donc à ceci :

```
lm(formula = difference ~ TRTA + HU + hb_base, data = HB_SS_NA_W72)
```

En faisant un résumé du modèle, nous obtenons les résultats suivants :

term	estimate	std.error	statistic	p.value
(Intercept)	0.31174147	0.44763872	0.6964131	0.487
TRTAVOX_1500	1.29072741	0.05323472	24.2459716	0.000
HUOui	-0.28528801	0.05652031	-5.0475312	0.000
hb_base	-0.03245119	0.05183297	-0.6260724	0.532

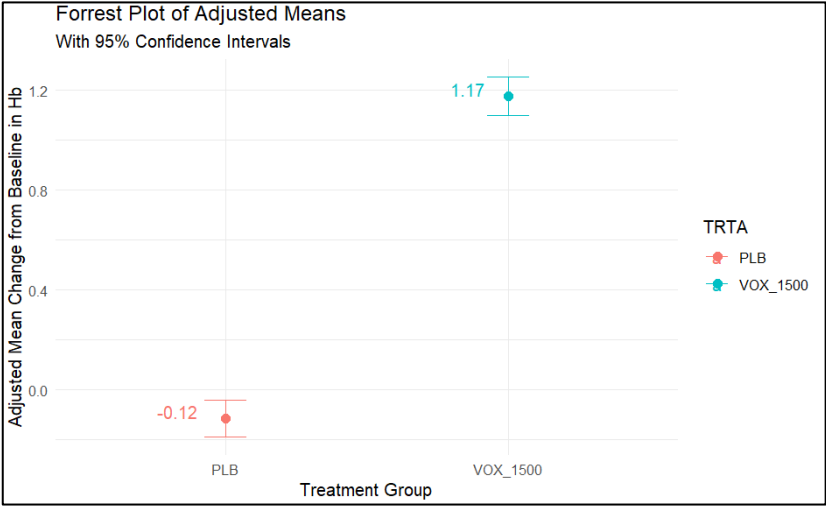
On constate dans ce premier graphique que le VOX_1500 a bien un effet positif sur le taux d'hémoglobine, comme nous l'avons confirmé précédemment. Par ailleurs, le fait d'avoir pris de l'hydroxyurée a aussi un effet significatif (selon la pvalue). Pour interpréter cela, nous pouvons dire que l'augmentation du taux d'hémoglobine est légèrement meilleure chez les personnes qui n'ont pas pris d'hydroxyurée que chez les personnes en ayant pris, toutes choses étant égales par ailleurs. On le constate notamment grâce au coefficient de la variable « HUOui » qui est négatif et sa pvalue très significative. Quant au taux d'hémoglobine de base, ce dernier n'a pas d'influence significative sur l'augmentation ou la diminution du taux d'évolution d'hémoglobine.

En regardant de plus près les valeurs ajustées des moyennes de la différence entre la valeur à baseline et la 72^{ème} semaine, nous obtenons le tableau ci-dessous :

TRTA	lsmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
PLB	-0.115840	0.03744753	172	-0.1897559	-0.0419241
VOX_1500	1.174887	0.03890374	172	1.0980972	1.2516777

On constate ici que les valeurs des moyennes ajustées sont assez différentes. Le taux d’hémoglobine à en moyenne augmenté de 1,17g/dL dans le groupe des patients utilisant le Voxelotor, contre une baisse moyenne de 0,11g/dL dans le groupe des patients ayant eu un placebo. Les intervalles de confiance nous confortent quant à cette décision.

Enfin pour mieux constater cette différence, nous pouvons l’observer grâce au graphique ci-dessous :



Enfin, plus en détail, nous retrouvons le tableau ci-dessous qui comprend les statistiques descriptives de base de la variation du taux d’hémoglobine, que ce soit la variation absolue ou la variation en pourcentage.

Statistiques descriptives pour les variations de HB par groupe de traitement						
Variable	TRTA	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Abs Difference	PLB	-0.1350026	-0.06748369	0.3912570	-1.2816233	0.6211583
Abs Difference	VOX_1500	1.1190696	1.07400862	0.3588377	0.1610412	1.8274676
Percent Change	PLB	-1.5255926	-0.75861364	4.4574400	-14.0667772	7.1458436
Percent Change	VOX_1500	12.7582887	12.75244742	4.2627788	1.8515259	21.3820422

Cela étaye un peu plus nos propos. En effet on constate que les moyennes ne sont pas erronées à cause de valeur trop élevés ou trop basses.

En moyenne, le taux d'hémoglobine évolue de 12,8% chez les personnes ayant pris le voxelotor contre une évolution nulle voir négative (-1,5%) chez les personnes ayant pris le placebo. On remarque également que le taux d'hémoglobine est toujours en hausse chez le groupe ayant pris le voxelotor, car le minimum du pourcentage d'évolution est de 1,85%, là où le groupe des placebos obtient un résultat minimum de -14,07%.

Au global, nous retrouvons le tableau suivant :

Statistiques descriptives pour les variation de HB					
Variable	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Abs Difference	0.4849081	0.4407919	0.7318654	-1.281623	1.827468
Percent Change	5.5351896	4.9827756	8.3793320	-14.066777	21.382042

On trouve une médiane du taux d'évolution d'hémoglobine de 5% soit une évolution absolue de +0,44 g/dL. On constate que les minimums et maximums sont très dispersés, avec un minimum de -14% concernant le taux d'évolution et un maximum de +21%.

Les médianes et moyennes vues dans ce tableau sont peu représentative, car comme nous l'avons vu précédemment, elles sont notamment biaisées par le groupe de traitement.

2.2 Evolution des mesures liées à l'hémolyse

2.2.1 Evolution du taux de bilirubine

Concernant le taux d'évolution de bilirubine au fil du temps, nous obtenons tout d'abord le tableau suivant qui correspond au résumé de notre modèle.

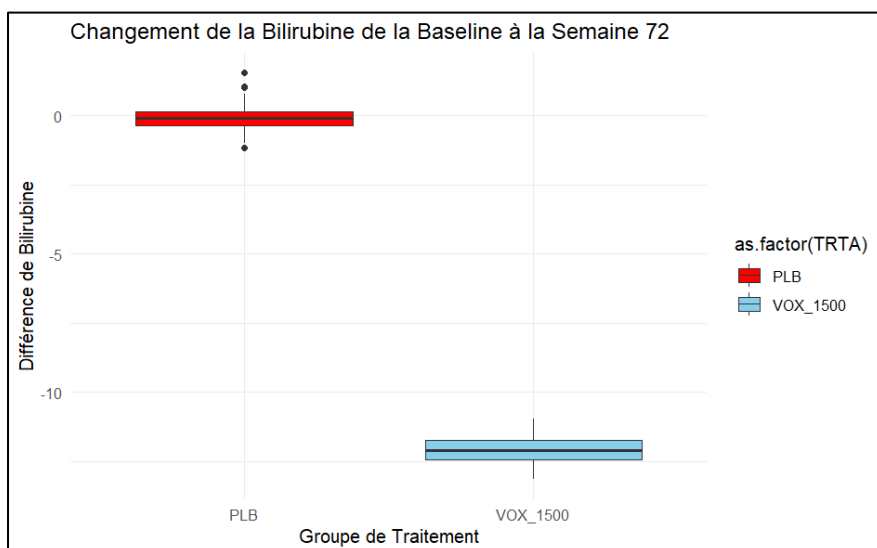
term	estimate	std.error	statistic	p.value
(Intercept)	-0.1223284284	0.086619400	-1.4122521	0.160
TRTAVOX_1500	-12.0378438844	0.069849920	-172.3386925	0.000
HUOui	0.0874731632	0.072641428	1.2041774	0.230
bili_base	0.0001645768	0.001045125	0.1574709	0.875

On constate ici que la variable de traitement ayant pour valeur voxelotor est très faible, ce qui signifie que cette dernière exerce une influence significative sur le taux de bilirubine. En regardant le coefficient, on comprend que l'usage de voxelotor diminue le taux de bilirubine, ce qui est une bonne chose, et qui va en faveur de l'utilisation du médicament. C'est la seule variable significative de notre modèle, l'utilisation d'hydroxyurée n'a pas d'influence sur le taux de bilirubine et le taux de bilirubine de base non plus.

Concernant les moyennes ajustées du taux d'évolution, nous retrouvons le tableau suivant :

TRTA	lsmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
PLB	-0.06983197	0.04901816	178	-0.1665635	0.02689952
VOX_1500	-12.10767585	0.05132718	178	-12.2089639	-12.00638778

Ainsi que le graphique correspondant :



On constate bien la différence et notamment la baisse significative du taux de bilirubine. Ici la valeur absolue du taux de bilirubine chute d'environ 12% pour le groupe Voxelotor contre une stagnation pour le groupe placebo.

Ensuite, nous regardons de plus près l'effet du voxelotor grâce au tableau suivant :

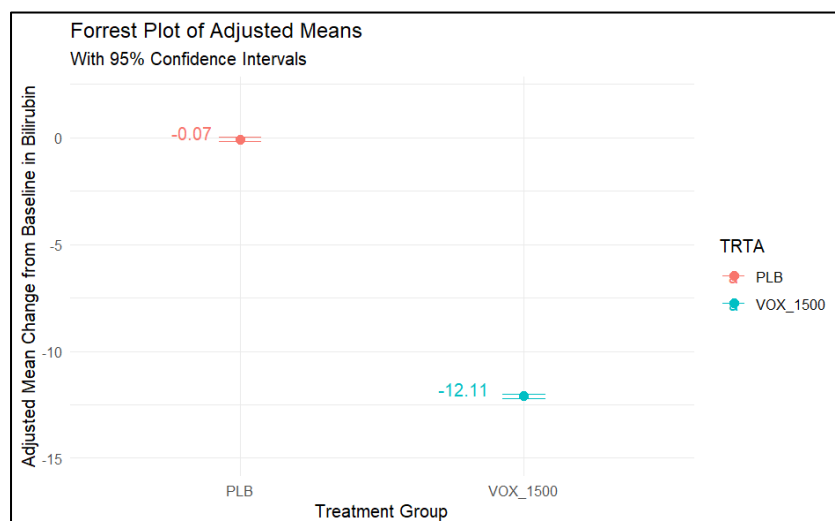
Statistiques descriptives pour les variations de Bilirubin par groupe de traitement						
Variable	TRTA	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Abs Difference	PLB	-0.06298467	-0.08826595	0.4651168	-1.169572	1.560762
Abs Difference	VOX_1500	-12.09037721	-12.12023476	0.4674748	-13.155743	-10.972544
Percent Change	PLB	-0.24772561	-0.18254634	1.7043489	-8.753063	8.575348
Percent Change	VOX_1500	-33.40932082	-27.78236377	23.5878068	-137.532965	-7.053994

Une chose que nous pouvons voir directement est la moyenne de la variation en pourcentage pour le voxelotor, qui est de -33%, et sont maximum qui est de -137% (il faut inverser le maximum est le minimum car la plus grande baisse correspond au minimum et la plus petite au maximum).

De plus on constate que le pourcentage minimum (donc maximum sur le tableau) des patients ayant pris le voxelotor (-7,05%) est quasiment égal au pourcentage maximum (donc minimum dans le tableau), du groupe placebo (-8,75%).

Globalement l'utilisation du voxelotor est très efficace comparé à l'utilisation d'un placebo concernant la baisse du taux de bilirubine.

Enfin, sur le graphique ci-dessous qui reprend les intervalles de confiance et les moyennes ajustés, on constate les mêmes choses que précédemment à savoir une forte baisse du taux de bilirubine chez les patients ayant eu le voxelotor contrairement à ceux ayant eu un placebo :



En somme l'utilisation du Voxelotor à une influence significative (bénéfique) sur le taux de bilirubine.

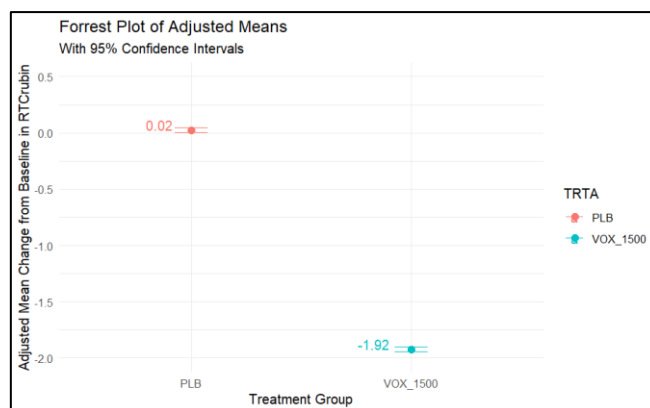
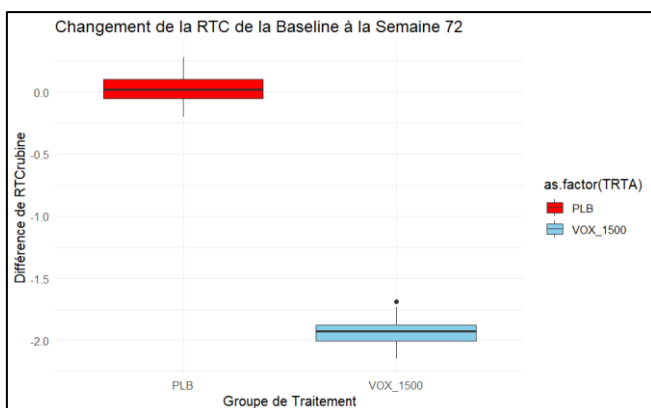
2.2.1 Evolution du taux de réticulocytes

Concernant les réticulocytes, Nous obtenons le tableau suivant pour notre modèle :

term	estimate	std.error	statistic	p.value
(Intercept)	0.0468510486	0.023744727	1.9731138	0.050
TRTAVOX_1500	-1.9468428949	0.015298111	-127.2603488	0.000
HUOui	-0.0280085839	0.015974545	-1.7533259	0.081
RTC_base	-0.0007506581	0.001506061	-0.4984248	0.619

On constate que la seule variable significative est encore une fois TRTA avec la modalité VOX_1500. D'après le coefficient, le voxelotor fais baisser le taux de réticulocytes ce qui est bénéfique. L'utilisation d'hydroxyurée aurait pu influencer le modèle toutefois la pvalue dépasse légèrement le seuil de 5%.

Concernant les moyennes ajustées nous obtenons le boxplot suivant ainsi que le tableau et le graphique relatifs aux moyennes ajustées pour confirmer nos hypothèses précédemment effectués grâce au modèle :



TRTA	lsmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
PLB	0.0237047	0.01073460	178	0.002521237	0.04488816
VOX_1500	-1.9231382	0.01124894	178	-1.945336648	-1.90093975

On constate que le Voxelotor à une influence significative sur le taux de réticulocyte. Ce dernier à un effet bénéfique sur ce dernier, on constate une baisse d'environ 1,92 (en unité relative à la réticulocyte), contre une stagnation pour le groupe des placebos.

Enfin pour étayer un peu plus nos propos, voici le tableau correspondant aux statistiques descriptives du taux de variation (absolu et en pourcentage).

Statistiques descriptives pour les variations de RTC par groupe de traitement						
Variable	TRTA	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Abs Difference	PLB	0.02160291	0.01611436	0.10713590	-0.2009631	0.2782801
Abs Difference	VOX_1500	-1.92876987	-1.92689744	0.09783408	-2.1477883	-1.6876410
Percent Change	PLB	0.18051627	0.14039148	1.10524283	-2.9888921	4.7252633
Percent Change	VOX_1500	-18.71596414	-17.06711933	7.51424190	-36.6155889	-4.9528780

On relève la même chose que précédemment à savoir que la plus faible baisse de RTC pour les patients ayant pris le voxelotor est plus haute que la plus forte baisse des patients ayant pris un placebo.

En somme, la prise du voxelotor est aussi très intéressante concernant la baisse de réticulocytes, car elle a un effet significatif sur ce dernier.

3. ANALYSE DU TAUX D'INCIDENCE

Afin de déterminer le taux d'incidence annuel, nous avons effectué le calcul en soustrayant la valeur des composés organiques volatils (VOC) à la ligne de base de la valeur correspondante à la 72e semaine. Cette différence a ensuite été divisée par 52 (le nombre de semaines dans une année) pour obtenir le taux d'incidence annuel. Par la suite, un code a été développé pour générer des statistiques descriptives concernant les taux d'incidence annuels en fonction des différents groupes de traitement, à savoir le groupe de traitement placebo, le groupe de traitement Voxelotor_1500, et enfin un groupe sans distinction de traitement.

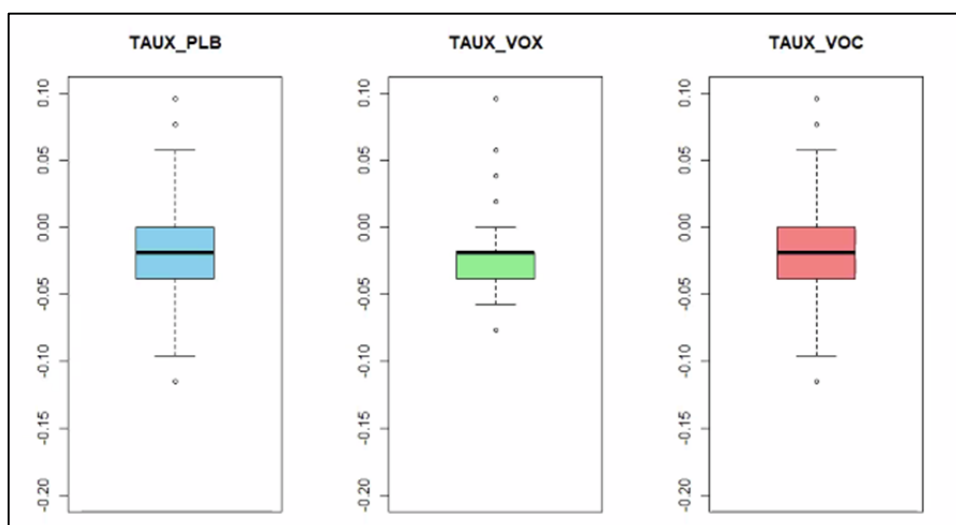
Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.11538	-0.03846	-0.01923	-0.01902	0.00000	0.09615
Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.07692	-0.03846	-0.01923	-0.01709	-0.01923	0.09615
Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.115385	-0.038462	-0.019231	-0.018068	-0.004808	0.096154

Voici ce que nous pouvons affirmer :

Concernant le traitement placebo, les valeurs varient de -0.11538 à 0.09615, avec une médiane de -0.01923 et une moyenne de -0.01902. La plupart des données se situent entre -0.03846 (premier quartile) et 0.00000 (troisième quartile). Pour le traitement Voxelotor_1500, les valeurs varient de -0.07692 à 0.09615, avec une médiane de -0.01923 et une moyenne de -0.01709. Bien que la dispersion des données soit relativement similaire pour les deux traitements, la moyenne est légèrement inférieure pour le Voxelotor_1500, ce qui pourrait indiquer une différence significative par rapport au placebo.

En ce qui concerne les statistiques descriptives du taux d'incidence sans distinction de traitement, les valeurs varient de -0.115385 à 0.096154, avec une médiane de -0.019231 et une moyenne de -0.018068. La dispersion des données semble plus importante, avec un écart interquartile (IQR) allant de -0.038462 à -0.004808. Un boxplot a été élaboré pour illustrer de manière plus graphique ces résultats.

Voici un boxplot illustrant mieux ces résultats :



CONCLUSION GENERALE

L'analyse des résultats à la 72e semaine de l'étude révèle des variations significatives dans le taux de réponse à l'hémoglobine entre les différents groupes de traitement. Que les participants aient ou non reçu une supplémentation en hémoglobine, le voxelotor se distingue par son efficacité accrue par rapport au placebo, selon les résultats des analyses effectuées. Le voxelotor démontre une efficacité notable dans l'élévation du taux d'hémoglobine chez les individus atteints de drépanocytose, indépendamment de l'âge, de l'utilisation préalable d'hydroxyurée ou du nombre d'incidents de crises vaso-occlusives.

Les effets bénéfiques du voxelotor sont manifestes, induisant en moyenne une augmentation de 12,8% du taux d'hémoglobine. En revanche, chez les patients ayant reçu le placebo, aucune évolution positive, voire une évolution négative, n'est observée. En outre, le voxelotor exerce un impact significatif sur la réduction du taux de bilirubine, entraînant une diminution d'environ 12%, contrairement au groupe placebo où une stagnation est constatée.

Par ailleurs, l'influence du voxelotor sur le taux de réticulocytes est notable, se traduisant par une diminution d'environ 1,92 (unité relative à la réticulocyte), tandis que le groupe placebo présente une stagnation de ce paramètre.

Dans l'ensemble, les résultats convergent vers une conclusion cohérente, affirmant l'efficacité du Voxelotor dans le traitement de la drépanocytose. Les analyses principales et secondaires, ainsi que les évaluations par sous-groupes, confirment de manière robuste les avantages du Voxelotor, tout en mettant en lumière quelques limites liées aux effectifs restreints dans certains groupes.

En vue d'approfondir la recherche, il serait pertinent d'explorer la tolérance des patients au voxelotor, étant donné sa nature médicamenteuse qui nécessite une surveillance attentive lors de son utilisation. Parallèlement, une investigation visant à identifier d'autres traitements potentiellement plus efficaces et moins contraignants que l'hydroxyurée pourrait être envisagée pour optimiser la prise en charge des patients atteints de drépanocytose.